



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**CORRELAÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA COM AS ALTERAÇÕES  
METABÓLICAS NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM ESPECTROSCOPIA  
REALIZADO NA CLINICA LOBO NO PERÍODO DE JANEIRO A DEZEMBRO DE  
2006**

**Wanessa Ferreira dos Santos**

**BELÉM-PARÁ  
2009**

**WANESSA FERREIRA DOS SANTOS**

**CORRELAÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA COM AS  
ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM  
ESPECTROSCOPIA REALIZADO NA CLINICA LOBO NO PERÍODO DE  
JANEIRO A DEZEMBRO DE 2006**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
para obtenção de grau em medicina pela  
universidade Federal do Pará.

**Orientador:** Prof. Dr Júlio Bernardes

**Co - Orientador:** Dr Maurício Massulo

**BELÉM-PARÁ  
2009**

**WANESSA FERREIRA DOS SANTOS**

**CORRELAÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA COM AS ALTERAÇÕES  
METABÓLICAS NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM ESPECTROSCOPIA  
REALIZADO NA CLINICA LOBO NO PERÍODO DE JANEIRO A DEZEMBRO DE  
2006**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado  
para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará

**Banca Examinadora:**

---

**Orientador**

---

**Nome/ Instituição**

---

**Nome/Instituição**

Julgado em: ----/ ----/ ----

Conceito: -----

Dedico esta conquista a Deus e a minha família, que mesmo estando longe e sem terem tido a oportunidade de acompanhar o cotidiano desta jornada, colaboraram na forma de apoio e incentivo moral, psicológico e financeiro.

## **AGRADECIMENTOS**

Na incrível e árdua jornada que enfrentei em busca do conhecimento e competências para concretizar esta obra, encontrei Homens que foram mais do que professores, foram mestres e acima de tudo amigos. Amigos que transmitiram o seu saber e guiou-me nos momentos de incerteza, que em cada acerto vinham com elogios, e em cada erro, com a paciência de me ensinar novamente. Fez-me desafiar as impossibilidades e acreditar que todo obstáculo podia ser transposto.

Esta chegando a hora de caminhar sozinha, mas sempre alicerçada nos seus ensinamentos, os quais jamais esquecerei.

Minha profunda admiração e gratidão ao Senhor Dr. Julio Bernardes e Dr. Maurício Massulo orientador e co-orientador da seguinte pesquisa, pelo valioso auxílio desde o princípio.

Agradeço ainda a todos os médicos urologistas (Dr Aluizio Fonseca, Oscar Teixeira, Roberto Cepêda e Ricardo Rocha), que contribuíram fornecendo dados importantes para concretização deste trabalho.

Ao Dr. Leônidas que gentilmente se disponibilizou com as análises histopatológicas do estudo em questão

E em especial, agradeço ao Dr Arnaldo Lobo, que com muita humildade e satisfação acolheu-me em sua clinica permitindo o desenvolvimento deste trabalho.

Ninguém poderá ser médico verdadeiro se antes não foi ordenado por Deus, pois, só Ele dá a sabedoria médica que não se encontra na experiência dos livros.

( Paracelso)

## RESUMO

O câncer de próstata atinge quase 50% dos indivíduos com 80 anos. Em nosso país, segundo as últimas projeções do Instituto Nacional do Câncer (INCA), excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata será a neoplasia mais freqüente em todas as regiões. O criterioso rastreamento para essa patologia se faz extremamente necessário para detecção e tratamento precoce do mesmo. O estudo em questão teve como objetivo realizar a correlação entre métodos de rastreamento como toque digital da próstata, nível de antígeno prostático específico, alterações metabólicas obtidas pelas imagens espectroscópicas na ressonância magnética, com a presença do câncer de próstata. Assim, foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo, incluindo como amostra todos os pacientes que realizaram espectroscopia prostática com ressonância magnética, em clínica particular no período de janeiro a dezembro de 2006. Os prontuários desses pacientes foram acessados, com autorização de seus respectivos médicos, e um protocolo de pesquisa previamente elaborado foi aplicado. 60 pacientes com PSA na média 8,5 ng/ml, foram analisados durante o período estudado. Todos realizaram o exame por toque digital da próstata e todos já haviam realizado, mais de uma biópsia, anterior à R M com espectroscopia. Do total da amostra (n= 60), 40 pacientes apresentaram regiões sugestivas de CaP à imagens espectroscópicas, e desses, 23 pacientes apresentaram adenocarcinoma no histopatológico com sensibilidade de 40% e especificidade de 82.2%. Constatou-se a coincidência das regiões entre o achado da alteração na RME com as evidências de consistência aumentada ao TDP e a presença de CaP. A espectroscopia é um método auxiliar novo para detecção precoce das alterações da glândula prostática e que se propõe a ser mais um método de rastreamento. A associação dos métodos de rastreamento se faz necessária para que hajam índices cada vez maiores de detecção dessa patologia.

**Palavras-chave:** Próstata, neoplasia, espectroscopia, ressonância nuclear magnética

## ABSTRACT

The prostate cancer almost reaches 50% of the individuals with 80 years. In our country, according to the last projections of the National Institute of Cancer (INCA), excluding the skin tumors no melanoma, the prostate cancer will be the most frequent neoplasm in all of the areas. The discerning screening for that pathology is made extremely necessary for detection and precocious treatment of the same. The study in subject had as objective accomplishes the correlation among screening methods as digital touch of the prostate, level of antigen prostate specifies, metabolic alterations obtained by the images spectroscopy in the magnetic resonance, with the presence of the prostate cancer. Like this, a descriptive and retrospective study was accomplished, including as sample all the patients that accomplished spectroscopy Prostate with magnetic resonance, in private clinic in the period of January to December of 2006. The handbooks of those patient ones were accessed, with their respective doctors' authorization, and a research protocol previously elaborated was applied. 60 patient with PSA in the average 8,5 ng/ml, they were analyzed during the studied period. All accomplished the exam for digital touch of the prostate and all had already accomplished, more than a biopsy, previous to R M with spectroscopy . Of the total of the sample (n = 60), 40pacientes presented suggestive areas of CaP to images spectroscopy, and of those, 23 patients presented adenocarcinoma in the histopatológico with sensibility of 40% and specificity of 82.2%. the coincidence of the areas was Verified among the discovery of the alteration in RME with the consistence evidences increased to TDP and the presence of CaP. The spectroscopy is a new auxiliary method for precocious detection of the alterations of the gland Prostate and that he/she intends to be one more screening method. The association of the screening methods is made necessary so that there are indexes every time larger of detection of that pathology.

**Key-Words:** Prostate, neoplasm, spectroscopy, nuclear magnetic resonance

## **LISTA DE ABREVIATURA**

CaP- Câncer de Próstata

Cho- Colina

Cit- Citrato

Cpsa- Complexo PSA

Cr- Creatina

ERM- Espectroscopia com ressonância magnética

IERM- Imagem espectroscópica Ressonância Magnética

IRM - Imagem Ressonância Magnética

Ppm-Parte por milhão

PSA- Antígeno Prostático Específico

TDP- Toque Digital Prostático

USTR- Ultra-sonografia transretal

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>A PRÓSTATA</b> .....	<b>13</b>
2.1.1	Anatomia e fisiologia da próstata. ....	13
2.1.2	As três zonas prostáticas .....	14
<b>2.2</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	<b>16</b>
2.2.1	Métodos de Screening do câncer de próstata.....	16
2.2.2	Toque Digital Prostático (TDP).....	16
2.2.3	Antígeno Prostático Específico (PSA).....	17
2.2.4	Relação PSA livre / PSA total.....	18
2.2.4.1	PSA Complexado .....	19
2.2.4.2	Cinética do PSA.....	20
2.2.5	Ultra-sonografia transretal ( USTR) .....	21
2.2.6	Ressonância Magnética e Espectroscopia .....	22
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODO</b> .....	<b>28</b>
3.1	PACIENTES .....	28
3.2	TÉCNICA DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....	28
3.3	BIÓPSIA .....	30
3.4	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA.....	31
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
<b>4</b>	<b>RESULTADO</b> .....	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>46</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>50</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A incidência do câncer de próstata aumenta com a idade, atingindo quase 50% dos indivíduos com 80 anos; e provavelmente, não poupará nenhum homem que viver até 100 anos. (SROUGI, 1997; p 75-98).

Além disso, ele é encontrado em um número elevado de indivíduos sem lhes causar qualquer mal. Caso examinemos a próstata de homens com idade entre 60 e 70 anos e que faleceram sem doença prostática aparente, encontraremos foco canceroso em 24% deles. Contudo, 11% dos indivíduos com essa faixa etária apresentam, em vida, problemas com o câncer da próstata (SROUGI 1997; p 105-109). Em outras palavras, 13% dos tumores neste grupo têm um caráter indolente, não se manifestam clinicamente e os seus portadores morrem, por outros motivos, com o câncer, mas não pelo câncer.

Detecção precoce ou screening para um tipo de câncer é o processo de investigação e diagnóstico na sua fase inicial, antes mesmo que ele cause algum sintoma. Para algumas neoplasias, o médico pode avaliar qual grupo de pessoas corre mais risco de desenvolver a doença por causa de sua história familiar, por causa das doenças que já teve, ou por causa dos hábitos que tem como fumar, consumir bebidas de álcool ou comer dieta rica em gorduras. (SROUGI 1997; p 98-100)

Além do toque digital prostático (TDP), o PSA (antígeno prostático específico) é também utilizado para identificar o câncer. O PSA é uma glicoproteína produzida exclusivamente pela próstata, que se eleva nos casos de câncer da próstata, mas também pode aumentar em pacientes com infecção ou com crescimento benigno prostático. (ISAACS, 1983 p.15; OUDEN, 1994 p.31).

O toque exclusivo falha em 30 a 40% dos casos, as medidas de PSA falha em 20%, mas a execução conjunta dos dois exames deixa de identificar o câncer em menos de 5% dos casos. (AHMEDIN JEMAL, D. V. M. et al,2008 p. 71)

A Ressonância magnética prostática com espectroscopia de prótons e perfusão vem sendo utilizada na detecção precoce do câncer de próstata. Esse resultado é obtido através das alterações de substâncias pré-determinadas, observadas na próstata diante de um desenvolvimento de um câncer, além de promover um mapeamento de toda a zona sugestiva de alteração. Porém ainda não é utilizada como diagnóstico inicial. (ISAACS, 1983 p.15; OUDEN, 1994 p.31).

A espectroscopia é um método auxiliar novo para detecção precoce das alterações da glândula prostática e que se propõe a ser mais um método de screening, cuja positividade ou suspeita, indicará as áreas de maior possibilidade de acometimento do câncer de próstata (CaP), em futura biópsia.( YUEN JS. et al 2004; 171:1482-6).

Em nosso país, segundo as últimas projeções do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de próstata será a segunda neoplasia mais freqüente em todas as regiões após o câncer de pele não melanoma. Há, portanto, a necessidade de uma maior precisão na detecção dessa enfermidade em sua fase inicial, através de um screening rigoroso utilizando TDP, PSA, USG transretal, ressonância magnética e imagens espectroscópicas.

Desse modo, o presente estudo tem os seguintes objetivos:

#### **a) Geral**

Correlacionar as alterações metabólicas na ressonância magnética e imagens espectroscópicas, com a presença do câncer de próstata no período de janeiro a dezembro de 2006.

**b) Específicos**

- Avaliar a sensibilidade e especificidade da espectroscopia;
- Avaliar os dados clínicos dos pacientes associando às alterações da RM;
- Analisar a transferência de achados sugestivos de CaP na RM e o monitoramento no US para colheita de biópsia;
- Correlacionar os achados de PSA, toque retal, ressonância magnética, imagens espectroscópicas e histopatológico de biópsia prostática.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 A PRÓSTATA

#### 2.1.1 Anatomia e fisiologia da próstata.

A próstata é um órgão sólido, pesando cerca de 20g, constituído de elementos fibrosos, glandulares, musculares e linfáticos, o qual envolve a uretra masculina, entre a bexiga e o diafragma vesical. A glândula prostática se liga a sínfise púbica pelo ligamento puboprostático e é separada do reto, posteriormente, pelo septo retrovesical (ou fáschia de Denovillier) o qual se une, acima pelo peritônio e abaixo, pelo diafragma urogenital. É essa área da fáschia prostática que restringe a extensão posterior do carcinoma de próstata para o reto. Na extensão póstero-superior da próstata localizam-se as vesículas seminais e os vasos deferentes, enquanto que na face anterior, encontra-se o complexo venoso dorsal. Delineadas pelos músculos levantadores do ânus estão as margem laterais das glândulas, formando o sulco lateral prostático (PEREZ et al., 1998; McNeal,1998;SALVAJOLLI et al.,1999).

A unidade funcional da glândula prostática é o ácino glandular, formado por constituintes epiteliais (incluindo as células secretoras, epiteliais basais, macrófagos e linfócitos) e células mesenquimais. Na superfície das células epiteliais secretoras estão presentes receptores androgênicos. Estas células são androgênio-dependentes para crescer, sintetizar e secretar o antígeno prostático específico (PSA) e também a Fosfatase Ácida Prostática (FAP), imersos no líquido seminal (ISAACS, 1983;OUDEN, 1994).

A familiaridade com a anatomia e fisiologia da glândula prostática normal é crucial para as interpretações dos achados não só do PSA como também TDP, ressonância magnética, imagens espectroscópicas e biópsias.

A primeira verdadeira descrição da glândula prostática foi realizada por Herophilus em Alexandria. Em 1788, John Hunter notou que a próstata dependia de uma função testicular para crescer normalmente, e ele também descreveu as conseqüentes obstruções externas da bexiga ocasionada pelo crescimento prostático. (R.KIRBY et al., 1994)

### **2.1.2 As três zonas prostáticas**

Há 20 anos McNeal, demonstrou que a glândula prostática era dividida em duas zonas morfológicamente distintas, central e periférica, que compreendem 25% e 70% do volume prostático normal respectivamente. Os 5% restante da próstata normal consiste da zona de transição que histologicamente se assemelha ao tecido prostático periférico. Porém enquanto na zona de transição há o desenvolvimento maior de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), na zona periférica o aparecimento maior se dá de câncer de próstata.. (R.KIRBY et al., 1994)

McNeal (1998) estabelece quatro áreas morfológicas da próstata e define os critérios de extensão dos tumores em cada uma delas, levando-se em consideração dados do TDP e diferenças histológicas avaliadas por biópsia, a saber:

- a) Zona de transição, a qual circunda a uretra prostática, ocupando cerca de 5% do órgão, apesar de ser o local preferencial da hiperplasia prostática benigna ( HPB), é também o sítio de 20% dos tumores prostáticos ( AHMEDIN JEMAL et al., 2008)
  
- b) Zona central, que consiste no segmento uretral que circunda os ductos ejaculatórios; constituindo 15 a 20% da glândula, com características histológicas bem peculiares. A incidência de tumores nessa região é de 5 a 10 % (AHMEDIN JEMAL et al., 2008)

- c) Zona periférica, que constitui 70% do volume da próstata e é a porção palpável ao exame dígito-retal. Esta área é sítio de 70% dos carcinomas prostáticos (AHMEDIN JEMAL et al., 2008).
  
- d) Estroma fibromuscular anterior, o qual é constituído primariamente por músculo e forma a superfície anterior da glândula prostática (AHMEDIN JEMAL et al., 2008).

Pode-se concluir que as diferentes zonas morfológicas e as áreas de maior incidência de tumores levam a avaliação de que a maioria dos tumores benignos (HPB) se desenvolvem na zona de transição, próxima a uretra, levando ao aparecimento de sintomas urinários mais precocemente enquanto que tumores malignos são mais incidentes na zona periférica, fato que explica porque a maioria dos pacientes portadores de carcinoma prostático é assintomático, nos estágios iniciais da doença ( MCNEAL,1998; SALVAJOLLI et al., 1999).

Segundo Boring (1993, p87), estudos indicam que os fatores de risco, incluindo parte do risco familiar estão relacionados a influências hormonais no epitélio da próstata, considerando-se que as alterações histológicas implicam em um processo multifatorial, androgênio-dependente, presente em homens na segunda década de vida, mas que serão apenas diagnosticadas após três ou quatro décadas. A apoptose ou morte celular programada pode ser induzida por processo neoplásico, por qualquer mecanismo que leve à queda dos níveis intracelulares de alfa-diidrotestosterona. Os casos de progressão tumoral após ablação androgênica ocorrem, em geral, quando o câncer já estava instalado, não sendo observado quando já existiam níveis baixos de hormônio androgênios (apud SALVAJOLLI et al, 1999).

## 2.2 DIAGNÓSTICO

### 2.2.1 Métodos de Screening do câncer de próstata

Todo o homem a partir dos 50 anos deve realizar o toque retal e dosagem do PSA, independentemente de sintomas. Em caso de TDP anormal e ou PSA elevado, o paciente deverá ser submetido a uma ecografia transretal com biópsia prostática. Os fragmentos obtidos serão levados ao exame anátomo-patológico. Uma vez confirmado o diagnóstico, o tumor deverá ser dimensionado. Isto significa que outros exames deverão ser solicitados a fim de que se possa saber se o tumor está confinado à próstata ou se já invadiu órgãos ou estruturas adjacentes (bexiga, vesículas seminais, reto) ou se já evoluiu para metástases. A cintilografia óssea é o exame mais útil nessa fase e nos dá informações quanto a metástases no esqueleto. Outros exames eventualmente pedidos são: fosfatase alcalina, tomografia computadorizada de abdome e pelve, ressonância magnética, radiografias de tórax, radiografias do esqueleto. ( MCCULLOUGH DL ,*et al*; 1993;150:1607).

### 2.2.2 Toque Digital Prostático (TDP)

Friedenreich (2001) descreve o TDP como um exame realizado pela introdução do dedo indicador do médico, lubrificado e enluvado, no ânus do paciente. Dura de 5 a 30 segundos, é relativamente indolor e presta aos médicos informações como:

- Estado do esfíncter anal;
- Estado das fezes dentro do reto;
- Presença ou não de tumores do reto, alcançáveis pelo dedo do médico;
- Presença ou não de dor na próstata, vesícula seminal e reto, que pode indicar presença de inflamações;
- Avaliação do tamanho e mobilidade prostática;
- Avaliação da presença de nódulos suspeitos de câncer de próstata;
- Avaliação da consistência da próstata (dura, mole ou elástica);
- Avaliação dos bordos, limites e simetria da próstata.

Segundo Gilbertson (1971,p 54), as alterações no TDP vêm a ser uma indicação para a biópsia, independente dos níveis séricos de PSA do paciente. As alterações incluem nódulos, endurecimento focal, um endurecimento difuso e, em alguns casos, assimetria da glândula.

### **2.2.3 Antígeno Prostático Específico (PSA)**

O antígeno prostático específico (PSA) foi descoberto por Haras e colaboradores, em 1971, os quais denominaram essa proteína plasmática seminal, inicialmente, de gama-semi-proteína ( apud ASHWOOD,1998). O PSA é uma glicoproteína de cadeia simples com 237 aminoácidos e peso molecular em torno de 30.000 daltons. A molécula de PSA transporta um N-Oligossacarídeo simples, que compreende 8% da massa molecular e uma serinaprotease, da família da calicreína. É encontrado em tecidos prostáticos normais, benignos, hiperplásicos e malignos e em baixas concentrações nas glândulas parauretrais, no endométrio uterino feminino, nas glândulas mamárias fato que levou muitos autores, inicialmente a questionar sua especificidade. (ARMBRUSTER, 1993, WANG et al, 1981; FRANCO, 2000; BOCCON-GIBOD, 2001).

O teste do PSA no sangue tem contribuído grandemente para a detecção precoce do câncer de próstata, sendo incluído como componente de rotina nos algoritmos de diagnósticos, juntamente com o TDP e a ultra-sonografia transretal (USTR) (GLEAVE et al, 2000; CRITZ, 2000; WIRTH, 2001).

A American Cancer Society recomenda que seja realizada uma determinação de PSA no sangue com o TDP anual para homens com 40 anos ou mais. A utilização de técnicas de marcadores tumorais transformou-se na área mais emergente no estudo da oncologia. Estas técnicas possibilitam a detecção precoce do tumor e tem sido uma ferramenta viável na elucidação diagnóstica e monitoração terapêutica, gerando maiores perspectivas de cura, aumento da sobrevida, e melhor qualidade de vida dos pacientes (MIRANDA, 2000: CARDOSO et al, 1999: ZANETTI et al, 1999).

A detecção precoce do tumor permite o diagnóstico em estágio inicial (in situ). Os níveis de marcadores tumorais indicam o estágio e benefício da continuação da terapêutica escolhida. A quantificação do marcador é diretamente proporcional à massa tumoral. Um aumento gradual dos níveis de PSA sérico, após terapia e/ou cirurgia, sugerem terapia inadequada ou remoção incompleta do tumor, ou ainda presença de metástase. (FRANCO 2000; LUFER et al 2000; CASTELO BRANCO, 2000).

Segundo Didio (1995,p69), o locus do gen da caliceína compõe-se de três membros: caliceína tissular, glândular e PSA. Os genes do PSA e das duas caliceínas estão expressos nos epitélio prostático normal, bem como no epitélio hiperplásico benigno ou maligno (apud ASHWOOD, 1998).

A elevação das concentrações séricas de PSA não oferece, sozinha, conclusão diagnóstica, visto que, além do câncer, outras patologias benignas podem causar também o aumento dos valores do PSA total, como prostatite e hiperplasia benigna prostática (CARDOSO et al, 1999; MARTINEZ, 2002).

#### **2.2.4 Relação PSA livre / PSA total**

Segundo Catalona et al, (1977 p 14), foram de extrema importância para elucidar a questão da cinética do PSA. Eles escreveram que o PSA é encontrado na corrente sanguínea sob duas formas: a primeira, livre e a segunda sob a forma complexa à 1-Antiquimiotripsina (ACT). A forma mensurável predominante do PSA complexo liga-se a alfa -1 antiquimiotripsina (ACT); O PSA complexado com alfa-2 macroglobulina não é detectável por imunoenaios convencionais. Existe PSA sob a forma livre, na qual uma ou mais ligações peptídicas nas moléculas são quebradas, ou na forma de proenzima. Em ambos os casos, a conformação da molécula do PSA impede sua ligação ao ACT. Christenson e Stenman foram os pioneiros a estudar a relação entre as frações PSA livre e total como auxiliar no diagnóstico diferencial entre HPB e câncer de próstata (apud CATALONA, et al, 1977). Em 1981. Wang et al demonstraram experimentalmente, que a determinação da relação

entre os valores de PSA livre e PSA total melhora consideravelmente a discriminação entre as formas benignas e malignas de tumor prostático. Avanços metodológicos evidenciam que portador de patologias prostáticas benignas tem uma maior proporção da fração livre do PSA em relação à forma complexa. O teste do PSA livre/ total foi proposto para descartar biópsia em homens que tenham valores de PSA total no sangue na faixa de 4 ng/ml a 10 ng/ml. Uma baixa relação entre L/T ( $< 10\%$ ) associa-se a câncer enquanto uma relação alta ( $> 25\%$ ) é indicativa de HPB. O exame não é proposto para uso na identificação de paciente com câncer, mas para identificar pacientes com HPB (triagem) e, desta forma, evitar biópsia desnecessária (apud CATOLONA, et al, 1997).

A relação L/T tem sido objeto de constantes estudos, já que apresenta algumas restrições no seu uso diário da prática clínica, apesar de ter recebido a aprovação da United States Food and Drug Administration (FDA). Estas restrições envolvem o valor de corte selecionado e a natureza dos cânceres que passam despercebidos ;. a estabilidade do PSA livre; a necessidade do uso de dois procedimentos de teste do PSA (livre e total) e a imprecisão de algumas metodologias (MIRANDA, 2000; URONEWS, 2003).

A Utilização de métodos Imunofluorimétricos de dupla marcação permite a dosagem simultânea do PSA livre e total, assim como o cálculo da razão percentual PSA livre/total, ampliando a especificidade clínica do teste. O aperfeiçoamento da especificidade clínica resulta na redução significativa do número de resultados falso-positivo, levando conseqüentemente, a experiências de USTR e biópsias dispendiosas e desnecessárias, o que se observa quando se dosa apenas o PSA total (CHAN, 1998; CARDOSO et al, 1999; MARTINEZ, 2002; SOBREIRO, 2002).

#### 2.2.4.1 PSA Complexado

Avanços metodológicos do final do século XX permitiram a dosagem direta do PSA Complexo (Cpsa). Um trabalho recente de Brawer et al (2002) demonstrou aumento de

duas vezes na especificidade do Cpsa em comparação a relação L/T para amostras na faixa de 4 ng/ml a 10 ng/ml ( apud URONEWS, 2003).

A prova do PSA complexo usa um anticorpo monoclonal para bloquear o PSA livre em sua ligação a partículas magnéticas revestidas com anticorpos contra fluoresceína, o que é usado para capturar o anticorpo MM1 marcado com fluoresceína. Este anticorpo é capaz de ligar-se apenas ao complexo PSA-ACT. Um anticorpo policlonal ao PSA é marcado com fosfatase alcalina e é utilizado como anticorpo indicador. A prova do Cpsa tem excelentes características de desempenho, com um limite de detecção de 0,016ng/ml e excelente precisão (MIRANDA, 2000; URONEWS, 2003).

A avaliação em múltiplos pontos da prova do Cpsa sugere que a dosagem direta do PSA complexo é equivalente à relação PSA L/T para sensibilidade e pode oferecer melhora da especificidade para amostras com valores totais de PSA na faixa de 4ng/ml a 10ng/ml. Ademais o Cpsa pode ter sua aplicação mais ampla na faixa de 4 a 6 ng/ml, em que parece ter muito mais especificidade do que a relação L/T. Devidos aos altos custos, o teste direto do Cpsa ainda não está sendo usado rotineiramente no Brasil. Pesquisa tem sido desenvolvida, no sentido de torná-lo economicamente mais acessível. (URONEWS, 2003).

#### 2.2.4.2 Cinética do PSA

A velocidade de aumento do PSA é razão da concentração do PSA no sangue, por um intervalo de tempo determinado. A definição da velocidade se baseia na observação de que valores do PSA no sangue, que se elevam rapidamente, e que ocorrem em decorrência de câncer de próstata, comparados a aumentos mais lentos, causados por HPB. Esta abordagem tem algumas limitações. Uma é a ampla variação do PSA no sangue demonstrada por alguns homens. Esta variação biológica pode chegar a 30% para determinações seqüenciais e poderia ser responsável pela hiperestimativa da velocidade. Em segundo lugar, as limitações técnicas dos métodos atuais de PSA podem não permitir que se atinjam a precisão necessária do teste a

longo prazo, para assegurar a confiabilidade do cálculo da velocidade (FAIYAAZ et al, 1999;URONEWS, 2003; RIFFENBURGH et al ,2003).

A velocidade do PSA é um dado importante, significando a avaliação dos valores do PSA em um período de tempo definido. É esperado um aumento de 0,75 ng/ml/ano. Caso o tempo de duplicação do PSA seja superior a 10 meses, há recidiva local; quando o tempo de duplicação é inferior 6 meses, indica recidiva a distância. É considerado um parâmetro útil para avaliação de doença residual em pacientes após cirurgia. (ISAACS, 1983 p.15; OUDEN, 1994 p.31).

### **2.2.5 Ultra-sonografia transretal ( USTR)**

Partin et al (1993), diz que o surgimento e desenvolvimento da ultra-sonografia possibilitou um novo método, e a ultra-sonografia transretal com biópsia (um procedimento, em geral, bem aceito pelos pacientes) em associação com o teste do PSA resultou em grandes avanços no diagnóstico e estadiamento de pacientes com a doença. Infelizmente, a localização anatômica da glândula dificulta a sua avaliação. Atualmente, utiliza-se um transdutor de alta resolução de 5 a 8 MHz, com capacidade de fornecer imagens multiaxiais em tempo real, no eixo transversal e sagital. Esse aparelho pode ser acoplado a um adaptador que possui uma agulha para biópsia, permitindo a fácil obtenção de diversos fragmentos. A imagem fornecida pelos transdutores de alta resolução mais recentes, juntamente com a possibilidade de direcionar a agulha para diferentes áreas de interesse, vem ajudando a realizar biópsia guiada pelo USTR (o método padrão para diagnóstico do Câncer de próstata).

Este exame é feito através do ânus e permite visualizar as chamadas áreas hipoeecóicas dentro da próstata, típicas de lesões cancerosas. Este exame, falha em 60% a 70% dos pacientes, deixando de evidenciar tumores que estão presentes ou demonstrar áreas hipoeecóicas que não são malignas. Por isto, o ultra-som é utilizado pelos urologistas em alguns casos de dúvida clínica e, principalmente, para orientar a realização de biópsias da próstata. (MATTOS JÚNIOR et al., 2004).

A ultra-sonografia, portanto, é fundamental para assegurar a retirada adequada de amostras da glândula provavelmente doente. Embora o número ideal de amostras não seja bem determinado, a USTR é uma parte importante da biópsia da próstata e continuará contribuindo para a compreensão do melhor método de diagnóstico do câncer de próstata (SMITH, 1996).

A elevada prevalência do câncer de próstata e o melhor prognóstico dos casos identificados precocemente justificam programas de rastreamento da doença em homens assintomáticos. Sob o ponto de vista clínico, os tumores podem ser identificados em fases iniciais por meio do toque retal, medidas do PSA sérico e pelo ultra-som transretal da próstata. Considerando-se os custos, inconvenientes e benefícios, existe consenso de que a pesquisa do câncer de próstata deve ser feita pelo toque digital e medidas de PSA. Cada um desses métodos, utilizados isoladamente, identifica entre 20% e 40% das neoplasias prostáticas; se realizados conjuntamente, diagnosticam 80% dos casos. O exame de ultra-som não deve ser realizado rotineiramente, mas apenas nos casos duvidosos ou para orientar a realização da biópsia transretal quando os parâmetros anteriores estiverem alterados. Vale ainda ressaltar que níveis pouco elevados de PSA não indicam necessariamente câncer de próstata. Infecções prostáticas podem promover aumento do PSA, que em geral se faz de forma súbita e regride com antibioticoterapia. Além disso, pacientes com HBP também podem evidenciar elevações dos níveis de PSA, sem maior significado. Nesses casos, os valores máximos esperados de PSA equivalem ao peso ou volume da próstata dividido por dez. Quando o PSA sérico ultrapassar esse valor, deve-se explorar a presença de câncer (ROCHA et al.2004 )

### **2.2.6 Ressonância Magnética e Espectroscopia**

A Espectroscopia e Ressonância Magnética (RM) tem sido estudada pelos bioquímicos há mais de 35 anos para a avaliação dos elementos químicos celulares. A tecnologia da RM foi aplicada no diagnóstico médico com a introdução da Imagem por Ressonância Magnética (IRM). Desta forma, a IRM ultrapassou a Espectroscopia, ciência original da qual a IRM foi desenvolvida.

1988 - Sillerrud *et all.* E Halliaday *et all.*, Aplicaram com sucesso a tecnologia de Espectroscopia por ressonância magnética (ERM) do carbono 12 ( $^{12}\text{C}$ ) para a medida dos níveis de citrato na próstata.

1989 - Narayan *et all.* desenvolveram a técnica de ERM usando a bobina endorectal.

1989 - Narayan *et all.*, realizaram os primeiros estudos da próstata humana usando a ERM do  $^{31}\text{P}$  para a medida dos níveis de colina.

1992- Fowler *et all.* fizeram um estudo comparativo de HPB e CaP usando hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) ERM, verificando uma maior sensibilidade.

1993- Schiebler *et all.* direcionaram suas atenções para o uso da  $^1\text{H}$  ERM na determinação do citrato e outros metabólitos intermediários.

1994 - Hricak *et all.* aprimoraram a técnica de IRM usando a bobina endorectal integrada à bobina de pelve, na obtenção de imagens da próstata.

1995 - Kurhanewicz *et all.* desenvolveram a metodologia IERM, adicionando a ERM à IRM, produzindo um espectro contínuo em 1, 2 ou 3 dimensões a partir de volumes de tecidos menores que 0.24cc.

A ERM mede os prótons excedentes numa faixa de frequência, coletando informações sobre um grande número de espécies químicas (incluindo a  $\text{H}_2\text{O}$ ) presente na amostra. A base da ERM é o movimento molecular. Desta forma, somente as substâncias químicas presentes em concentrações razoáveis (a partir de 0.5 parte por milhão-ppm) e com

movibilidade na RM numa escala de tempo serão registradas. (D PUCAR *et al*; 2005; 236: 545-553).

O campo magnético nos quais os dados serão coletados também varia e determina o tipo de experimento a ser realizado. Para as imagens de 3D-IERM utiliza-se um campo de 1.5 Tesla. Ainda, para a Espectroscopia, quanto maior a força do campo, melhor a separação das espécies químicas mensuráveis.

A IRM contribui no acesso clínico das doenças prostáticas, dando informações anátomo-morfológicas, com os tecidos cancerígenos se caracterizando por apresentarem uma área de hiposinal se contrapondo ao hipersinal da zona periférica normal em imagens ponderadas em T2. (D PUCAR *et al*; 2005; 236: 545-553).

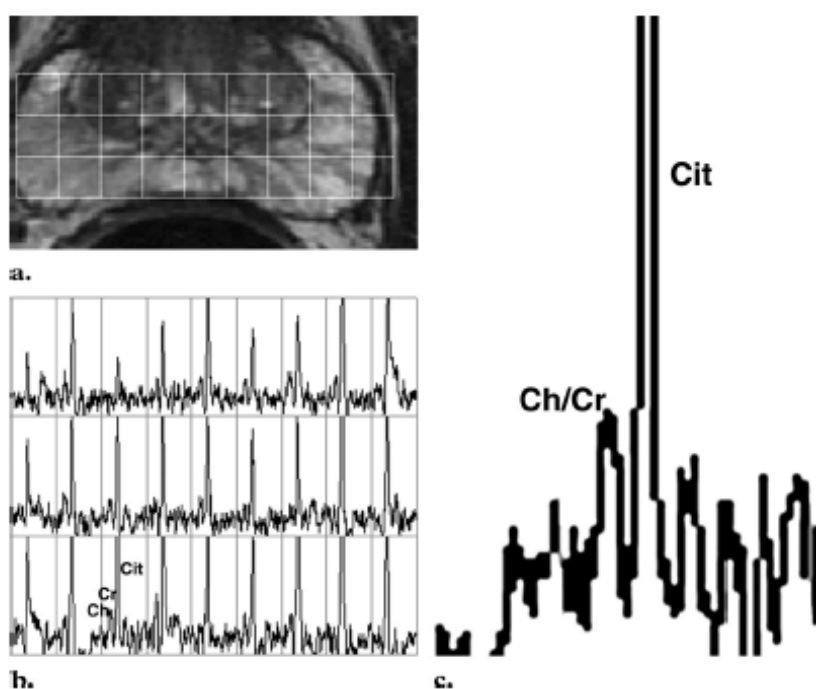
A ERM expande o diagnóstico de câncer de próstata, fazendo uso das IRM através da detecção dos metabólitos celulares. Com as informações bioquímicas e metabólicas associadas com o crescimento e desenvolvimento tumoral, é possível detectar precocemente mudanças teciduais. Essas informações são essenciais para o tratamento nos estágios iniciais da doença (D PUCAR *et al*; 2005; 236: 545-553).

Seqüências de pulso fornecem energia aos tecidos, que por sua vez, absorvem ou emitem energia, que pode ser medida. A distribuição e a intensidade da energia produzem informações físicas e químicas sobre a área em estudo.

A 1H IERM pode prover uma janela no metabolismo da próstata. Os principais metabólitos observados na 1H IERM da zona periférica normal da próstata são os compostos contendo colina (Cho - 3.21 ppm), creatina (Cr - 3.02 ppm) e citrato (Cit - 2,5 - 2,8 ppm).

A Colina (fosfocolina, glico-fosfocolina e colina livre) está envolvida na síntese e lise das membranas celulares. O pico da Cr compreende a creatina livre e a

fosfocreatina, correspondendo ao marcador de energia (fornecedor de fosfato na conversão de ADP em ATP). O Citrato é sintetizado, estocado e secretado pelo tecido glandular da próstata. (D PUCAR *et al*; 2005; 236: 545-553).



**FIG 1:** Glândula prostática normal . a) imagem axial de ressonância magnética T2 e espectro obtido com imagens de ressonância magnética e espectroscopia em (b, c). Rede de espectro para o metabolismo do citrato, colina e creatina, mostrando em b uma rede de espectro correspondente as imagens T2 da ressonância magnética.

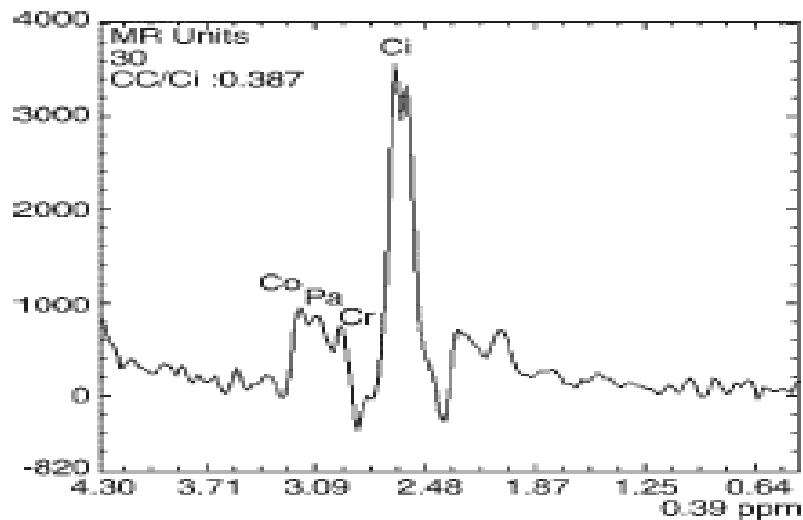
**Fonte:** PRANDO A, et al., Radiology 2005; 236: 903-10.

A ERM *in vivo* da próstata normal mostra que na zona periférica contém altos níveis de citrato se contrapondo aos níveis da glândula central. No CaP, os compostos contendo colina se elevam enquanto que os níveis de citrato reduzem.

Classicamente um voxel com tecido prostático normal apresenta baixos níveis de colina e altos níveis de citrato. No tecido canceroso o nível de citrato é reduzido ou indetectável devido a uma mudança bioquímica fundamental. De um estado fisiológico onde as células normais produzem citrato, para um estado patológico onde as células oxidam o

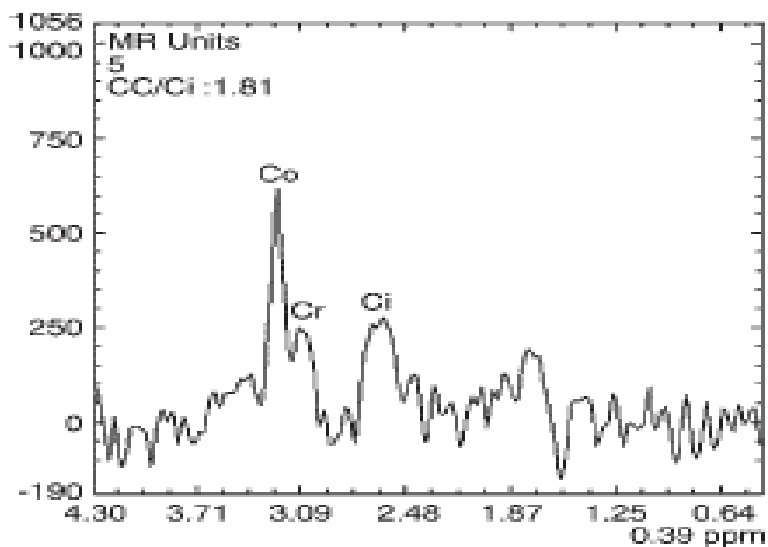
citrato. Paralelamente ocorre aumento do nível do metabólito colina devido à maior e desordenada proliferação celular .

De forma simplista, a E-RM proporciona informações metabólicas do tecido prostático pela demonstração das concentrações relativas dos componentes químicos existentes dentro de pequenos e contíguos volumes de interesse (voxels).



**FIG 1:** Gráfico mostrando o espectro de próton obtidos de dados de imagens de uma espectroscopia e ressonância magnética, de um paciente com glândula prostática normal . Note que o pico de colina e de 3.2 ppm, creatina 3.1 e citrato 3.0 ppm.

**Fonte:** PRANDO A, et al., Radiology 2005; 236: 903-10.



**FIG 2:** gráfico mostrando o espectro de próton obtido de dados de imagens de um voxel contendo câncer de próstata. Note a elevação do pico de colina e redução das creatinina e citrato

**Fonte:** Prando A, et al., Radiology 2005; 236: 903-10.

A razão  $[Cho + Cr] / Cit$  é utilizada para diferenciar o tecido da zona periférica sadio (HPB), do maligno.

Os espectros são classificados da seguinte forma:

- Zona periférica sadia:  $[Cho + Cr] / Cit < 0.76$
- Zona periférica com suspeita de câncer:  $0.76 < [Cho + Cr] / Cit < 0.86$
- Zona periférica com grande suspeita de câncer:  $[Cho + Cr] / Cit > 0.86$
- A Espectroscopia auxilia na detecção do câncer de próstata, com o objetivo de aumentar a sensibilidade e especificidade da RM (84%), na busca do diagnóstico correto.

Este exame tem como objetivo trazer informações distintas e complementares no diagnóstico de câncer, não substituindo os exames clínicos, laboratoriais e por imagem (ultra-som), inclusive a biópsia trans-retal. (PRANDO, A, et al., 2005).

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODO

#### 3.1 PACIENTES

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo. A amostra foi composta por 60 pacientes, incluindo aqueles que realizaram espectroscopia prostática com ressonância magnética e posterior biópsia em uma clinica particular, no período de janeiro a dezembro de 2006.

Os pacientes tinham idade entre 37 e 80 anos (média de 60,4 anos). Apenas 11 pacientes apresentavam positividade ao exame do toque digital da próstata e todos realizavam anualmente repetitivos testes de PSA . Todos pacientes apresentavam PSA acima de 2,8ng/ml em uma média de 8.5 ng/ml.

Posteriormente foram selecionados todos os pacientes que obtiveram resultado positivo na espectroscopia sugestivos de adenocarcinoma. Então entramos em contato com o médico de cada paciente e tivemos acesso aos prontuários desses pacientes com a finalidade de obtermos dados principalmente acerca do resultado da biópsia dirigida orientada pela espectroscopia. foram avaliadas as seguintes variáveis: Idade, Raça, antecedentes, aspecto do toque retal como: sulco, limite, nódulos, mobilidade, consistência, simetria e ainda PSA, biópsias anteriores, US trasretal anterior, RM anterior, espectroscopia prostática, biópsias posteriores e histopatológico.

#### 3.2 TÉCNICA DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As imagens de ressonância magnética convencional são obtidas com 1.5T (1.5 Teslas). Os pacientes são examinados como já foi mencionado, utilizando uma bobina pélvica para aquisição de sinal em combinação com uma bobina comercialmente disponível bobina

endorretal com balão coberto para recepção de sinal. O balão coberto com bobina endorectal é inflado com 90 ml de ar. Esse volume é bem tolerado pela maioria dos pacientes. Para diminuir a susceptibilidade do ar dos tecidos ao alto campo magnético e aumentar a qualidade dos dados das imagens da ressonância magnética e espectroscopia, o ar é substituído, numa mesma quantidade, pelo líquido perfluorcarbono (na realização de espectroscopia) (TSUDA, et al., 1999).

O protocolo de estudo aconselha realizar seqüências potenciais em T1 de toda a pelve, desde a bifurcação da aorta até a sínfise púbica para verificar comprometimento ósseo e adenopatias. Posteriormente se realiza estudo de alta resolução da região prostática em três planos em T2. A seqüência não tem-se mostrado eficaz. (TSUDA, et al., 1999).

Os pacientes da amostra foram submetidos ao exame espectroscópico onde foi realizado uma seqüência de pulsos axiais fast spin-eco ponderadas em T1, T2 e seqüência de perfusão, assim como espectroscopia multivoxel 3D PROBE. Foi realizado também uma seqüência sagital e coronal fast-eco T2, onde evidenciou-se, próstata com seu volume e peso, todas as zonas periférica, central e transição. Sendo assim possível delimitar zonas sugestivas de carcinoma.

A RM oferece a possibilidade de avaliar não somente a anatomia prostática, sendo que, além disso, é possível obter informações metabólicas da glândula mediante curvas de espectroscopia com uma seqüência específica. (VILA NOVA, et al.2005).

No mais, de forma opcional é possível administrar contraste endovenoso, gadolínio, de forma dinâmica para melhorar a capacidade de detecção do tumor, ainda que não seja utilizada de forma generalizada. (VAN DORSTEN, et al., 2004).

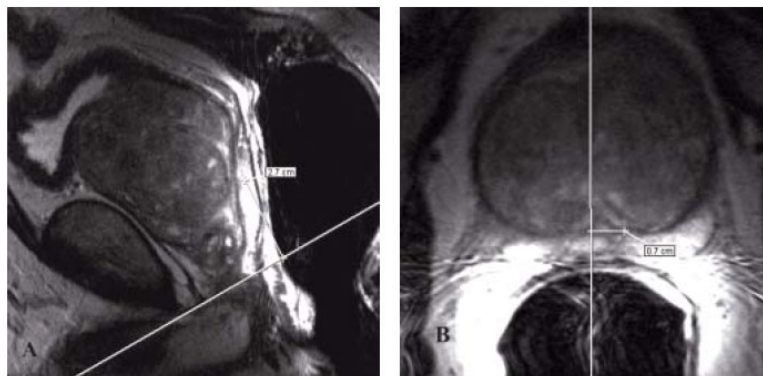
### 3.3 BIÓPSIA

Os pacientes do estudo em questão já haviam sido biopsiados anteriormente, apresentando resultados negativos. Como ainda persistiam a elevação do PSA e ou alterações do TDP, a espectroscopia foi utilizada no intuito de auxiliar a detecção de regiões mais suspeitas de câncer para realização de biópsia mais específica.

Antes do auxílio das imagens espectroscópicas, as biópsias prostáticas guiadas pela ultra-sonografia eram realizadas através de uma máquina de ultra-som de 7.5 MHZ. Os fragmentos prostáticos eram obtidos através de uma “pistola” de biópsia com agulhas de 18 - gauge. (VILA NOVA, et al.2005).

De forma rotineira, hoje, cerca de 20 a 24 fragmentos são retirados das regiões padrões das zonas periféricas. Fragmentos adicionais são obtidos das regiões anormais mostradas pelas imagens da ressonância magnética e imagens espectroscópicas. (FRYDENBERG, M., et al., 2007).

Para localização das regiões lesionadas são utilizados marcos específicos (uretra e ápice da glândula prostática). Todos os fragmentos são obtidos de acordo com sua localização e anormalidades encontradas nos voxel. (BHATIA. C et al., 2007).



**FIG 3:** Técnica de localização do marco de orientação guiado pelas imagens de ressonância magnética e imagens espectroscópicas, obtendo uma biópsia guiada pelo ultra-som transretal através das medidas de orientação do ápice ( A) e linha média ( B).

**Fonte:** Bhatia C, et al. J Med Assoc Thai; 90(7): 1391-9 2007 jul.

### 3.4 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Todos pacientes que apresentaram positividade nas imagens espectroscópicas, ou seja, regiões sugestivas de anormalidades metabólicas tiveram suas próstatas biopsiadas e analisadas no histopatológico. Não foi possível obter essa análise de um mesmo serviço, porém em todas as análises foi incluída a determinação do escore de Gleason, o número de fragmentos positivos, a porcentagem de envolvimento de câncer nesses fragmentos e presença de pequena proliferação acinar atípica, neoplasia intraepitelial prostática, e atrofia prostática.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados estatísticos foram determinados, utilizando um software de bancos de dados (microsoft Access 2000) e analisados estatisticamente em software de planilha eletrônica. Foi aplicado o teste *t* de Student para correlacionar a significância de algumas variáveis( volume prostático, PSA, idade) com a espectroscopia prostática. Foi aplicado também o teste Qui-Quadrado correlacionando nódulo e presença de câncer. A correlação de Spearman foi aplicada nas variáveis PSA e Espectroscopia com a presença de câncer. A sensibilidade e a especificidade entre espectroscopia e histopatológico foram obtidas através dos dados, estatisticamente.

## 4 RESULTADO

A amostra foi composta por sessenta pacientes (n=60). Homens com idade média de 60 anos e nível de PSA elevado na média de 8,5 ng/ml.

**Tabela 01:** Estatística da variável idade da amostra estudada.

<b>Estatísticas</b>	<b>Valor</b>
Média	60,4
Desvio padrão	9,7
Mínimo	37
Máximo	80

Fonte: Protocolo de Pesquisa

**Tabela 02:** Estatística da variável Antígeno Prostático Especifico (PSA) da amostra estudada.

<b>Estatísticas</b>	<b>Valor</b>
Média	8,5
Desvio padrão	4,5
Mínimo	2,8
Máximo	22

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Todos os pacientes já haviam sido submetidos ao TDP, sendo que em 11(18,3%) pacientes da amostra foi detectado consistência prostática endurecida com presença de nódulo prostático. Foi verificado que pacientes com nódulo prostático apresentavam PSA >9 ng/ml.

Observou-se que pacientes com espectroscopia positiva e presença de CaP no histopatológico, apresentavam PSA>9.5 ng/ml.

**Tabela 03:** Resultado da presença da variável nódulo prostático no toque digital da próstata, da amostra.

<b>Nódulos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Presente	11	18,3
Ausente	46	76,7
Em branco	3	5,0
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>

**Fonte:** Coleta de dados

**Tabela 04:** Resultado da variável Consistência prostática no toque digital da próstata, na amostra.

<b>Consistência</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Fibroelástica	42	70,0
Endurecida	11	18,3
Amolecida	1	1,7
Adenomatosa	3	5,0
Em branco	3	5,0
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>

**Fonte:** Protocolo de Pesquisa.

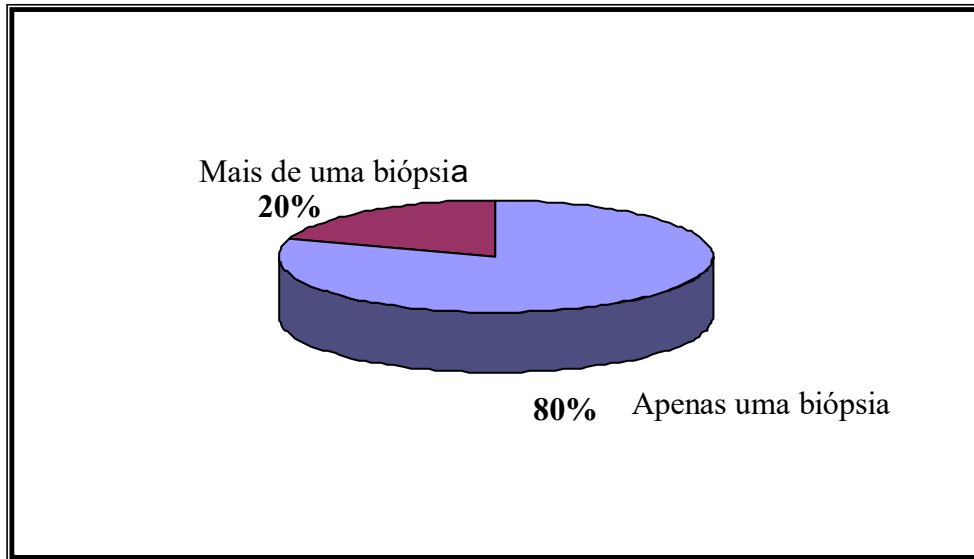
Todos os 60 pacientes já haviam realizado anteriormente pelo menos uma biópsia prostática, sendo que 12 pacientes (20%) já haviam realizado mais de uma biópsia. Os resultados eram sempre benignos divididos entre Hiperplasia prostática Benigna (HPB) e Prostatite crônica.

**Tabela 05:** Estatística do número de biópsias anteriores a espectroscopia que foram realizadas pelos pacientes da amostra.

<b>Estatísticas</b>	<b>Valor</b>
Média	1,7
Desvio padrão	0,9
Mínimo	1
Máximo	4

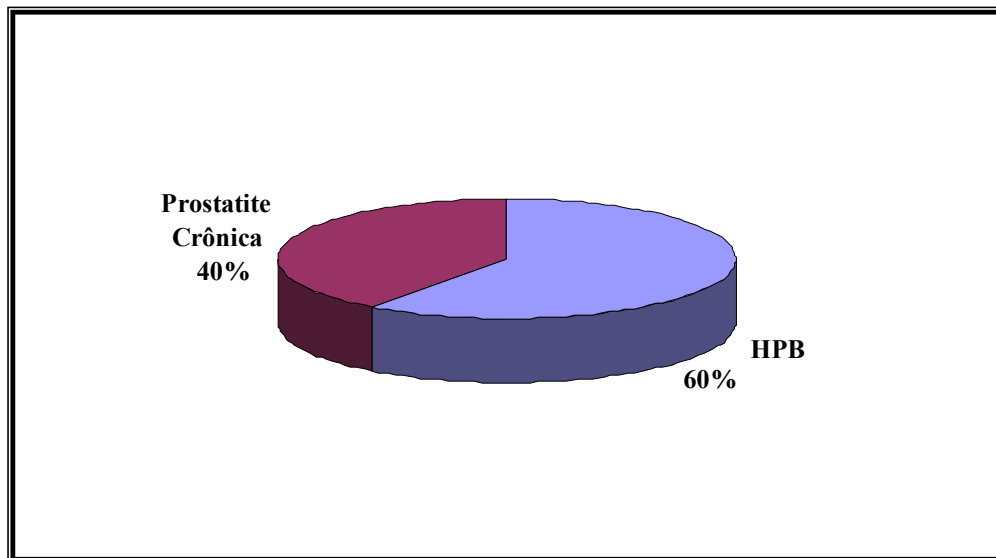
**Fonte:** Protocolo de Pesquisa

**Gráfico 01:** Percentual de biópsias anteriores realizadas pelos pacientes da amostra.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 02:** Percentual do resultado do histopatológico da biópsia anterior a espectroscopia realizada pelos pacientes da amostra.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Diante dos resultados negativos dos histopatológicos e observando que ainda persistiam a elevação do PSA e ou alterações no TDP, a espectroscopia foi utilizada no intuito de auxiliar a detecção de regiões mais suspeitas de câncer para realização de biópsia mais específica.

A análise da ressonância magnética e imagens espectroscópicas da amostra (n=60) mostraram regiões prostáticas suspeitas para malignidade, inversão na relação Colina/Creatina sobre Citrato, em 40 (66%) pacientes. 20 (33%) pacientes apresentaram uma próstata inocente nas imagens espectroscópicas, embora apresentassem níveis elevados de PSA > 8,5ng/ml.

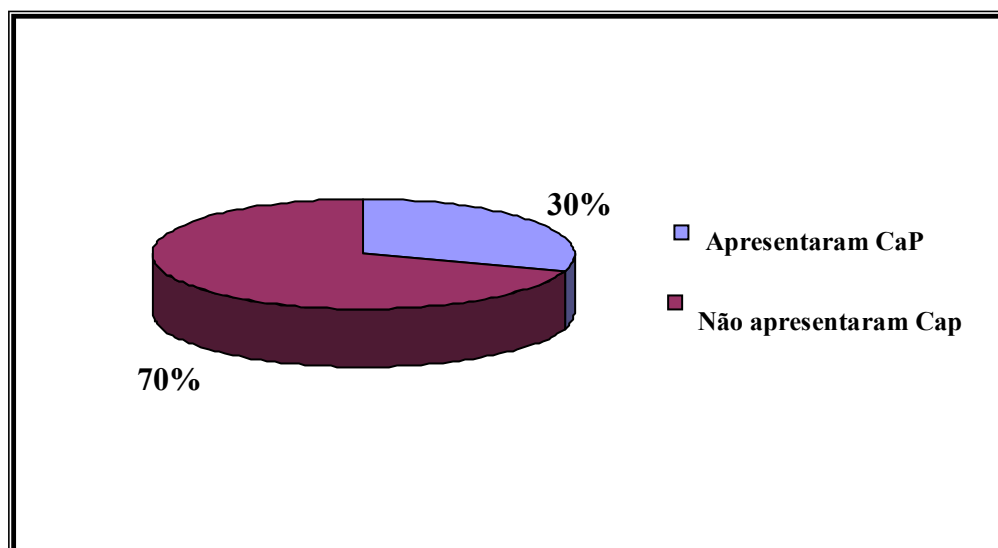
**Tabela 6:** Resultado da espectroscopia prostática quanto a positividade ou negatividade para presença de inversão na relação Colina/Creatina sobre Citrato, sugerindo aparecimento de regiões suspeitas para futuros desenvolvimentos de CaP.

<b>Espectroscopia Prostática</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Positivo	40	66,7
Negativo	20	33,3
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Os 20 pacientes com espectroscopias prostáticas negativas ou seja sem inversão na relação Colina/Creatina sobre Citrato, foram re-biopsiados com intervalo mínimo de 5 semanas . Dessa amostra (n=20), 6 pacientes apresentaram CaP no histopatológico.

**Gráfico 03:** Percentual de pacientes que apresentaram espectroscopia negativa, mas que foram submetidos à biópsia futura e que apresentaram CaP prostático. ( n=20)



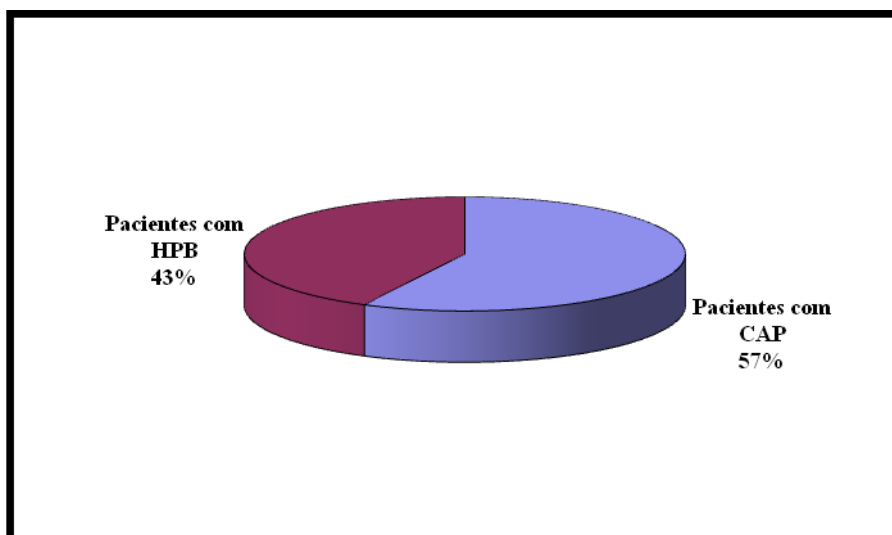
Fonte: Protocolo de Pesquisa.

De toda a amostra (n=60), 40 pacientes com regiões suspeitas detectada pela ressonância magnética e imagens espectroscópicas, foram submetidos a realização de biópsia guiada pelas imagens espectroscópicas alteradas das respectivas próstatas. Foram realizadas sextantes ampliadas ( faixa de 6 a 12 fragmentos), sendo todos fragmentos encaminhadas para análise histopatologica.

O resultado foi a detecção de adenocarcinoma prostático em 23 (57.8%) dos 40 pacientes com espectroscopia positiva. Esses pacientes com CaP, apresentavam PSA acima de 9ng/ml, sendo que 13% deles apresentavam história de antecedentes de câncer de próstata na família.

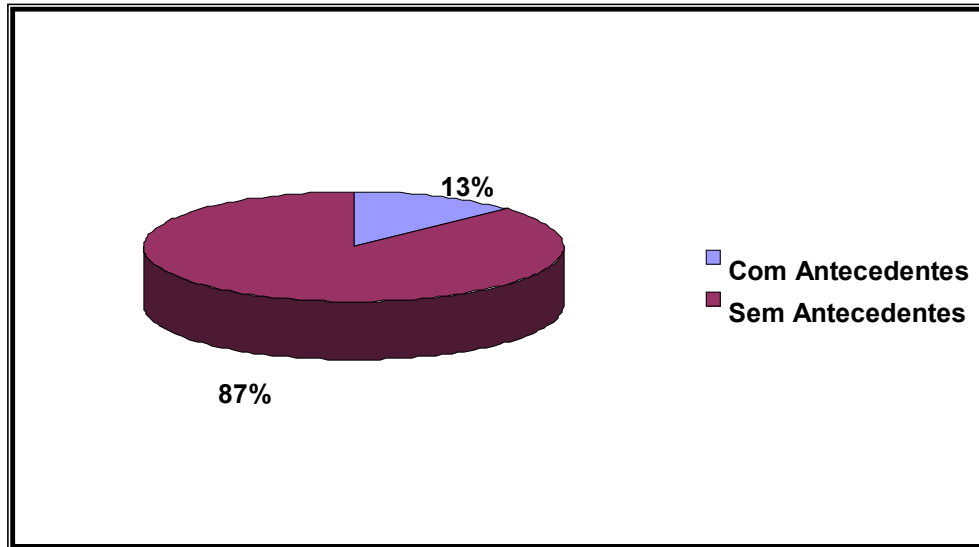
Os 17 pacientes restantes dos 40 pacientes com espectroscopia positiva, apresentaram à biópsia HPB.

**Gráfico 04:** Resultado do histopatológico dos pacientes que apresentaram regiões suspeitas ao exame espectroscópico. (n=40)



Fonte: Protocolo de Pesquisa

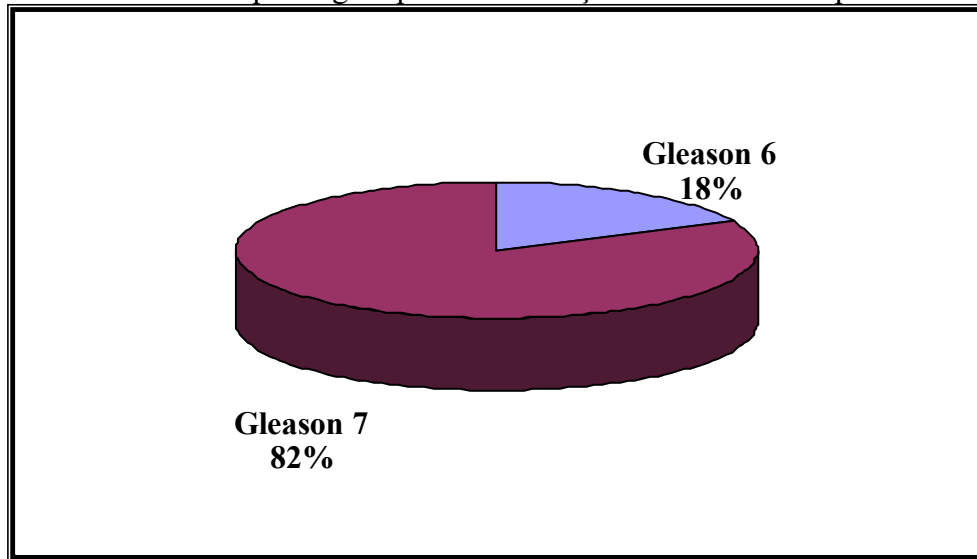
**Gráfico 05:** Pacientes com CaP sugerida pelas imagens espectroscópicas com história de antecedentes familiares portadores dessa patologia maligna.



**Fonte:** Protocolo de Pesquisa.

O adenocarcinoma prostático, dos 23 pacientes, foi detectado exatamente nas regiões mostradas pelas imagens espectroscópicas e também nas mesmas regiões dos 9 dos 11 pacientes que ao toque apresentaram nódulo prostático.

82% dos achados positivos para adenocarcinoma apresentaram Gleason 6 (3+3) e 18% apresentaram Gleason 7(3+4) sendo que neste grupo estão incluídos os 9 pacientes com nódulo prostático e biópsia positiva.

**Gráfico 06:** Resultado histopatológico para classificação de Gleason dos pacientes com CaP.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Sensibilidade e Especificidade entre  
Espectroscopia e Histopatológico

Sensibilidade	79.3%
Especificidade	45.16%

Nos 40 pacientes submetidos ao exame espectroscópico com RM que apresentaram regiões com alterações metabólicas sugestivas de CaP, o câncer prostático foi detectado em 23( 57%) dos pacientes com sensibilidade de 79.3%, especificidade de 45.16% e valor preditivo positivo( VPP) de 57.5%. Nos 20 pacientes com exame espectroscópico negativo, ou seja, sem regiões sugestivas de desenvolvimento de CaP, Todos foram re-biopsiados evidenciando CaP em 6 pacientes o que nos dá um valor preditivo negativo( VPN) de 70%.

Teste *t* de Student

Variáveis em teste	p-valor	Análise
Volume Prostático e Espectroscopia prostática	0,296	Não Significativo
PSA e Espectroscopia prostática	0,565	Não Significativo
Idade x Espectroscopia prostática	0,004	Altamente Significativo

### Testes Estatísticos

Variáveis	Teste	Estatística do Teste	p-valor	Análise
Nódulo x Presença de Câncer	Qui-Quadrado	6.818	0.0148	Significativo
PSA X Presença de Câncer	Correlação de Spearman	0.270	0.839	Não Significativo
Espectroscopia x Presença de Câncer	Correlação de Spearman	0.837	< 0.0001	Altamente Significativo

Dos 40 pacientes com positividade na espectroscopia, 23 apresentaram adenocarcinoma prostático no histopatológico. Esses achados de CaP foram encontrados exatamente nas regiões sugeridas pelas imagens espectroscópicas em apenas 6(26%) pacientes dessa sub-amostra. Os 17(74%) restantes apresentaram CaP em pelo menos uma região sugerida pelas imagens espectroscópicas e apresentaram CaP também em regiões que não foram sugeridas pela espectroscopia ou seja regiões de espectroscopia negativa. Esses casos ficaram difíceis de serem analisados devido a fragmentação da amostra o que nos poderiam oferecer baixos índices numéricos com uma estatísticas não confiáveis.

## 5 DISCUSSÃO

Sessenta pacientes foram analisados de forma retrospectiva de janeiro a dezembro de 2006. Homens com idade média de 60 anos (Tabela 01) e nível de PSA elevado na média de 8,5 ng/ml (Tabela 02).

Bhatia. C et al.( 2007), em seu estudo verificou que a média do PSA encontrado nos pacientes com espectroscopia positiva foi na faixa de 13 ng/ml já o presente estudo encontrou valor de 8,5 ng/ml.

Todos pacientes realizaram o toque digital prostático, sendo analisadas as variáveis sulco, limite, nódulo, mobilidade, consistência e simetria. O nódulo prostático foi encontrado em 11 pacientes de toda a amostra (Tabela 03).  $PSA > 9$

Pacientes que apresentaram espectroscopia positiva e adenocarcinoma tiveram  $PSA > 9$ .

A amostra foi toda submetida a biópsia prostática guiada pela ultra-sonografia antes da realização da espectroscopia. Sendo que já haviam realizado esse exame anteriormente, uns até mais de 3 vezes (Tabela 05), porém sempre com resultados benignos como Hiperplasia Prostática Benigna e Prostatite crônica (Gráfico 02).

Zackisson et al. (2004), demonstrou que a simples repetição da realização da biópsia (sextante) em pacientes com persistência na elevação no nível do PSA faz com a taxa de positividade para achados malignos decrescem gradualmente de 23% para realização da primeira biópsia para 17,6%,11.7%,8.7% e 0% para segunda, terceira, quarta e quinta biópsia respectivamente. Sendo que o segundo diagnóstico é sempre comparado com a primeira

biópsia devido às altas taxas de falso negativo oferecido pela biópsia guiada pela ultrasonografia.

O estudo em questão demonstrou que embora os pacientes apresentassem ao histopatológico resultados sem malignidade, os valores de PSA eram sempre crescentes o que não excluía a possibilidade de um desenvolvimento de CaP. Diante disso foi solicitada RME, para direcionar novas biópsias.

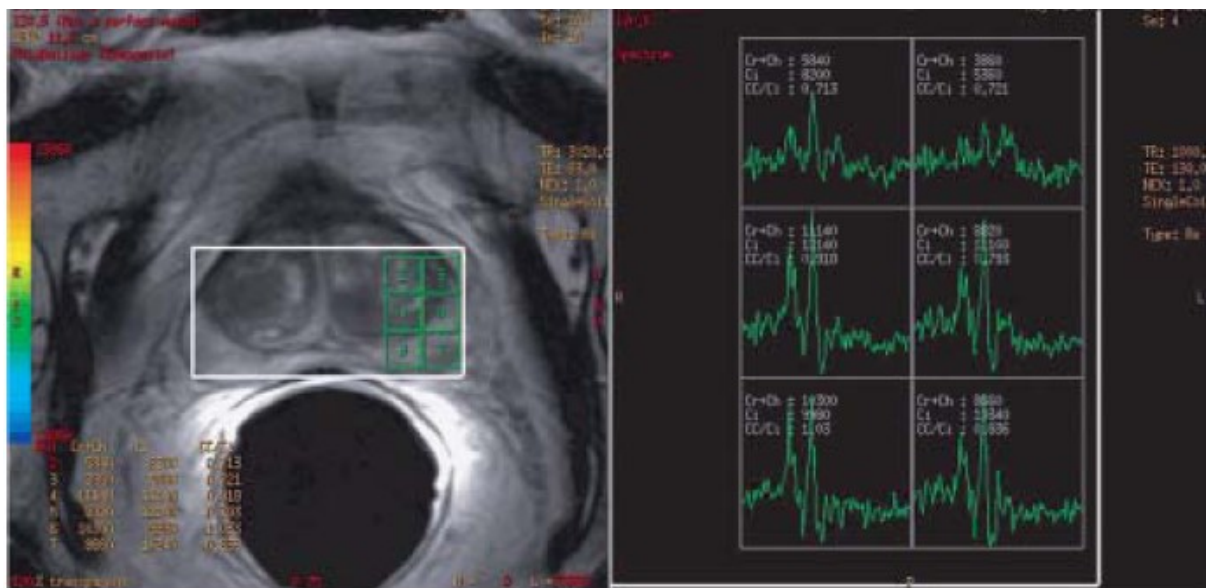
Existem poucos relatos na literatura sobre a utilização da ressonância magnética como ajuda na identificação do foco do câncer de próstata. A acurácia da técnica tem sido relatada em alguns estudos com índice de 54% para 87%, e ainda assim não há até o presente momento nenhum acordo na valorização do método como ajuda na eficácia do diagnóstico do câncer de próstata, como referem Beyersdorff et al., (2002) e Kurhanewicz et al., (1996).

Foi verificado que a confiabilidade do método está também relacionado à técnica (utilização e conhecimento), a um bom preparo do paciente e a capacitação dos profissionais em questão. Um método ainda muito complexo, a espectroscopia exige dos profissionais um conhecimento amplo de sua técnica, pois por se tratar de um método examinador dependente a mínima negligência, pode levar a diagnósticos errôneos.

Além disso, observou-se que existe a necessidade de um bom preparo do paciente no que diz respeito a realização de biópsias anterior. Para diminuir os erros na localização e extensão das regiões sugestivas de adenocarcinoma, a ressonância magnética com espectroscopia deve ser realizadas no mínimo 4 a 6 semanas após a realização de uma biópsia prostática segundo (PRANDO, et al., 2005 ) e 8 semanas segundo (BHATIA. C et al., 2007). Uma vez que regiões hemorrágicas podem levar a uma falsa positividade do método (PRANDO, et al. 2005).

Foi visto que de toda a amostra (n=60), 20 pacientes que apresentaram espectroscopia negativa, foram re-biopsiados no tempo mínimo de 5 semanas, e 6 deles apresentaram CaP de próstata, mostrando uma possível falsa negatividade do método.( gráfico 07). Há estudos na literatura que tentam explicar os casos de falso positivo e falso negativo encontrado na ressonância magnética e espectroscopia, assim como foi identificado em nossa pesquisa.

Nas regiões falso negativo, da amostra, (diminuição da colina e aumento dos níveis de citrato), foi encontrado adenocarcinoma prostático (GLEASSON 6 =3+3 ). A imagem da ressonância magnética desses pacientes em particular mostrou sinal de intensidade normal para zonas periféricas sem foco de lesão. Segundo Bhatia. C et al., (2007 p.82), nesses casos de falsa negatividade, estaríamos diante de um tumor muito pequeno não mostrando as mudanças metabólicas nem as anormalidade das imagens.



**FIG 4 - Espectro falso negativo** para malignidade na histopatologia.  
Fonte: cedidas pela Clinica Lobo

Imagens de ressonância magnética e imagens espectroscópicas de um paciente de 57 anos apresentando na primeira biópsia HPB e persistência no aumento do nível do PSA. Apresentou imagens inocentes á espectroscopia, porém em biópsia futura revelou adenocarcinoma prostático ( Gleason 6-3+3).

A detecção do adenocarcinoma prostático foi vista em 57.8% dos pacientes que apresentaram imagens espectroscópicas sugestivas de CaP. (Gráfico 04 ). Sendo que esses pacientes apresentavam PSA > 9ng/ml. O fator de antecedentes familiares de câncer de próstata foi visto em 13% desse pacientes. (Gráfico 05).

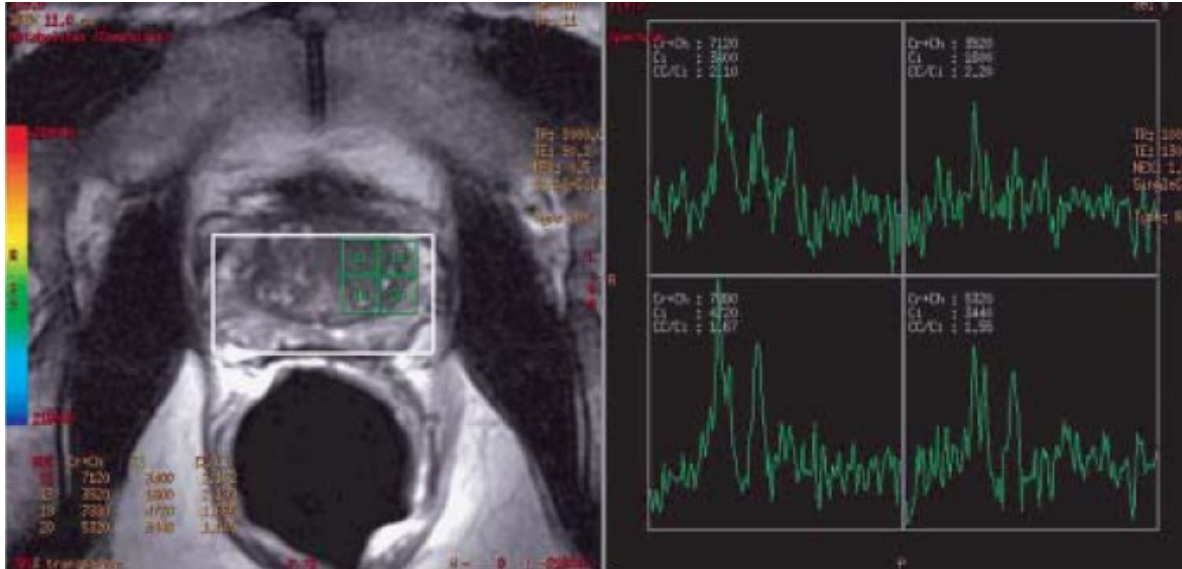
Os 42.5% pacientes com regiões sugestivas de CaP na RME, que não apresentaram CaP, tiveram como resultado HPB, mostrando uma possível falsa positividade do método.

A alta sensibilidade e a baixa especificidade do método corresponde com a maioria dos estudos já realizados acerca do assunto.

Segundo Bhatia. C et al., ( 2007), assim como no presente estudo, nas regiões com falsa positividade (aumento relativo da colina e diminuição do citrato), foram encontrados ácinos prostáticos normais, hiperplasia prostática benigna e prostatite crônica na histopatologia. Prando, et al.,( 2005 ), estudando mais profundamente tal aspecto, verificou que tal aumento do nível de Colina poderia estar relacionado a uma variação proliferativa, mais especificamente uma atrofia proliferativa.

Pode-se pensar também que talvez nesses casos existam realmente a lesão precursora do CaP, porém no momento da biópsia as agulha não tenha conseguido chegar exatamente na região desejada até porque é um método examinador dependente.

Foi verificado que não há uma equivalência nas transferências dos dados, então a RME acaba sendo realizada em um serviço e as biópsias em outro. Como não há uma padronização de transferências de dados, o resultado do exame pode estar sendo comprometido.



**FIG 5-**Espectro **falso positivo** para malignidade na histopatologia.

Fonte: cedidos pela clinica Lobo

Imagens de ressonância magnética e imagens espectroscópicas de um paciente de 69 anos com duas biópsias prostáticas anteriores guiada pela ultra-sonografia revelando HPB e persistência no aumento do nível do PSA 10.5 ng/ml. Imagens mostrando voxel suspeito na região central esquerda da glândula prostática. A biópsia direcionada mostrou novamente HPB.

Foi observado que os pacientes que tiveram no histopatológico positividade para adenocarcinoma, todos (57.8%) já haviam realizado no mínimo 3 biópsias . Mostrando que a realização da ressonância magnética com espectroscopia nesse caso melhora a acurácia da biópsia indicando a região afetada a ser biopsiada.

## 6 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou o potencial do método de imagem, ressonância magnética com espectroscopia, no auxílio do diagnóstico do adenocarcinoma prostático. Os dados metabólicos obtidos pelas imagens espectroscópica e os dados morfológicos oferecidos pela ressonância magnética foram eficazes em muitos casos no auxílio (orientação) da biópsia prostática, oferecendo uma região delimitada sugestiva de possível desenvolvimento de adenocarcinoma prostático em homens com persistência no aumento do nível de PSA e biópsia negativa, guiada pela ultra-sonografia, visto que 57% da amostra já haviam realizado biópsias com resultados negativos e que com o auxílio da ERM, acabou detectando CaP em todos eles.

Devemos salientar, todavia que a ERM é uma tecnologia relativamente nova e ainda em processo de aperfeiçoamento. É importante enfatizar também que os diversos e recentes trabalhos descrevendo o valor desta tecnologia, refletem apenas experiência de instituições isoladas. Por estes motivos entendemos que no momento, tanto a RM como a E-RM, devem ser empregadas apenas em situações clínicas específicas nas quais tenham mostrado comprovada eficácia.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHMEDIN JEMAL, D. V. M. et al. Cancer statistics 2008. **American Cancer Journal for Clinicians**, v.58. p.71-96. 2008
2. BARRY Mj, FOWLER FJ,O'LEARY MP *et al.*The **American Urologica Association Symptom index for benign prostatic hyperplasia**. J urol, 1992; 148:1549-57.
3. BARWER M.K; BEATIE J; WENER M.H; VESSELA R.L; PRESTON S.D; LARGE P.H. **Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: result of the second year**. J urol 1993;150:106-9
4. BEYERSDORFF D, TAUPITZ M, WINKELMONNB, FISCHER T, LENK S, LOCNING S.A. et al. **Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels end negative transretal US-guided quadrant or sextant biopsy results:value of MR imaging** . Radiology 2002; 224:701-6
5. BHATIA. C; PHONGKITKARUN S; BOORANAPITAKSONTI D; KOCHAKARN W; CHALUM SANYAKON P. **Diagnostic accuracy of MRI/MRSI for patients with persistently high PSA levels and negative TRUS – guided biopsy results**. J Med Assoc Thai; 90(7) : 1391-9, 2007Jul.
6. CUNHA R, CHUNG LWK, SHANNON JM . at all. **Srtomal-epithelial interactions in sex diferention**. Biol Reprod 1980;22:19-42
7. D PUCACARA SHUKAR; H HRICAKC MOSKOWISTZ ,S OLGAK.; K KIUROWA; L EMBORA; P SCARDINO; J KAUTCHER; K ZAKRLAN. **Prostate cancer : Correlation of MR Imaging end MR spectroscopy with Patologic Finding after Radiation Terapy** ;Radiology 2005;236: 545-553
8. FILIP G.CLAUS, HEDVIG HRICAK. ROBRRT R. **Evaluation of prostate cancer :Role of MR Imaging and H MR Spectroscopy**; Radiology 2004; 125-158.

9. FRYDENBERG, M; WIJESINHA, S. Diagnosing prostate cancer- What GPs need to know. **Australian Family Physician**, v. 36, p. 345-47. 2007.
10. GILODI LA, SCHALKEN JA .**Decreased expression of the intercellular adhesion molecule E-cadherin in prostate cancer:biological significance and clinical implications** **Cancer and Metastasis Reviews** 1993;12:29-37.
11. HAMILTON, W; SHARP, D. symptomatic diagnosis of prostate in primary care: a structured review. **British Journal of General Practice**, v.54, p. 756-62.2006.
12. JUNG JA; COAKLEY FV; VIGNERON DB; SWANSON MG; QAYUM A; WEINBERG V. **Depiction at endorectal MR spectroscopic of a imaging; investigation of a atandardized al. Prostate evolution system.** **Radiology** 2004; 233:701- 8
13. KURHANEWICZ J,; VIGNERON DB; HRICAK H; NARAYAN ; CARROL P; NELSON SJ. **Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7 cm3) spatial resolution.** **Radiology** 1996;198: 795-805.
14. LEVINE RL;WILCHINSKY M . **Adenocarcinoma of the prostate comparison of the disease in blacks versus whites.** **J Urol** 1979;121:761-2
15. MATTOS JR, D.et al. Papel dos métodos de imagem no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata. **International Brazilian Journal of Urology**, v.30, p.1-8. 2004
16. MCCULLOUGH DL; ROTH RA,BABAYAN RK; POIDON JO,REESE JH; CRAWFOD ED. **Transurethral ultrasound guide laser induced prostatectomy.** **J Urol** 1993;150:1607
17. PRANDO A; KUCHANIWICZ J; BORGES AP; OLIVEIRA.EM JR; FIGUEIREDO E. **Prostatic Biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging finding in patients with eleveled prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings : early experience** **Radiology** 2005; 236: 903-10

18. R KIRBY ; J FITZ ATRICK ; M KIRBY , A FITZPATRICK ; **Shared Care for Prostatic Disease.** v 2 1994: 1-1773
19. ROCHA, L. C. et al. Biópsia de próstata . **International Brasilian Journal of Urology**, v. 30, p.18-20. 2004.
20. ROSS RK; BERSTEIN L; LOBOW RA; SHIMIZU H; STANCZYK FC; PIKE MC. **5-alfa reductase activity and the risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males.** Lancet 1992;339;887-9
21. SOMMER P; NIELSON KK; BAEER T. **Voiding patterns in men evaluated by a questionnaire survey.** Br Urol 1990;65:155-60.
22. TSUDA, K.; YU, K.K.; COAKLEY, F.V. y cols.: **“Detection of extracapsular extension of prostate cancer: role of fat suppression endorectal MRI”.** J. Comput. Assist. Tomogr., 23: 74, 1999.
23. VAN DORSTEN, F.A.; VAN DER , G.M.; ENGELBRECHT, M.R. y cols.: **“Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and (1)H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer”.** J. Magn. Reson. Imaging., 20: 279, 2004.
24. VILANOVA, J.C.; BARCELO, J.: **“Prostate cancer detection: MR spectroscopic imaging”.** Abdom. Imaging., Dec. 5 (E. pub. ahead of print) 2005.
25. WASSERMAN NF; REDDY PK; ZHANG F; BERG PA. **Experimental treatment of benign prostatic hyperplasia with transurethral balloon dilatation of the prostate:a preliminary study in 73 humans.** Radiology 1990;177:485-94.
26. WILSON JMG .**Epidemiology of prostate cancer .IN: Bruce AW, Trachtenberg J,eds.Adenocarcinoma of the prostate.London:Springer-Verlag,1987:1-28.**

27. YUEN JS; THNG CH; TAN PH; KHIN LW; PHEE SJ,; XIAO D,. et al. **Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy.** J Urol 2004; 171:1482-6.
  
28. ZACKISSON B; AUS G; BERGDAHL S; LILJA H; LODDING P ; PIHL CG. et al. **The risk of finding focal cancer ( less than 3mm) remains high on re-biopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable.** J Urol 2004; 171: 1500-3.

# APÊNDICES

**APÊNDICE A**  
**PROTOCOLO ANALISADO DA AMOSTRA ESTUDADA**

**QUESTIONÁRIO**

1) NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_

2) MÉDICO: \_\_\_\_\_

3) TOQUE: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4) PSA: \_\_\_\_\_

5) VOLUME: \_\_\_\_\_

6) BIÓPSIA ANTERIOR

6.1) SIM: \_\_\_\_ NÃO: \_\_\_\_\_

6.2) QUANTAS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7) US TRANSRETAL ANTES:

7.1) SIM:- \_\_\_\_\_ NÃO: \_\_\_\_\_

7.2) QUANTAS: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

8) RM ANTES:

8.1)SIM: \_\_\_\_\_ NÃO: \_\_\_\_\_

8.2) QUANTAS: \_\_\_\_\_

---

---

---

9) ESPECTRÓSCOPIA PROSTÁTICA:

9.1)POSITIVO: \_\_\_\_\_ NEGATIVO; \_\_\_\_\_

---

---

---

---

10)BIÓPSIA POSTERIOR:

10.1) SIM: \_\_\_\_\_ NÃO; \_\_\_\_\_

10.2) POSITIVO: \_\_\_\_\_ NEGATIVO: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

11) HISTOPATOLÓGICO:

11.1) SIM: \_\_\_\_\_ NÃO: \_\_\_\_\_

---

---

---

---