

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE PSA E
ESTIMATIVA DE VOLUME TUMORAL EM FRAGMENTOS
DE BIÓPSIA DE PRÓSTATA EM PACIENTES
PORTADORES DE ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA**

GUSTAVO PIAZZA TONIAZZO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PORTO ALEGRE, RS

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE PSA E
ESTIMATIVA DE VOLUME TUMORAL EM FRAGMENTOS
DE BIÓPSIA DE PRÓSTATA EM PACIENTES
PORTADORES DE ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA**

GUSTAVO PIAZZA TONIAZZO

Dissertação de Mestrado apresentada ao
programa de Pós-Graduação em Medicina:
Cirurgia da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

PORTO ALEGRE, RS

2005

À minha avó Cecília, linda pessoa e de coração mais bondoso que tive a felicidade de conhecer, que de algum lugar acompanha meu crescimento, por todo seu orgulho e amor incondicional, as minhas incomensuráveis gratidão e saudade.

À minha amada mãe, Maria Elena,
pelo seu amor, dedicação e orgulho
constantemente e incondicionais. Pelo
exemplo ético e pelo apreço pela vida
acadêmica.

Ao meu amado pai, Aldo, por todo seu amor e exemplo de ética e
bondade.

À minha amada noiva Sabrina, todo meu
amor e agradecimento pelo apoio,
tolerância e compreensão. Por abdicar
de momentos de lazer em prol da
realização desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

Ao professor dr Walter Koff, brilhante urologista e professor completo. A sua dedicação, competência clínica e científica e respeito na comunidade urológica brasileira e internacional servem de exemplo e motivo de orgulho a todos seus discípulos.

Ao competente patologista e amigo dr Guilherme Portela Coelho, pelo estímulo em prosseguir a jornada e colaboração fundamental na realização deste trabalho minha indescritível gratidão.

Ao dr Leonardo Petteffi, amigo valoroso e urologista competente, pelo apoio e presença constante, pela convivência agradável, pelo aprendizado constante e por sua disponibilidade nos meus momentos de ausência, proporcionando aos meus pacientes um atendimento competente e criterioso.

Ao dr Alessandro Bersch Osvaldt, amigo incondicional, pelas importantes dicas de vida, profissionais e acadêmicas desde o início da minha formação médica em nível de pós-graduação , no programa de residência médica em Cirurgia Geral, e durante a realização do programa de mestrado.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, locais para mim indissociáveis, onde realizei toda minha formação médica, como aluno da faculdade de medicina, como residente em Cirurgia Geral e Urologia, e como aluno do programa de pós-graduação, em nome de todos os professores, médicos contratados, colegas de faculdade e residência e funcionários, que conviveram comigo

nestes anos todos e de uma certa forma colaboraram na minha formação médica e como pessoa, meu mais sincero agradecimento.

Ao Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que acima de um Serviço composto por profissionais do mais alto nível de excelência médica, é uma grande família. Meu mais profundo agradecimento aos meus mestres: dr Walter J. Koff, dr Protásio Martins Costa Alves, dr Cláudio Lima, dr Renato Scalestsky, dra Nancy Tamara Denicol, dr Bernardo Moreira, dr Milton Berger, dra Karin Anzolch.

Ao colega dr Emanuel Burck dos Santos pelas dicas na fase final desse projeto.

Aos amigos e colegas de residência drs Rafael Boeno, Brasil Silva Neto, Jeverson Wagner e Leonardo Infantini Dini por sua amizade sincera, minha homenagem e agradecimento especial.

À Sra. Norma da Silva competentíssima secretária do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por sua amizade e disposição constante em ajudar.

Às Sras Estela Maris Araripe e Helena Costa, prestimosas secretárias do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e aos professores do programa de pós-graduação em Cirurgia.

À minha irmã Letícia, por seu exemplo de personalidade, caráter e determinação. A minha mais profunda admiração e amor.

Aos meus tios Cleodes e Rubem, Sérgio e Iracema e José Luiz pelo orgulho e apoio. Meu agradecimento também aos meus primos e aos amigos

de coração. Aos meus sogros Max e Olga, meus cunhados Gabriela e Lúcio, Ricardo e Rafael e meus sobrinhos Arthur e Fernanda.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Aminoácidos
Aac antiPSA	Auto-anticorpos antiPSA
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ACT	α 1-antiquimiotripsina
A2M	α 2-macroglobulina
AC	Mensuração da Área de Carcinoma
AF	Mensuração da Área dos Fragmentos
CaP	Câncer de Próstata
EUA	Estados Unidos da América
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
hK1	Calicreína humana 1
hK2	Calicreína humana 2
hK3	Calicreína humana 3
hK4	Calicreína humana 4
HBP	Hiperplasia Benigna da Próstata
IGF	<i>Insulin-Like Grow Factor</i>
KDa	Kilodaltons
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCI	Inibidor da proteína C
POC	Proporção Objetiva de Carcinoma
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSA C	PSA conjugado

PSAD	Densidade do PSA
PSADZT	PSA sérico ajustado para volume da zona de transição
PSA L	PSA livre
PSAV	Velocidade do PSA
PSA T	PSA total
RMO	Retículo de Medida Ocular
RTU-P	Ressecção Transuretral da Próstata
US	Ultrassonografia

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1- Incidência estimada de algumas neoplasias malignas no Brasil em indivíduos do sexo masculino no ano de 2005	3
Tabela 2- Relação entre escore Gleason e graus de diferenciação celular	13
Tabela 3- Características de um marcador tumoral ideal	16
Tabela 4- Valores máximos de PSA ajustados à faixa etária.....	29
Tabela 5- Características clínicas e histopatológicas dos pacientes submetidos à biópsia de próstata com diagnóstico de carcinoma_	55
Tabela 6- Frequência de níveis séricos de PSA estratificados em 64 pacientes submetidos à biópsia transretal da próstata	55
Tabela 7- Coeficientes de correlação entre níveis séricos de PSA, medidas de estimativa de volume tumoral e escore Gleason em fragmentos de biópsia de pacientes com carcinoma da próstata_	59
Figura 1- Desenho original de D. F. Gleason com a morfologia dos padrões para graduação histológica	12
Figura 2- Associação entre o mapa de epítomos do PSA à sua estrutura tridimensional.....	32
Figura 3- A extensão do carcinoma da próstata medida sob microscopia óptica	53
Figura 4- Gráfico de área demonstrando a frequência cumulativa da proporção objetiva de carcinoma dos fragmentos biopsiados.	56
Figura 5- Gráfico de área demonstrando a frequência cumulativa da determinação do maior eixo tumoral dos fragmentos biopsiados.	57
Figura 6- <i>Scatter plot</i> demonstrando a correlação entre antígeno prostático específico – PSA e proporção objetiva de carcinoma	58

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VIII
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	X
1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	1
1.1 CÂNCER DE PRÓSTATA.....	1
1.1.1 Epidemiologia.....	1
1.1.2 Fatores de Risco.....	4
1.1.3 Detecção Precoce.....	6
1.1.4 Fatores Prognósticos no Câncer de Próstata.....	9
1.2. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO – PSA.....	16
1.2.1 Estrutura, Expressão e Função.....	17
1.2.2. Formas moleculares de PSA.....	20
1.2.3. Metabolismo do PSA.....	21
1.2.4. Uso clínico do PSA.....	23
1.2.5. Características imunogênicas do PSA e auto-anticorpos antiPSA.....	31
2. JUSTIFICATIVA.....	34
3. OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivo Geral.....	35
3.2 Objetivos Específicos.....	35
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE PSA, ESCORE GLEASON E ESTIMATIVA DE VOLUME TUMORAL EM FRAGMENTOS DE BIÓPSIA DE PRÓSTATA EM PACIENTES PORTADORES DE ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA.....	46
RESUMO.....	46
ABSTRACT.....	47
INTRODUÇÃO.....	47
MATERIAL E MÉTODO.....	48
População estudada.....	48
Exame anátomo-patológico.....	50
Estimativa do volume tumoral.....	51
Análise estatística.....	53
RESULTADOS.....	54
DISCUSSÃO.....	59
CONCLUSÃO.....	61
BIBLIOGRAFIA.....	63
APÊNDICE 1 – CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS PARA A GRADUAÇÃO DE GLEASON.....	65
APÊNDICE 2 – SISTEMA TNM PROPOSTO PELA AJCC/UICC (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER / INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER) PARA ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA.....	66

APÊNDICE 3 – INSTRUMENTOS DE AFERIÇÃO	69
APÊNDICE 4 – COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO E ASSOCIAÇÃO – PADRONIZAÇÃO DE TAMANHO E EFEITO	70

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 CÂNCER DE PRÓSTATA

1.1.1 Epidemiologia

O aumento significativo das neoplasias no perfil de mortalidade da população brasileira tem causa multifatorial. Houve, nas últimas décadas, um nítido aumento na expectativa de vida, consequência direta da urbanização em seu sentido amplo – compreendendo não só a migração da população das áreas rurais, mas também o acesso a saneamento básico e programas de prevenção, promoção e proteção da saúde. Além do aumento da expectativa de vida da população masculina, também a exposição das pessoas a riscos ambientais, mudanças nos hábitos alimentares e comportamentais gerou aumento da morbi-mortalidade por doenças crônico-degenerativas, dentre as quais salientam-se os tumores malignos. Estes, por sua alta incidência e prevalência e pelos custos diretos e indiretos relacionados, constituem-se em um problema de saúde pública para o país (1). Os últimos dados sobre mortalidade disponibilizados pelo Ministério da Saúde, os quais são datados de 2004, apontam as doenças cardiovasculares como a primeira causa de mortalidade no Brasil (31,76%), seguidas pelas neoplasias (18,63%) e logo após pelas causas externas (10,56%) (2).

No que diz respeito a custos- diretos e indiretos- das neoplasias, o Instituto Nacional de Saúde - *National Institutes of Health (NIH)* - dos Estados

Unidos estimou os valores totais despendidos com câncer no ano de 2003 em 189,5 bilhões de dólares, divididos em: 64,2 bilhões gastos com custos médicos diretos; 16,3 bilhões, com custos indiretos de morbidade (custo relacionado à perda de produtividade individual por motivo de doença); e 109 bilhões, com custos indiretos relacionados à mortalidade (custo relacionado à perda de produtividade por morte prematura) (3).

Estima-se que em todo Brasil, no ano de 2005, serão registrados 467.440 novos casos de câncer. Para o sexo masculino, são esperados 229.610 casos (tabela 1), enquanto que, para o sexo feminino são estimados 237.830 casos. Dentre todos, o principal a acometer a população brasileira será o câncer de pele não melanocítico (113.020 casos), seguido pelas neoplasias malignas da mama feminina (49.470 casos), próstata (46.330 casos), cólon e reto (26.050 casos) e pulmão (25.790 casos).

A análise por sexo mostra que as maiores taxas de incidência entre os homens serão devidas ao câncer de pele não melanocítico (62,22/100.000), próstata (51,12/100.000), pulmão (18,88/100.00) e estômago (16,72/100.000), enquanto que, entre as mulheres destacam-se as neoplasias de pele não melanocíticas (60,53/100.000), neoplasias malignas da mama (52,93/100.000), colo do útero (22,14/100.000) e cólon e reto (14,60/100.000).

A estimativa por estado demonstra que no Rio Grande do Sul, o carcinoma prostático aparece como o primeiro no sexo masculino, superando inclusive o câncer de pele não melanoma, com uma taxa bruta de incidência de 83,48 casos /100.000 habitantes. Em Porto Alegre, o carcinoma de

próstata apresentará uma taxa de incidência de 107,28 casos / 100.000 habitantes (4).

Tabela 1- Incidência estimada de algumas neoplasias malignas no Brasil em indivíduos do sexo masculino no ano de 2005 (4)

<i>Neoplasias malignas</i>		<i>Número de novos casos</i>	<i>Taxa bruta de incidência*</i>
Total	Brasil	229.610	253,24
	RS	25.630	482,01
	POA	3.870	572,35
Próstata	Brasil	46.330	51,12
	RS	4.440	83,48
	POA	730	107,28
Pele não	Brasil	56.420	62,22
	RS	4.940	92,97
	POA	520	76,26

* número de casos novos por 100.000 habitantes . RS: Rio Grande do Sul . POA: Porto Alegre

A análise de estimativa de mortalidade por câncer mostra que, no Brasil, em 2003, o carcinoma de pulmão (13/100.000) foi primeira causa de mortalidade para o sexo masculino, seguido pelo carcinoma de próstata (9,47/100.000). No Rio Grande do Sul, o carcinoma de próstata, no mesmo período, apresentou taxa de mortalidade de 15,73 casos/100.000 habitantes.

As neoplasias malignas são a segunda causa de morte também nos Estados Unidos, sendo suplantadas, como no Brasil, somente pelas causas cardiovasculares. A cada quatro mortes nesse país, uma é decorrente de causa neoplásica (3). A *American Cancer Society* –ACS estima que, no ano de 2005, aproximadamente 1.372.910 novos casos serão diagnosticados e

570.280 pessoas irão morrer de câncer nos Estados Unidos, o que significa mais de 1500 pessoas por dia (3). Excluindo-se o tumor de pele não melanocítico, o câncer de próstata (CaP) é o tumor maligno mais freqüente no homem americano, com 232.090 casos estimados para o ano de 2005 e é a segunda causa de morte relacionada ao câncer no sexo masculino, com 30.350 mortes estimadas para este mesmo ano (3).

1.1.2 Fatores de Risco

A magnitude do câncer em uma população está relacionada principalmente à idade, aos fatores de risco a que ela se expõe, à qualidade da assistência a ela prestada e à qualidade de informação disponível. No que diz respeito ao câncer de próstata, este geralmente se manifesta em idades avançadas. Assim, quanto mais velha for uma população, maiores serão as taxas de incidência dessa doença bem como da mortalidade por ela ocasionada. Como os índices de longevidade da população brasileira vêm aumentando crescem também os índices de incidência da doença. A doença maligna prostática clinicamente relevante tem incidência baixa antes dos 50 anos, tanto que cerca de três quartos dos casos diagnosticados no mundo ocorrem em homens com mais de 65 anos.

Além da idade, outros fatores comprovadamente estão ou parecem estar envolvidos com o risco em desenvolver CaP. História familiar de pai ou irmão com câncer de próstata antes dos 60 anos de idade confere um risco 2,8

vezes maior de desenvolver a doença que a população em geral (5-8). Estima-se também um risco aumentado em 5-11 vezes entre homens com dois ou mais familiares de primeiro grau portadores da doença (6). Tais considerações podem refletir tanto características herdadas como hábitos de vida compartilhados entre os membros da família. As marcadas diferenças étnicas no risco de desenvolver CaP sugerem que fatores genéticos possam ser, pelo menos em parte, responsáveis pela origem do mesmo. Um estudo de coorte com profissionais de saúde nos Estados Unidos evidenciou que as diferenças de dieta e estilo de vida não explicam o maior risco de desenvolver câncer de próstata dos negros quando comparados com brancos, reforçando a suspeita do papel genético na gênese do CaP (9).

Com base em evidências obtidas em estudos clínicos, considera-se a hipótese de que hábitos dietéticos, como alto consumo energético total, consumo de gorduras e carne vermelha possam estar envolvidos na etiologia do câncer de próstata. Por outro lado, substâncias aparentemente protetoras no desenvolvimento da doença também são encontradas em alguns alimentos, como o licopeno, presente no tomate (10, 11). Além desse, alguns componentes naturais dos alimentos como algumas vitaminas (A,D, E) e minerais (selênio), também podem desempenhar papel protetor (12).

Sabe-se, também, que os hormônios sexuais masculinos desempenham papel importante na gênese e desenvolvimento do CaP. A testosterona se difunde na glândula prostática, onde é convertida pela enzima 5-alfa reductase tipo 2 (SRD5A2) em sua forma metabólica mais ativa, a diidrotestosterona (DHT). A DHT e a testosterona ligam-se ao receptor androgênico, e este complexo transloca-se para o núcleo celular, ativando

genes ligados à divisão celular da próstata. A lista de genes em estudo possivelmente relacionados à etiologia do carcinoma prostático é grande e as maiores vias que estão sob investigação são as envolvidas na ação androgênica, no reparo ao DNA, no metabolismo de carcinógenos e na inflamação. Assume-se que combinações específicas destas, em circunstâncias ambientais favoráveis, podem propiciar o desenvolvimento do carcinoma prostático.

1.1.3 Detecção Precoce

As justificativas que norteiam a detecção precoce do câncer de próstata, assim como de qualquer outra topografia, é que quanto mais inicialmente a doença for diagnosticada, maiores serão as chances de cura, além de permitir um tratamento menos agressivo. Porém, um dos maiores desafios no que diz respeito à detecção precoce deste tipo de câncer é a falta de conhecimento sobre a sua história natural. Estudos demonstram que uma alta proporção de necropsias apresentam CaP histologicamente evidenciado, embora a maioria seja microscópico, intracapsular e bem diferenciado. Até o momento existe uma grande dificuldade em prever qual desses tumores evoluirá para doença invasiva. Pode-se dizer que o câncer de próstata tem uma história variável e imprevisível, pois no momento do diagnóstico há casos já disseminados mesmo antes da produção de sinais e sintomas, e outros localizados, mas que se mantém praticamente assintomáticos(13). Os primeiros, por sua alta agressividade e os últimos em decorrência de seu baixo potencial biológico, teoricamente não seriam influenciados por métodos

terapêuticos curativos. Há entre eles, porém, um grupo de pacientes com tumores com um significativo potencial de malignidade que pode ter seu curso influenciado por tratamentos apropriados. Considerando-se tal variabilidade no comportamento desta neoplasia, bem como a morbidade relacionada ao tratamento da doença nos seus mais variados estágios, seria interessante poder prever em qual paciente com CaP haveria real necessidade de intervenção terapêutica.

Em vários homens portadores da doença o tumor apresenta um crescimento lento, com longo tempo de duplicação, levando cerca de 15 anos para atingir 1 cm³. Tal fato justifica a evidência de que pacientes com CaP em estágios iniciais não apresentem sintomas locais. Por este motivo, o exame periódico deve ser realizado, mesmo na ausência de sintomas, para que a doença possa ser detectada precocemente, com maiores chances de tratamento com fins curativos.

Até o início dos anos 80, a maioria dos pacientes com câncer de próstata apresentava-se, no momento do diagnóstico, com doença avançada. Entretanto, com a implantação de programas de detecção precoce da doença e a melhoria dos meios diagnósticos, hoje se identifica um número consideravelmente maior de lesões confinadas aos limites da glândula prostática. (14)

A incidência do câncer de próstata foi extremamente influenciada pelo uso clínico do antígeno prostático específico (PSA), com a investigação de pacientes com níveis aumentados deste marcador e com conseqüente aumento na detecção de pacientes com doença pré-clínica (assintomática) (15). Nos Estados Unidos, na década de 80, a taxa de incidência do CaP

aumentou discretamente, provavelmente devido ao diagnóstico paulatinamente progressivo de neoplasias latentes e assintomáticas em peças cirúrgicas de prostatectomias devido à popularização da ressecção transuretral da próstata (rtu-p) (16). A partir de 1988, com o advento do PSA, houve um aumento súbito na incidência desta patologia, praticamente duplicando o número de pacientes diagnosticados entre os anos de 1984 e 1992, principalmente devido ao aumento do número de diagnósticos em homens mais jovens (com menos de 65 anos), com doença localizada ou regional (17).

As diretrizes da *American Cancer Society* para detecção precoce do câncer de próstata recomendam que o PSA e o toque retal sejam realizados anualmente a partir dos 50 anos em todos os homens que tenham uma expectativa de pelo menos 10 anos de vida, após discussão com o paciente dos benefícios e limitações dos testes. Há a recomendação também que homens com alto risco de desenvolver a doença, incluindo aqueles com história familiar de CaP em parentes de primeiro grau com doença diagnosticada antes dos 65 anos e afro-americanos, iniciem os exames periódicos aos 45 anos. Homens com risco ainda maior de desenvolver a doença, por ter mais de um familiar de primeiro grau com CaP diagnosticado antes dos 65 anos podem iniciar a avaliação a partir dos 40 anos (18).

1.1.4 Fatores Prognósticos no Câncer de Próstata

A implicação da determinação prognóstica no CaP, assim como em qualquer tipo de neoplasia maligna, é essencial na indicação de modalidades de tratamento bem como no acompanhamento e avaliação de sua efetividade.

Considerando que o CaP é uma doença de comportamento variável em sua história natural - com alguns pacientes apresentando doença de baixo grau e de progressão lenta, enquanto outros, com tumores pouco diferenciados, apresentam doença de alto grau e de declínio rápido - confere-se uma relevância ainda maior à determinação prognóstica nesses pacientes.

O *College of American Pathologists* estratificou, em categorias, fatores preditivos e prognósticos em câncer de próstata de acordo com a magnitude de evidências científicas publicadas na literatura (19). Os fatores de risco foram estratificados em três categorias:

Categoria I: fatores comprovadamente de importância prognóstica e úteis no manejo clínico dos pacientes portadores de CaP. Inclui níveis de PSA sérico pré-operatório, estadiamento da doença (TNM), graduação histológica pelo escore de Gleason e margens cirúrgicas.

Categoria II: fatores que foram extensamente estudados biológica e clinicamente, mas cuja importância aguarda validação em estudos com maior poder estatístico. Inclui volume tumoral, tipo histológico e ploidia do DNA.

Categoria III: todos os outros fatores não estudados suficientemente para demonstrar seu valor prognóstico. Inclui invasão perineural, diferenciação

neuroendócrina, angiogênese, características nucleares, derivados do PSA, e outros fatores.

Os fatores pertencentes à categoria I são considerados essenciais, sendo importantes para a indicação do tratamento (19, 20).

1.1.4.1. Estadiamento:

No que diz respeito ao estadiamento da doença, a extensão anatômica do tumor é o fator prognóstico mais importante e mais amplamente utilizado. A classificação TNM é utilizada internacionalmente para descrever a extensão da doença (anexo 1) (21).

A extensão extraprostática local ocorre geralmente na face anterior da próstata quando o carcinoma localiza-se na zona de transição prostática e em situação póstero-lateral para os carcinomas de zona periférica. Estes se disseminam para tecidos periprostáticos através da invasão de nervos ou por infiltração direta da cápsula. A invasão de vesículas seminais pode ocorrer por invasão direta ou através dos ductos ejaculatórios. Na presença de metástases, a disseminação sistêmica da doença se dá por via linfática ou hematogênica, ocorrendo com maior frequência para linfonodos pélvicos e ossos do esqueleto axial.

O toque retal é o método mais utilizado para avaliar a extensão local do CaP. O exame apresenta suas limitações na identificação da doença extraprostática, uma vez que em 50% dos casos considerados localizados pelo toque retal apresentam extensão extra-capsular e em 14% há comprometimento da vesícula seminal. Por outro lado, 20 a 30% dos tumores

classificados como extra-prostáticos são na verdade localizados nos limites capsulares da glândula (14).

1.1.4.2. PSA:

A relação entre os valores plasmáticos de PSA e prognóstico do CaP está determinada por numerosos estudos que tentam estabelecer uma relação confiável entre as dosagens obtidas e o avanço da doença prostática.

De maneira geral, tem sido demonstrado que 70 a 80% dos pacientes com valores de PSA inferiores a 4 ng/ml apresentam doença restrita ao órgão, enquanto que 50% dos pacientes que apresentam nível superior a 10 ng/ml apresentam alguma forma de invasão capsular, e a maioria dos pacientes com PSA em níveis superiores a 50 ng/ml demonstram metástases linfonodais.

A importância do PSA sérico no CaP será discutida de forma detalhada subsequente nesta dissertação.

1.1.4.3. Graduação Histológica:

A exemplo da grande parte dos tumores em geral, a classificação do CaP em graus histológicos tem sido empregada na tentativa de prever sua atividade biológica e conseqüentemente seu prognóstico.

Vários sistemas de graduação histológica já foram propostos. O sistema de Gleason é atualmente o recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Este sistema define cinco padrões histológicos que

representam graus de diferenciação histológica decrescentes (FIGURA 1, ANEXO 2).

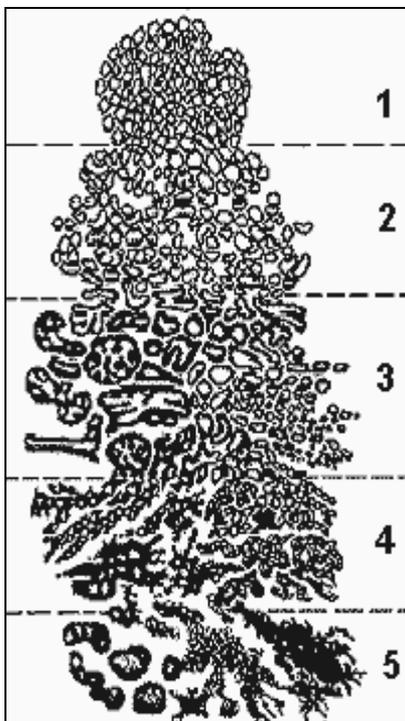


Figura 1- Desenho original de D. F. Gleason com a morfologia dos padrões para graduação histológica (22)

O sistema de Gleason baseia-se na aparência da arquitetura glandular sob visão microscópica. Na classificação de um determinado tumor, o patologista determina um grau primário a um padrão de tumor predominante e um grau secundário a um segundo padrão mais comumente encontrado na peça analisada. De acordo com esse sistema, o grau histológico poderá ser de 1 a 5 e a contagem final de 2 a 10, uma vez que o padrão predominante e o padrão secundário são somados para se obter um escore final (23, 24). Caso haja apenas um padrão histológico, este é duplicado para definir o escore. Tumores bem diferenciados apresentam um escore de Gleason

menor, enquanto que tumores indiferenciados estão relacionados a somas maiores (tabela 2).

Tabela 2- Relação entre escore Gleason e graus de diferenciação celular.

<i>Diferenciação tumoral</i>	<i>Escore Gleason</i>
Bem diferenciado	2-4
Moderadamente diferenciado	5-6
Pouco diferenciados	8-10

Historicamente, tumores apresentando escore de Gleason 7 têm sido relacionados ora a tumores mais diferenciados, ora a tumores indiferenciados. O grau primário que compõe a soma é mais importante (em relação ao secundário) na definição prognóstica do paciente. E tal definição parece ser particularmente importante em pacientes com tumores Gleason 7. Assim, pacientes com escore Gleason de 7 que apresentam um grau primário de Gleason de 4 (4+3) tendem a apresentar um prognóstico pior do que aqueles com um Gleason primário de 3 (3+4).

O Escore de Gleason correlaciona-se com vários parâmetros indicativos de agressividade tumoral, particularmente com o risco de acometimento extra-prostático, assumindo valor prognóstico independente (20).

McNeal demonstrou que o volume tumoral e o escore de Gleason estão intimamente relacionados. Os tumores de pequeno volume geralmente apresentam baixo escore de Gleason. Seus dados indicam que a penetração

capsular só ocorre quando o tumor excede o volume de $0,5 \text{ cm}^3$, sendo muito freqüente com tumores maiores que $1,4 \text{ cm}^3$ (25, 26).

Os fatores prognósticos adicionais ou pertencentes à categoria II permitem um refinamento na análise dos resultados, porém não são normalmente utilizados no processo de seleção do tratamento.

1.1.4.4. Volume Tumoral

Considerando o comportamento por muitas vezes imprevisível do CaP, tentativas têm sido feitas para definir características do CaP que possam diferenciar tumores clinicamente importantes daqueles sem implicações na morbi-mortalidade do paciente. Uma característica tumoral que tem recebido maior atenção é o volume de câncer.

Dentre os fatores prognósticos ditos adicionais, o volume do câncer prostático é um fator importante que se correlaciona com o prognóstico e também com o grau histológico (19).

Os tumores de próstata não precisam atingir grandes volumes antes de se tornarem localmente invasivos. Embora o volume possa ser uma variável importante no prognóstico, há tumores que podem evoluir rapidamente a partir de pequenas alterações histológicas e outros que podem se tornar agressivos após muitos anos, atingindo grandes volumes (20).

Stamey e McNeal concluíram que o volume de câncer correlaciona-se fortemente com a probabilidade de invasão local da doença, potencial metastático e perda de diferenciação histológica. Os autores determinaram

que a probabilidade de metástase e indiferenciação celular do CaP ocorre em tumores maiores que 3 cm^3 (27).

Terris e cols, por sua vez, concluíram que o volume tumoral, bem como o grau histológico determinados nos fragmentos da biópsia transretal da próstata são métodos confiáveis na escolha da modalidade terapêutica de pacientes com CaP (28).

Cupp e cols conduziram um estudo com o objetivo de definir o parâmetro de mensuração de volume tumoral na biópsia de próstata que pudesse prever o volume real de tumor na próstata (26). Para isso estudaram 162 pacientes submetidos a prostatectomia radical, analisando os fragmentos de biópsia prostática quanto a 3 parâmetros de volume tumoral: percentagem dos fragmentos envolvidos por câncer, milímetros de câncer por fragmento e percentagem de câncer nos fragmentos da biópsia (total de milímetros de câncer nos fragmentos de biópsia divididos pelo total de milímetros da biópsia tecidual), determinando este último parâmetro como o mais acurado preditor do volume tumoral, falhando porém em reproduzir o volume tumoral em pacientes com doença de baixo grau e baixo volume tumoral.

Um estudo analisando 190 biópsias de próstata em pacientes submetidos a prostatectomia radical concluiu que a percentagem de câncer no tecido biopsiado foi o principal fator preditivo para a recorrência da doença, tendo um papel mais importante que o escore Gleason e níveis séricos de PSA. Neste estudo a percentagem de câncer foi também um preditor importante de invasão de vesículas seminais e doença não confinada ao órgão (29).

1.2. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO – PSA

Marcadores tumorais são substâncias produzidas por um tumor, passíveis de mensuração em líquidos corporais ou tecidos provenientes de pacientes com neoplasia. Essas substâncias são úteis no diagnóstico do câncer e no acompanhamento de pacientes acometido por essa doença. Podem ser úteis para diagnóstico, detecção precoce, estadiamento, prognóstico e seguimento pós-tratamento (34), Embora nenhum marcador disponível atualmente seja perfeito em todos esses aspectos.

Como marcador tumoral, o PSA revolucionou a detecção e o manejo do adenocarcinoma da próstata. O PSA foi identificado pela primeira vez em tecido prostático humano em 1970 (30), e posteriormente no líquido seminal em 1971 e no soro em 1980 (31, 32) Está em uso clínico para diagnóstico e seguimento do CaP desde 1986 (33), tornando-se desde então o marcador tumoral mais importante no diagnóstico e manejo do CaP.

As características de um marcador tumoral ideal estão descritas na tabela 3.

Tabela 3- Características de um marcador tumoral ideal (35).

Características de um marcador tumoral ideal
Alta sensibilidade
Alta especificidade
Dosagem fácil
Baixo custo
Utilidade no diagnóstico e estadiamento
Monitorização do tratamento

O PSA, dentre todos os marcadores tumorais disponíveis atualmente, é a substância que mais se aproxima de ser um marcador ideal na oncologia.

1.2.1 Estrutura, Expressão e Função

O PSA é uma serino protease andrógeno-regulada pertencente à família das calicreínas teciduais, localizada no cromossomo 19q13.4 (36). As calicreínas foram inicialmente definidas como serino proteases que digerem certas proteínas de alto peso molecular, liberando peptídeos bioativos denominados quininas (37). As calicreínas são atualmente divididas em dois tipos: teciduais e plasmáticas. Até recentemente as calicreínas teciduais humanas identificadas eram hK1 (calicreína pancreática-renal), hK2 (calicreína glandular) e hK3 (PSA) (38). Com a determinação e seqüenciamento do genoma humano um total de 15 genes decodificadores de calicreínas teciduais foram determinados no cromossomo 19q13.3-q13.4 (36, 37). Além do PSA, há evidências de que hK2 e hK4 são expressadas na próstata e de que são reguladas por andrógenos (38). Tais substâncias já foram estudadas como possíveis marcadores tumorais para CaP (39), porém sem resultados definitivos que permitam seu uso clínico rotineiro.

O líquido seminal, produzido pelo tecido glandular prostático, drena para 12 a 20 ductos excretores e, então, para a uretra. O PSA é a principal proteína do sêmen, com uma concentração que varia entre 0,5 e 2,0 mg/ml, aproximadamente um milhão de vezes mais que sua concentração plasmática (40). É produzido primariamente pelo epitélio acinar e ductal prostático, sendo então secretado no lúmen, onde encontra seu substrato. Os

maiores substratos do PSA no sêmen são as proteínas formadoras do gel espermático produzidas pelas vesículas seminais: semenogelina 1 e semenogelina 2 (41). Conseqüentemente, o PSA está envolvido na lise do coágulo seminal que se forma imediatamente após a ejaculação. Tal mecanismo se dá através da lise das proteínas formadoras de gel em fragmentos menores e mais solúveis, permitindo assim uma função adequada dos espermatozoides (41, 42). Estudos sugerem também que o PSA possa estar envolvido com a modulação do crescimento celular e, por conseguinte, assumir este papel no CaP. O PSA pode induzir proteólise no carreador principal do fator de crescimento similar à insulina (IGF –*insulin-like grow factor*), proteína carreadora tipo 3, resultando em liberação local de IGF1, o que pode promover crescimento celular (43). Os IGFs apresentam um papel importante na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celulares. As proteínas carreadoras, por sua vez, representam um papel inibitório sobre a proliferação celular, sendo que sua aplicabilidade clínica permanece em investigação (35, 44). Alguns estudos demonstraram que níveis elevados de IGF-1 podem estar associados com desenvolvimento tardio de CaP (45). Outros autores relacionam IGF-1 à hiperplasia benigna da próstata (HBP), uma vez que tal substância estimula o crescimento de células estromais prostáticas em cultura (46).

Considerando que o adenocarcinoma de próstata é um tumor indolente, apresentando, na maioria das vezes, crescimento lento e que o PSA está presente em alta concentração no tecido prostático, é surpreendente que este esteja associado ao desenvolvimento tumoral. Há evidências que o PSA possa exercer atividade antiangiogênica, retardando o crescimento tumoral.

O líquido de cultura de células de CaP contém atividade de protease que converte plasminogênio em angiostatina, e PSA purificado parece ter atividade antiangiogênica em culturas celulares (46). Tais evidências estão de acordo com o desenvolvimento lento do CaP e com o achado da perda de expressão do PSA em tumores pouco diferenciados e mais agressivos.

Embora o PSA tenha sido inicialmente descrito como uma proteína produzida exclusivamente pelo epitélio prostático, já foi detectado em baixas concentrações no endométrio (47), tecido mamário normal (48), tumores de mama (49), leite materno (50), neoplasias adrenais e carcinoma de células renais (51), adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas do pulmão (52) bem como no sangue circulante de mulheres (48). O PSA é encontrado em uma quantidade consideravelmente menor em glândulas para-uretrais e perianais, glândulas sudoríparas e tireóide. Esses sítios, porém, não contribuem para os níveis mensurados na circulação.

O PSA é sintetizado sob uma forma de proteína precursora inativa composta por 244 aminoácidos (proPSA). A clivagem de sete aminoácidos N-terminais da molécula do proPSA gera a enzima ativa, composta por uma cadeia polipeptídica única e uma cadeia de carboidratos com uma massa total de 33-34 kDa (46). Tal ativação se dá através de proteases com atividade similar à tripsina.

1.2.2. Formas moleculares de PSA

A maior parte do PSA isolada no sêmen é enzimaticamente ativa, enquanto 15 a 30 % é composta por molécula inativa. Inibidores da protease têm um papel limitado no plasma seminal, uma vez que apresentam concentração muito baixa em relação ao PSA neste meio. O maior inibidor de serino protease que afeta o PSA no líquido seminal é o inibidor de proteína C (PCI), que está conjugado com aproximadamente 5% do PSA. Uma pequena parte do PSA se liga a α 2-macroglobulina (A2M) no plasma seminal. Tal complexo (PSA-A2M) parece afetar a função espermática, e a concentração de A2M no líquido seminal pode refletir na motilidade e qualidade do esperma (53). O PSA forma complexos com inibidores de protease α 1-antiquimiotripsina (ACT) e A2M in vitro, sendo que, no soro, a maior parte do PSA está conjugada com ACT. Apesar das altas concentrações plasmáticas de ACT (1000 vezes mais que o PSA no soro) e A2M, uma pequena percentagem de PSA no soro é livre ou não conjugada. A fração restante constitui-se pela fração conjugada do PSA que, quando da sua dosagem sérica, representa o PSA ligado a ACT, uma vez que a A2M engloba alguns epítomos do PSA, impedindo sua dosagem por testes imunométricos. O complexo PSA-A2M não é, portanto, considerado nas dosagens totais de PSA.

Atualmente a mensuração da quantidade de PSA livre, complexado e total no soro tem sido utilizada na tentativa de discriminar as formas benignas das malignas da doença prostática. Bjork e cols. determinaram que células prostáticas malignas podem sintetizar ACT e portanto liberar PSA conjugado

com ACT na circulação, o que poderia tornar-se mais uma ferramenta diagnóstica em pacientes com suspeita de CaP (54).

1.2.3. Metabolismo do PSA

1.2.3.1. Acesso do PSA à circulação

A próstata drena a maior parte do PSA produzido no epitélio acinar prostático para seus ductos excretórios, enquanto que apenas uma pequena porção atinge a circulação sanguínea.

O tecido prostático maligno libera trinta vezes mais PSA na circulação do que o tecido prostático normal e cerca de dez vezes mais do que o tecido hiperplásico (55). Tal achado é provavelmente explicado pela perda da arquitetura tecidual no câncer, facilitando o acesso do PSA ao espaço extracelular e à corrente sanguínea.

As diferentes maneiras pelas quais o PSA atinge a circulação podem explicar por que a proporção de PSA livre é menor e a de PSA conjugado é maior no soro de pacientes com CaP quando comparados aos portadores de HBP ou com tecido prostático normal. Na HBP, antes de atingir a circulação, o PSA é excretado para o espaço extra-prostático, onde ele é degradado por digestão proteolítica (56). O PSA degradado não se liga à ACT. O PSA livre detectado no soro de pacientes com CaP é menos degradado do que o presente em pacientes com HBP. Portanto o PSA secretado por células tumorais chega à circulação sob uma forma enzimaticamente mais ativa e

com uma capacidade maior de ligação a ACT, levando a uma maior dosagem de PSA conjugado (46).

A maior quantidade de PSA conjugado no soro de pacientes com CaP também pode ser explicada pela presença maior de inibidores de protease na próstata. A ACT parece estar presente em maior quantidade nas células tumorais do que nas hiperplásicas ou normais. Tal achado poderia favorecer a formação de PSA conjugado com ACT em tais pacientes (54).

1.2.3.2. Depuração do PSA

A medida do gradiente das concentrações do PSA em vários órgãos em homens indica que o fígado metaboliza tanto o complexo PSA-ACT como PSA livre, enquanto que este último é também metabolizado pelos rins (57). O metabolismo do PSA é determinado pelas taxas de formação de complexo PSA-inibidores de proteases e pela meia vida destes complexos e do PSA livre na circulação. Três vias de metabolismo do PSA podem ser ressaltadas. A primeira diz respeito ao PSA livre, sem atividade enzimática degradado por enzimas proteolíticas que apresenta meia vida de 18 horas. O PSA enzimaticamente ativo que alcança a circulação e forma complexos com A2M é rapidamente removido da corrente sanguínea. E por último, parte do PSA enzimaticamente ativo reage com a ACT e é lentamente removido da circulação com uma meia-vida de 3 dias (46).

1.2.4. Uso clínico do PSA

A maior limitação do PSA como marcador tumoral é a sobreposição de valores entre homens com HBP e CaP, uma vez que é uma substância órgão específica e não câncer-específica. Embora células epiteliais prostáticas normais, hiperplásicas e neoplásicas produzam PSA, o CaP está associado com níveis séricos de PSA pelo menos dez vezes maiores por grama de tecido do que HBP. Cada grama de tecido prostático hiperplásico eleva o PSA sérico em cerca de 0,3 ng/ml, enquanto que cada grama de câncer eleva o PSA em 3 ng/ml(35).

1.2.4.1. Fatores que influenciam nos níveis de PSA

Vários fatores podem estar envolvidos na alteração dos níveis séricos de PSA, como terapias farmacológicas, doenças prostáticas e manipulações urológicas. Acredita-se que o PSA pode ser liberado para a corrente sanguínea principalmente quando exista uma ruptura nos mecanismos que o mantém no tecido prostático, como isquemias, infartos, processos inflamatórios e câncer. A HBP produz elevações do PSA sérico devido ao aumento de células produtoras de PSA.

Algumas medicações utilizadas no tratamento de pacientes com HBP parecem influenciar os níveis séricos de PSA. A finasterida, um inibidor da 5 α -reductase, diminuiu os valores de PSA total em aproximadamente 50% após um período de 6 meses em homens sem CaP (58-60). Entretanto, variações individuais de PSA em um paciente isolado em uso de finasterida devem ser analisadas cuidadosamente, uma vez que a magnitude da

variação não é constante. Para efeitos de decisão clínica, sugere-se multiplicar o valor de PSA por dois em homens que estejam usando finasterida por um período mínimo de seis meses (32). Tal efeito não é demonstrado com o uso de α -bloqueadores. Um estudo realizado durante um ano em homens com diagnóstico de HBP não demonstrou alteração nos níveis séricos de PSA com uso de terazosin quando comparado com placebo, sugerindo que tal classe de medicações não interfere na monitorização do PSA em exames periódicos para detecção precoce de CaP (61).

A interferência da atividade sexual nos níveis séricos de PSA é controversa. Alguns autores sugerem um aumento significativo do PSA após a ejaculação, preferindo aguardar pelo menos 24 horas para realização do exame, enquanto outros não identificaram diferença entre dosagem de PSA antes ou depois da ejaculação, não recomendando abstinência sexual antes da realização do exame (62).

Algumas patologias genito-urinárias comprovadamente estão relacionadas com o aumento dos níveis de PSA sérico. As prostatites e a retenção urinária aguda são causas freqüentes de alteração dos valores de PSA. Na presença de prostatite aguda devem-se considerar como fidedignos somente os resultados obtidos após o tratamento antibiótico. A prostatite sub-clínica parece estar envolvida com aumento de PSA. Estudos indicam que os efeitos da inflamação prostática nos níveis de PSA possam ocorrer na ausência de sinais e sintomas de prostatite aguda (63, 64). Tal constatação sugere que a inflamação sub-clínica possa ser responsável pelo aumento de

PSA em homens assintomáticos submetidos à biópsia de próstata cujo resultado não revela a presença de CaP.

A manipulação genito-urinária também é causa de aumento de PSA em homens sem neoplasia. Alguns tipos de intervenção estão mais correlacionados à alteração dos níveis de PSA que outros. As biópsias prostáticas e as ressecções endoscópicas da próstata elevam o PSA em um primeiro momento, não se recomendando sua determinação em um período de quatro semanas após a realização do procedimento. A influência da cistoscopia nos níveis séricos de PSA parece indeterminada. Um estudo demonstrou um aumento de até quatro vezes nos valores de PSA sérico após cistoscopia (55). Por outro lado, alguns autores sugerem que tal procedimento não interfere nos valores das dosagens. O exame de toque retal também é um possível fator de confusão em pacientes com níveis de PSA alterados. Enquanto que alguns autores não evidenciaram correlação clinicamente significativa entre o toque retal e níveis de PSA, outros recomendam que a dosagem sérica do PSA preceda a realização do exame de toque retal (35).

1.2.4.2. Estratégias para melhorar a acurácia do PSA

O PSA é órgão-específico mas não câncer-específico. O fato de muitas condições não relacionadas à neoplasia poderem alterar sua concentração sérica torna o PSA um exame menos específico do que o ideal. A menor acurácia do PSA se dá principalmente na faixa entre 4,0 e 10 ng/ml, aonde há uma maior sobreposição de valores entre pacientes com CaP e HBP. É

justamente nesta faixa que se encontram a maioria de pacientes com doença órgão-confinada, mas é também, por estarem ali situados, que muitos pacientes portadores de condições benignas são desnecessariamente submetidos à biópsia para determinar a causa da elevação do PSA.

No intuito de melhorar a especificidade do PSA, algumas estratégias foram desenvolvidas, as quais são descritas a seguir.

Densidade do PSA (PSAD)

A determinação da densidade do PSA foi introduzida na prática clínica com o objetivo de melhorar a acurácia do PSA. Tal procedimento está baseado no conceito de que o câncer de próstata libera mais PSA por unidade de volume na circulação do que a HBP.

A densidade do PSA consiste na razão entre a concentração sérica do PSA e o volume da glândula, a qual pode ser medida por ultra-sonografia transretal da próstata e é resumida na seguinte equação:

$$\text{PSAD} = \text{PSA total (ng/ml)} / \text{volume prostático (cm}^3\text{)}$$

O ponto de corte sugerido é de 0,15 ng/ml/cm³ (65) com valores superiores indicando neoplasia maligna. Algumas críticas são feitas a esse parâmetro e embasam-se principalmente no fato de haver uma variação individual na proporção entre o conteúdo estromal e glandular da próstata (considerando que somente este último é produtor de PSA) que poderia produzir valores de PSA distintos com o mesmo volume prostático (35, 66).

Outro fator passível de críticas é o fato de o volume prostático medido por US ser operador-dependente, uma vez que, anatomicamente, o contorno prostático varia consideravelmente de forma, não havendo uma padronização de métodos para obtenção de medidas da glândula.

Considerando que a HBP é o resultado quase que exclusivo da hiperplasia da zona de transição havendo uma contribuição mínima de outras partes da glândula, pode se pressupor que, alterações de PSA devido à hiperplasia devem ser provenientes quase que exclusivamente de elementos da zona de transição.

Kalish e colaboradores introduziram o conceito do PSA sérico ajustado para volume da zona de transição (PSADTZ), calculada através da seguinte fórmula :

$$\text{PSADTZ} = \text{PSA total (ng/ml)} / \text{volume da zona de transição (cm}^3\text{)}$$

sendo o volume da zona de transição calculado por ultra-sonografia transretal (67). Alguns estudos demonstraram uma maior acurácia deste método na detecção precoce do CaP quando comparados à PSAD (67, 68). Tais estudos, porém, necessitam de confirmação com casuísticas maiores.

Velocidade do PSA (PSA V)

PSA V refere-se à taxa de alteração nos níveis totais de PSA em relação ao tempo. Demonstrou-se que tal variação ocorre de maneira mais exacerbada em homens portadores de CaP. Em decorrência da variabilidade

dos valores de PSA em um curto período de tempo, a velocidade do PSA deve ser calculada durante um período mínimo de dezoito meses com pelo menos três dosagens (35). A PSA V é calculada pela seguinte equação:

$$\text{PSA V} = \frac{1}{2} ([\text{PSA 2} - \text{PSA 1} / \text{tempo}_1 (\text{anos})] + [\text{PSA 3} - \text{PSA 2} / \text{tempo}_2 (\text{anos})])$$

Atribui-se um ponto de corte de 0,75 ng/ml, acima do qual suspeita-se que o responsável pela velocidade de aumento do PSA seja neoplásico. Tal valor foi determinado com base no fato de que, em um período de 2 anos, menos de 5% dos homens sem CaP apresentam PSA V 0,75 ng/ml/ano ou mais, e aproximadamente 70% dos homens com CaP apresentam valores iguais ou maiores a estes (69).

Em homens com níveis de PSA em elevação e PSA total em uma faixa normal, a PSAV pode ser usada para diferenciar o aumento esperado do PSA que ocorre com a idade do aumento de PSA que sugere a presença de CaP e, conseqüentemente, a necessidade de biópsia. A PSAV pode ser útil também na determinação da necessidade de repetir a biópsia em homens já submetidos a este procedimento e que apresentam PSA em elevação (32).

PSA ajustado para idade

Estudos populacionais determinaram a variação do PSA de acordo com a idade (70, 71). Com base nesses estudos e utilizando o percentil 95 da curva

normal de distribuição, foram atribuídos valores máximos de PSA para faixas etárias distintas (tabela 4).

Tabela 4- Valores máximos de PSA ajustados à faixa etária(70)

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

Oesterling e cols. postulam que, usando o índice de PSA ajustado à idade, é possível aumentar a sensibilidade do PSA, na medida em que há um aumento na detecção de casos em homens mais jovens. Da mesma forma, pode-se também aumentar a especificidade do exame uma vez que um número maior de homens com mais idade deixarão de submeter-se à biópsia desnecessariamente (70). No entanto sugere-se que a redução da sensibilidade nas faixas acima dos 60 anos seja problemática, recomendando-se a manutenção do uso do limite de 4,0 ng/ml entre os mais idosos.

Relação PSA livre / PSA total

O PSA está presente no plasma em três formas moleculares principais: PSA livre, PSA conjugado à ACT e PSA conjugado à A2M. Clinicamente a diferença entre o PSA total e o PSA livre equivale ao PSA conjugado, ou

$$\text{PSA L (ng/ml)} + \text{PSA C (ng/ml)} = \text{PSA T (ng/ml)}$$

A forma livre de PSA ocorre em uma maior proporção em homens sem câncer ao passo que a forma conjugada com ACT compreende uma maior proporção do PSA total em homens com CaP. Portanto, a proporção do PSA livre em relação ao PSA total parece ser inferior nos pacientes com câncer (72).

A proporção de PSA L em relação ao PSA T é calculada pela seguinte equação:

$$\text{PSA L (ng/ml)} / \text{PSA T (ng/ml)} \times 100\%$$

A relação PSA livre/ PSA total parece ser mais preditiva do diagnóstico de CaP do que os níveis de PSA total em homens com PSA na faixa cinzenta, isto é, com valores de PSA entre 4,0 ng/ml e 10 ng/ml. O ponto de corte ideal é desconhecido. Foram sugeridos valores entre 15 e 25% -tal variabilidade deve-se a diferentes expectativas quanto a sensibilidade e especificidade do teste(73).

1.2.5. Características imunogênicas do PSA e auto-anticorpos antiPSA

A caracterização de propriedades antigênicas do PSA possibilitou o desenvolvimento de testes com propriedades específicas, permitindo sua quantificação. Tais testes foram aperfeiçoados através do conhecimento de estruturas moleculares precisas e do mapeamento de regiões com potencial antigênico passíveis de ligação com anticorpos. Foi demonstrado, através da utilização de anticorpos monoclonais antiPSA, a presença de seis regiões antigênicas na molécula de PSA, cada uma compreendendo vários epítomos (figura 2). A região 1 é coberta por ACT. Anticorpos que reagem com essa região são usados para determinação específica de PSA livre. A região 2 é circundada pelas regiões 3,4, e 5. A região 6 contém um determinante antigênico potente, o qual foi mapeado nos aminoácidos 3-11 da região N-terminal do PSA. A maior parte dos anticorpos que reagem com as regiões 4 e 6 aumentam a atividade enzimática do PSA, enquanto que anticorpos que reagem com outras regiões inibem sua atividade (74).

Considerando as propriedades imunogênicas do PSA, tão bem caracterizadas quando da determinação de ensaios para sua quantificação sérica, esperar-se-ia que o próprio organismo desenvolvesse anticorpos para essas regiões antigênicas presentes em sua molécula.

Zisman e cols. em 1995 demonstraram pela primeira vez a presença de auto-anticorpos antiPSA (Aac antiPSA) em homens portadores de HBP. Tal estudo foi desenvolvido na tentativa de associar a gênese da HBP a um possível processo auto-imune, considerando que, em algumas doenças de tal fisiopatogenia, anticorpos contra determinadas serino-proteases haviam

side identificados. Em tais patologias, que incluem hiperplasia da tireóide, do timo e hiperplasia benigna da mama, a desregulação imune era caracterizada por respostas humorais e pela estimulação de linfócitos do sangue periférico por auto-antígenos teciduais específicos.

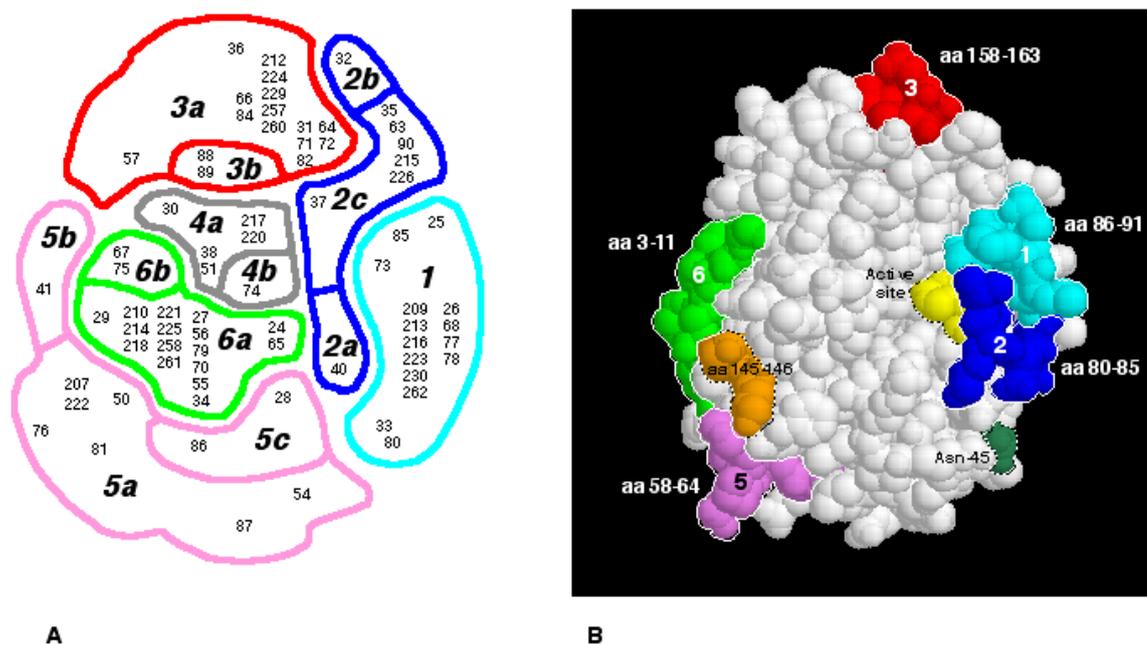


Figura 2- Associação entre o mapa de epítomos do PSA (A) à sua estrutura tridimensional (B). A figura A mostra o mapa de epítomos com suas regiões antigênicas identificadas por números. Epítomos que foram relacionados a posições definidas nas cadeias peptídicas estão indicados pelos números de aminoácidos (AA). A figura B demonstra a estrutura tridimensional do PSA, onde as posições dos epítomos identificados e as regiões antigênicas correspondentes estão indicadas. A região 6 está posicionada centralmente no mapa de epítomos porém encontra-se à extrema esquerda no modelo tridimensional. Tal achado reflete a habilidade limitada do mapa bidimensional em reproduzir a estrutura tridimensional do PSA. A região 4 não está associada ao modelo tridimensional (46, 74).

Stein, em dissertação de mestrado, demonstrou a presença de Aac antiPSA em homens submetidos a um programa de rastreamento de câncer de próstata portadores de HBP e CaP através da técnica de

enzimaimunoensaio (ELISA) (75). Tal estudo demonstrou a presença de Aac antiPSA em níveis elevados em 81,3% dos homens com CaP e em 78,6% dos homens com HBP, enquanto que 38,4% dos homens com toque retal e PSA normais apresentavam tais anticorpos em níveis acima de um ponto de corte arbitrário determinado pelo autor de 1,0. O autor encontrou uma associação de magnitude moderada entre CaP e níveis de Aac antiPSA maior que 1,0 ($p < 0,001$ e OR-6,9). Tendo em vista que a maioria dos testes de quantificação do PSA envolvem a ligação de anticorpos, disponíveis comercialmente em *kits* que se destinam a essa finalidade às regiões antigênicas do PSA, o autor sugere que Aac antiPSA circulantes no soro poderiam bloquear esses sítios e produzir níveis falsamente baixos de PSA. Tal fato poderia explicar o achado de alguns homens portadores de CaP possuírem níveis normais de PSA.

A relação entre Aac antiPSA e câncer de próstata permanece pouco compreendida, não fazendo ainda parte do arsenal clínico para diagnóstico, acompanhamento clínico e avaliação prognóstica dos pacientes com CaP.

2. JUSTIFICATIVA

Em muitos pacientes o CaP apresenta-se com um comportamento de difícil previsão, podendo evoluir de uma forma indolente e sem repercussões sistêmicas ou, em outro extremo, de uma forma agressiva e debilitante. Para o melhor entendimento e conseqüente melhor manejo do CaP é de suma importância que sejam aprimorados os seus métodos diagnósticos, e, principalmente, que se estabeleçam parâmetros fidedignos que possam prever a evolução da doença. Conhecendo-se os fatores que estão relacionados com o comportamento biológico da doença, é possível supor que a associação entre tais fatores possa consolidar seu papel como preditores prognósticos dos pacientes portadores de CaP.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar a correlação entre os níveis de PSA e a estimativa de volume tumoral em fragmentos de biópsia de próstata em pacientes portadores de CaP.

3.2 Objetivos Específicos

Estabelecer a correlação entre outros fatores prognósticos independentes- como escore Gleason- com níveis de PSA e estimativa do volume tumoral.

Estabelecer qual dos parâmetros de estimativa de volume tumoral aferidos apresenta um grau de correlação maior com as outras variáveis estudadas – escore Gleason e níveis séricos de PSA.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kligerman J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 2001. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2001;47(2):111-14.
2. Indicadores de saúde. Indicadores e dados básicos - Brasil 2004- IDB-2004. Disponível em www.tabnet.datasus.gov.br. Acesso em 31 de março de 2005.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2005*. Disponível em www.cancer.org. Acesso em 31 de maio de 2005.
4. Instituto Nacional do Câncer - INCA: estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Ministério da Saúde, Brasil, 2005. Disponível em: www.inca.gov.br. Acesso em 31 de maio de 2005.
5. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, Meshref A, Trudel C, Aronson S, et al. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):404-6.
6. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-47.
7. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894-903.
8. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;107(5):797-803.

9. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(24):2009-17.
10. Guttenplan JB, Chen M, Kosinska W, Thompson S, Zhao Z, Cohen LA. Effects of a lycopene-rich diet on spontaneous and benzo[a]pyrene-induced mutagenesis in prostate, colon and lungs of the lacZ mouse. *Cancer Lett* 2001;164(1):1-6.
11. Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):852-9.
12. Kristal AR. Vitamin A, retinoids and carotenoids as chemopreventive agents for prostate cancer. *J Urol* 2004;171(2 Pt 2):S54-8; discussion S58.
13. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994;43(2 Suppl):41-6.
14. I Consenso Brasileiro - Câncer de Próstata. In: Damião R, Aguinaga S, Pompeo ACL, editors. *I Consenso Brasileiro - Câncer de Próstata*
II Encontro de Consenso Nacional HPB - Hiperplasia Prostática Benigna. São Paulo: BG Cultural; 1998. p. 1-76.
15. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *Jama* 1995;273(7):548-52.
16. Potosky AL, Kessler L, Gridley G, Brown CC, Horm JW. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(20):1624-8.

17. Epstein JI, Algaba F, Allsbrook Jr WC, Bastacky S, Boccon-Gibod L, De Marzo AM, et al. Tumors of the prostate. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004. p. 159-192.
18. Smith RA, Cokkinides V, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:41-52.
19. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):995-1000.
20. Corrêa LA, Bendhack ML, Souza AAO, Sabaneeff J. Fatores prognósticos no câncer de próstata. *Int Braz J Urol* 2004;30(Suppl. 1):71-77.
21. Próstata. In: Saúde Md, editor. TNM- Classificação de Tumores Malignos. 6 ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2004. p. 190-193.
22. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125-8.
23. Billis A. Carcinoma: graduação histológica e estadiamento. In: Billis A, editor. Patologia Cirúrgica da Próstata. Campinas: Impressão Digital do Brasil; 2003. p. 123-140.
24. Presti JC. Neoplasms of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. *Smith's General Urology*. 15 ed: McGraw-Hill; 2000. p. 399-421.

25. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992;23(3):258-66.
26. Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE. The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis. *J Urol* 1995;153(5):1543-8.
27. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 1988;139(6):1235-41.
28. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992;148(3):829-32.
29. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):516-20.
30. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970;22(3):573-4.
31. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40(12):4658-62.
32. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162(2):293-306.

33. Partin AW, Oesterling JE. Prostate specific antigen in urologic clinical practice. AUA update series 1995;14:1-12.
34. Montie JE, Meyers SE. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. Urol Clin North Am 1997;24(2):247-52.
35. Souto CAV, Fonseca GN, Carvalhal GF, Barata HS, Souto JCS, Berger M. Marcadores tumorais em câncer de próstata. Int Braz J Urol 2004;30(Suppl. 1):9-17.
36. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. Endocr Rev 2001;22(2):184-204.
37. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. J Clin Oncol 2003;21(2):383-91.
38. Lovgren J, Rajakoski K, Karp M, Lundwall a, Lilja H. Activation of the zymogen form of prostate-specific antigen by human glandular kallikrein 2. Biochem Biophys Res Commun 1997;238(2):549-55.
39. Stephan C, Jung K, Lein M, Sinha P, Schnorr D, Loening SA. Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9(11):1133-47.
40. Lovgren J, Valtonen-Andre C, Marsal K, Lilja H, Lundwall A. Measurement of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in different body fluids. J Androl 1999;20(3):348-55.
41. Lilja H, Abrahamsson PA, Lundwall A. Semenogelin, the predominant protein in human semen. Primary structure and identification of closely related

proteins in the male accessory sex glands and on the spermatozoa. *J Biol Chem* 1989;264(3):1894-900.

42. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80(2):281-5.

43. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, Kamarei M, Giudice LC, Rosenfeld RG. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(4):1046-53.

44. Ismail AH, Pollak M, Behloul H, Tanguay S, Begin LR, Aprikian AG. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 for prostate cancer detection in patients undergoing prostate biopsy. *J Urol* 2002;168(6):2426-30.

45. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279(5350):563-6.

46. Stenman U. Biochemistry and Basic Science. In: Brawer MK, editor. *Prostate Specific Antigen*. 10 ed: Marcel Dekker, Inc.; 2001. p. 9-29.

47. Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1536-9.

48. Yu H, Diamandis EP. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):1004-8.

49. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994;27(2):75-9.
50. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995;41(1):54-8.
51. Levesque M, Hu H, D'Costa M, Diamandis EP. Prostate-specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995;9(2):123-8.
52. Levesque M, Yu H, D'Costa M, Tadross L, Diamandis EP. Immunoreactive prostate-specific antigen in lung tumors. *J Clin Lab Anal* 1995;9(6):375-9.
53. Glander HJ, Kratzsch J, Weisbrich C, Birkenmeier G. Insulin-like growth factor-I and alpha 2-macroglobulin in seminal plasma correlate with semen quality. *Hum Reprod* 1996;11(11):2454-60.
54. Bjork T, Bjartell A, Abrahamsson PA, Hulkko S, di Sant'Agnese A, Lilja H. Alpha 1-antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994;43(4):427-34.
55. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909-16.
56. Stenman UH. Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Br J Urol* 1997;79 Suppl 1:53-60.
57. Agha AH, Schechter E, Roy JB, Culkin DJ. Prostate specific antigen is metabolized in the liver. *J Urol* 1996;155(4):1332-5.

58. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003;44(1):82-8.
59. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol* 1996;155(1):3-9.
60. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993;22(1):31-7.
61. Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ, Padley RJ. Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo-controlled study with terazosin. HYCAT Investigator Group. Hytrin Community Assessment Trial. *Urology* 1997;50(4):556-61.
62. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):293-7.
63. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):407-13.
64. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, Ide H, Nishi S, Osada Y. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1994;25(2):91-6.
65. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):653-63.

66. Beduschi MC, Oesterling JE. Prostate-specific antigen density. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):323-32.
67. Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43(5):601-6.
68. Ferreira MD, Koff WJ. Assessment of serum level of prostate-specific antigen adjusted for the transition zone volume in early detection of prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2005;31(2):137-45; discussion 146.
69. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama* 1992;267(16):2215-20.
70. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama* 1993;270(7):860-4.
71. Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, Ramirez EI. The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: relationship to gland volume and age. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):837-40.
72. Li PE, Lange PH. Free and Total PSA. In: Brawer MK, editor. *Prostate Specific Antigen*: Marcel Dekker, Inc; 2001. p. 91-117.
73. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance

differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* 1998;279(19):1542-7.

74. Stenman UH, Paus E, Allard WJ, Andersson I, Andres C, Barnett TR, et al. Summary report of the TD-3 workshop: characterization of 83 antibodies against prostate-specific antigen. *Tumour Biol* 1999;20 Suppl 1:1-12.

75. Stein A. Detecção de auto-anticorpos antiPSA em pacientes submetidos a um programa para rastreamento de câncer de próstata [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.

CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE PSA, ESCORE GLEASON E ESTIMATIVA DE VOLUME TUMORAL EM FRAGMENTOS DE BIÓPSIA DE PRÓSTATA EM PACIENTES PORTADORES DE ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA

GUSTAVO P. TONIAZZO, GUILHERME P. COELHO, ISNARD E. LITVIN,
MARIA ISABEL A. EDELWEISS, WALTER J. KOFF

Serviço de Urologia e Serviço de Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar a correlação entre os níveis de PSA, escore Gleason e a estimativa de volume tumoral em fragmentos de biópsia de próstata em pacientes portadores de CaP.

Material e Métodos: No período de 26 de abril a 15 de setembro de 2000 foram avaliados 64 pacientes submetidos à dosagem do PSA sérico e com biópsia transretal da próstata compatível com carcinoma. Os fragmentos biopsiados foram analisados quanto ao diagnóstico anatomo-patológico, graduação histológica pelo sistema Gleason e estimativa de volume tumoral através da determinação da proporção de carcinoma nos fragmentos obtidos na biópsia e medida do maior eixo tumoral.

Resultados: Este estudo demonstrou a associação positiva entre estimativa de volume tumoral e níveis séricos de PSA. Entre as medidas de volume tumoral a correlação foi de maior magnitude quando se considera a proporção objetiva de carcinoma na amostra. Em relação ao escore Gleason, foi demonstrada associação significativa com níveis séricos de PSA ($p < 0,01$) e com as medidas de volume tumoral ($p < 0,05$).

Conclusão: Existe correlação entre níveis séricos de PSA, escore Gleason e estimativa de volume tumoral em fragmentos de biópsia da próstata de pacientes com adenocarcinoma da próstata, porém o impacto dessa associação na determinação prognóstica desses pacientes permanece indeterminada.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de próstata; neoplasias da próstata; antígeno prostático específico; patologia; biópsia; adenocarcinoma.

ABSTRACT

Purpose: To determine the correlation between serum prostate specific antigen (PSA) levels, Gleason score and tumor volume in prostate needle biopsy cores in patients with prostate cancer.

Materials and Methods: A total of 64 patients who underwent prostate biopsy between April 26th and September 15th 2000 had the histologic diagnosis of prostate cancer. Prostate needle biopsy specimens were examined for histologic diagnosis, Gleason score and tumor volume measure through the determination of the cancer ratio in the biopsy cores and by the linear measurement of the biggest tumor axle. Serum PSA levels obtained previously to the biopsy were also determined.

Results: We found a positive correlation between tumor volume estimative and PSA serum levels. Considering the tumor volume measures, the cancer ratio in the biopsy cores was the independent measure which had the strongest correlation. Considering Gleason score, a significant association with PSA serum levels was demonstrated ($p < 0,01$) as well when associated to tumor volume measures, Gleason ($p < 0,05$).

Conclusions: There is correlation between PSA serum levels, Gleason score and tumor volume measures in prostate needle biopsy cores in men with prostate cancer, however the impact of this association in the prognostic determination of these patients remains unclear.

KEY-WORDS: Prostate cancer; Prostate neoplasms; Prostate Specific Antigen; Pathology; Biopsy; Adenocarcinoma.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia não-cutânea mais freqüente em indivíduos do sexo masculino no Brasil, sendo responsável no ano de 2005 por aproximadamente 46.330 novos casos diagnosticados no país (1).

Pode-se dizer que o câncer de próstata tem uma história variável e imprevisível, podendo evoluir com um curso indolente ou apresentar um comportamento agressivo com rápida progressão (2). Considerando-se tal variabilidade no comportamento desta neoplasia, bem como a morbidade relacionada ao tratamento da doença nos seus mais variados estágios, seria interessante poder-se prever qual paciente com CaP haveria real

necessidade de intervenção terapêutica, bem como a qual modalidade de tratamento deveria ser submetido (3).

Os fatores prognósticos no câncer de próstata estão estabelecidos e predizem não só características histológicas desfavoráveis mas também progressão bioquímica após o tratamento potencialmente curativo (4). A relação entre os valores plasmáticos de PSA e prognóstico do CaP está determinada por numerosos estudos que tentam estabelecer uma relação confiável entre as dosagens obtidas e o avanço da doença prostática (5, 6). O Escore Gleason correlaciona-se com a evolução clínica da doença e com parâmetros indicativos de agressividade tumoral, particularmente com o risco de acometimento extra-prostático, assumindo valor prognóstico independente (7-9). Vários autores comprovam a importância do volume de câncer de próstata em prever a evolução da doença (4, 7, 9-11). Não há consenso no entanto na melhor maneira de quantificar o volume tumoral.

Conhecendo-se os fatores que estão relacionados com o comportamento biológico da doença, permite-se supor que a associação entre tais fatores possa consolidar seu papel como preditores prognósticos dos pacientes portadores de CaP.

O objetivo do presente estudo é determinar a correlação entre os níveis séricos de PSA, escore Gleason e a estimativa de volume tumoral em fragmentos de biópsia de próstata de pacientes portadores de CaP.

MATERIAL E MÉTODO

População estudada

Foram avaliados 64 pacientes submetidos à biópsia transretal da próstata no período de 26 de abril a 15 de setembro de 2000 cujo exame anátomo-patológico demonstrou a presença de adenocarcinoma. Os casos foram selecionados a partir de 500 exames consecutivos de biópsias transretais da próstata realizadas, indicadas pela alteração de níveis séricos de PSA, por exame digital retal suspeito ou ambos.

Os fragmentos biopsiados foram analisados quanto ao diagnóstico anatomo-patológico, graduação histológica pelo sistema Gleason e estimativa de volume tumoral através da determinação da proporção de carcinoma nos fragmentos obtidos na biópsia.

Os níveis séricos de PSA foram analisados através da consulta do prontuário médico dos pacientes. O método utilizado para a dosagem do PSA foi o IMMULITE, DPC (*Diagnostic Products Corporation*), Califórnia, EUA. Os valores de referência variam de 0,0 a 4,0 ng/ml. Os níveis séricos de PSA foram determinados antes da biópsia prostática.

A média de idade da população de pacientes estudada foi de 69 anos (51-101 anos). O nível sérico médio de PSA foi de 17,46 ng/ml (2,48 – 131).

Foram excluídos do estudo pacientes com níveis séricos de PSA acima de 1000 ng/ml, considerando tratar-se de uma ínfima parcela do total de pacientes com carcinoma e pacientes cujo valor de PSA sérico não constava em seus registros de prontuário.

Biópsia transretal da próstata

A biópsia de próstata foi orientada por ultra-sonografia transretal, sendo realizada em regime ambulatorial, com enema prévio (fleet enema) e antibioticoprofilaxia, com obtenção sistemática de pelo menos seis fragmentos.

A biópsia foi realizada com uma pistola modelo PROMAG 2.2 MANAN (*Medical Products, INC, Chicago, EUA*) com agulha automática de corte da marca MANAN (*Medical Products, INC, Northbrook, IL, 60062, EUA*) de 16 GA com obtenção de fragmentos de 22 mm.

Exame anátomo-patológico

As biópsias realizadas foram fixadas em formalina tamponada a 10%, processadas (desidratação em álcool etílico de concentrações crescentes, clareamento em xilol, impregnação por parafina fundida) e incluídas em blocos de parafina. Os blocos de parafina contendo os tecidos incluídos foram seccionados pela navalha de aço do micrótomo, obtendo-se cortes com cerca de 5 μm (5 micrômetros = 0,005 milímetros) de espessura. As lâminas preparadas foram coradas pelo método de hematoxilina e eosina (HE).

O exame histopatológico das lâminas bem como as aferições de medida foram realizados por dois patologistas, Dr. Guilherme P. Coelho e Dr. Isnard E. Litvin, com microscópio óptico de dupla observação marca Zeiss modelo standart 20. A padronização do escore Gleason foi feita segundo sua

descrição original. Os dados resultantes fazem parte do banco de dados da dissertação de mestrado de G. P. Coelho (12)

Estimativa do volume tumoral

Mensuração da Área dos Fragmentos (AF)

Os fragmentos obtidos nas biópsias de próstata, após devido preparo e análise histopatológica tiveram sua extensão aferida a olho nu com régua milimetrada^a, que foi colocada sobre a lâmina de vidro. A espessura do maior fragmento foi obtida em unidades padrão do retículo de medida ocular (RMO)^a. As unidades foram transformadas em milímetros, somaram-se todas as extensões dos fragmentos e multiplicou-se o resultado pela espessura, como se fosse um retângulo (base x altura).

$$\mathbf{AF = (ExF_1 + ExF_2 + ExF_3 \dots) \times EsF}$$

AF, área dos fragmentos em mm²

ExF, medida em mm da extensão do fragmento

EsF, medida da espessura do maior fragmento

Mensuração da Área de Carcinoma (AC)

A extensão do carcinoma da próstata foi medida sob microscopia óptica com régua milimetrada^a, colocada sobre a lâmina de vidro, entre esta e a objetiva do microscópio. A maior espessura de carcinoma entre todos os fragmentos envolvidos por tumor foi obtida em unidades de RMO. Estas foram transformadas em mm, e então se somou todas as medidas de

^a Os instrumentos de aferição estão descritos no apêndice 3

extensão do carcinoma nos fragmentos e multiplicou-se o resultado pela espessura, como um retângulo (base x altura).

$$\mathbf{AC = (ExCa_1 + ExCa_2 + ExCa_3 \dots) \times EsCa}$$

AC, área de carcinoma

ExCa, medida em mm da extensão de carcinoma nos fragmentos acometidos

EsCa, medida em unidades da maior espessura do carcinoma

Proporção Objetiva de Carcinoma (POC)

A proporção de carcinoma do paciente foi obtida dividindo-se a área total de carcinoma pela área total de fragmentos nos cortes histológicos.

$$\mathbf{POC = AC / AF}$$

POC, proporção de carcinoma em %

AC, área de carcinoma em mm²

AF, área de fragmentos em mm²

Eixo Tumoral

Medida em milímetros pela régua milimetrada da maior extensão tumoral dentre os fragmentos de uma mesma biópsia (FIGURA 3).



Figura 3 A extensão do carcinoma da próstata foi medida sob microscopia óptica com régua milimetrada, colocada sobre a lâmina de vidro, entre esta e a objetiva do microscópio (H & E, 25 X).

Análise estatística

As medidas de tendência central utilizadas para descrever os dados obtidos no estudo foram descritas como média e desvio padrão. Para a variável PSA, que apresenta distribuição assimétrica, optou-se por descrever como melhor representação da variabilidade a amplitude interquartílica e a mediana como melhor medida da tendência central. O teste de significância utilizado para aferição estatística das variáveis, que foram medidas em escala ordinal, foi feito através da aferição da significância da correlação de Spearman (r_s), calculada utilizando-se o teste “t” de Student. Utilizaram-se tabelas que agrupam os valores obtidos em categorias que variam desde associações ausentes até perfeitas com fins de qualificar a magnitude das associações. A análise estatística dos dados foi feita através do programa estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Science* versão 11.0 – Chicago, IL). O nível de significância foi estabelecido em $\alpha = 0,05$. Foi calculado que um tamanho de

amostra de 50 indivíduos confere um poder estatístico de 95% para detecção de $r \geq 0,5$. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós – Graduação do HCPA, tendo sido aprovado. Considerando tratar-se de um estudo histórico, sem interferência no tratamento e prognóstico dos pacientes, não foi necessária a apresentação do termo de consentimento informado ao paciente. Os pesquisadores se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes, cujos dados foram coletados em prontuários e bases de dados. As informações serão divulgadas de forma anônima.

RESULTADOS

As características clínicas e histopatológicas do grupo estudado estão representadas na tabela 5 e a frequência de níveis séricos de PSA na tabela 6. 58 pacientes (90,7%) apresentaram-se com escore Gleason 6 ou 7. Estratificando-se os pacientes de acordo com os níveis de PSA, 53,1% apresentaram-se com níveis inferiores a 10 ng/ml no momento do diagnóstico.

TABELA 5: Características clínicas e histopatológicas dos pacientes submetidos à biópsia de próstata com diagnóstico de carcinoma

No. Pacientes	64*
Média de Idade \pm D.P. (anos)	69 \pm 8,06
PSA sérico total	
Mediana (DI)	8,75 (13,37)
Escore Gleason (%)	
6	30 (46,9)
7	28 (43,8)
8	5 (7,8)
9	1 (1,6)
Média	6,64

*A medida de tendência está representada como média \pm desvio padrão (D.P.). Para a característica PSA, que apresenta distribuição assimétrica optou-se por descrever como melhor representação da variabilidade o desvio interquartilico (DI) e a mediana como melhor medida da tendência central, estando representada como mediana (desvio interquartilico).

Tabela 6 Frequência de níveis séricos de PSA estratificados em 64 pacientes submetidos à biópsia transretal da próstata

PSA	Frequência %	n
0 – 4	6,3%	4
4-10	46,8%	30
10 – 20	23,5%	15
20 – 30	7,8%	5
30 – 40	4,7%	3
40 – 50	3,1%	2
50 – 60	1,6%	1
60 – 70	3,1%	2
70 -	3,1%	2
TOTAL	100%	64

Como medidas de estimativa de volume tumoral, determinou-se a proporção de carcinoma no total de tecido amostrado e a medida do maior eixo do tumor obtido em um fragmento nos 64 pacientes estudados. Metade dos pacientes submetidos à biópsia transretal da próstata que apresentaram diagnóstico de carcinoma tinham uma proporção de carcinoma no total de tecido amostrado inferior a 23,12% e uma medida do maior eixo de tumor inferior a 5,6 mm (figuras 4 e 5).

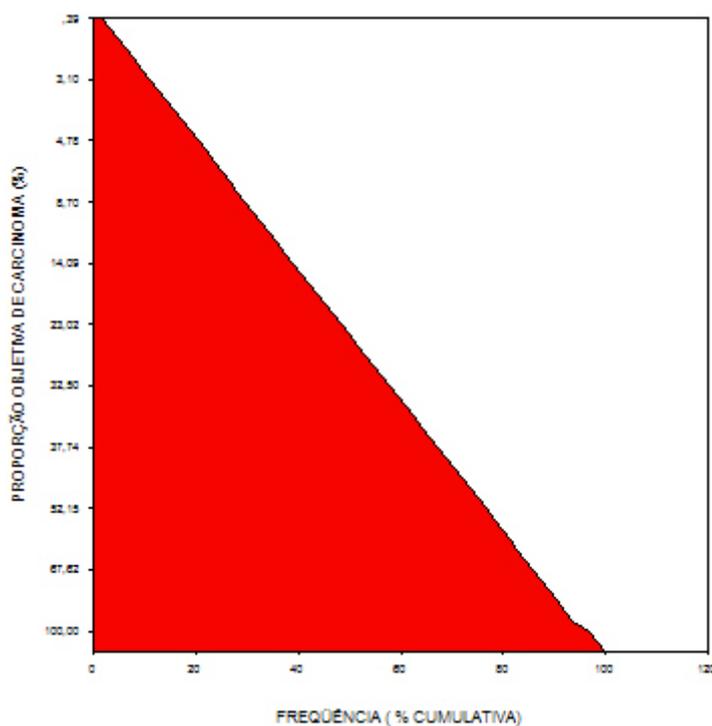


FIGURA 4 Gráfico de área demonstrando a frequência cumulativa da proporção objetiva de carcinoma dos fragmentos biopsiados.

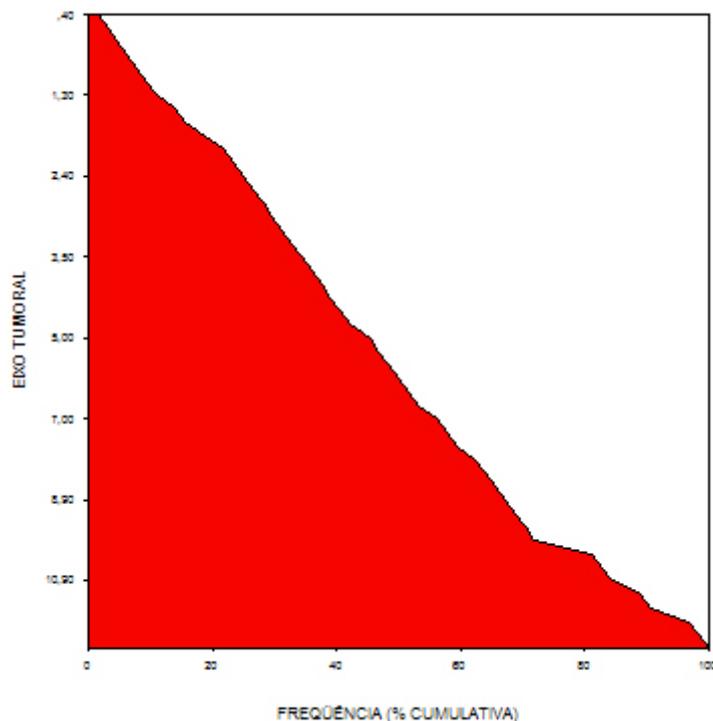


FIGURA 5 Gráfico de área demonstrando a frequência cumulativa da determinação do maior eixo tumoral dos fragmentos biopsiados.

O estudo demonstra uma associação positiva entre PSA e estimativa de volume tumoral estatisticamente significativa quando correlacionado com a proporção objetiva de carcinoma (figura 6) e com a medida do maior eixo de tumor ($p < 0,001$).

Entre as modalidades de medida de volume tumoral, o PSA apresentou maiores valores de coeficiente de correlação quando associado à proporção objetiva de carcinoma do que quando comparado à mensuração do maior eixo tumoral. A correlação foi de baixa a moderada intensidade quando considerado o maior eixo tumoral e moderada a grande quando considerada a proporção objetiva de carcinoma, conforme padronização para coeficientes de correlação (12) (apêndice 4).

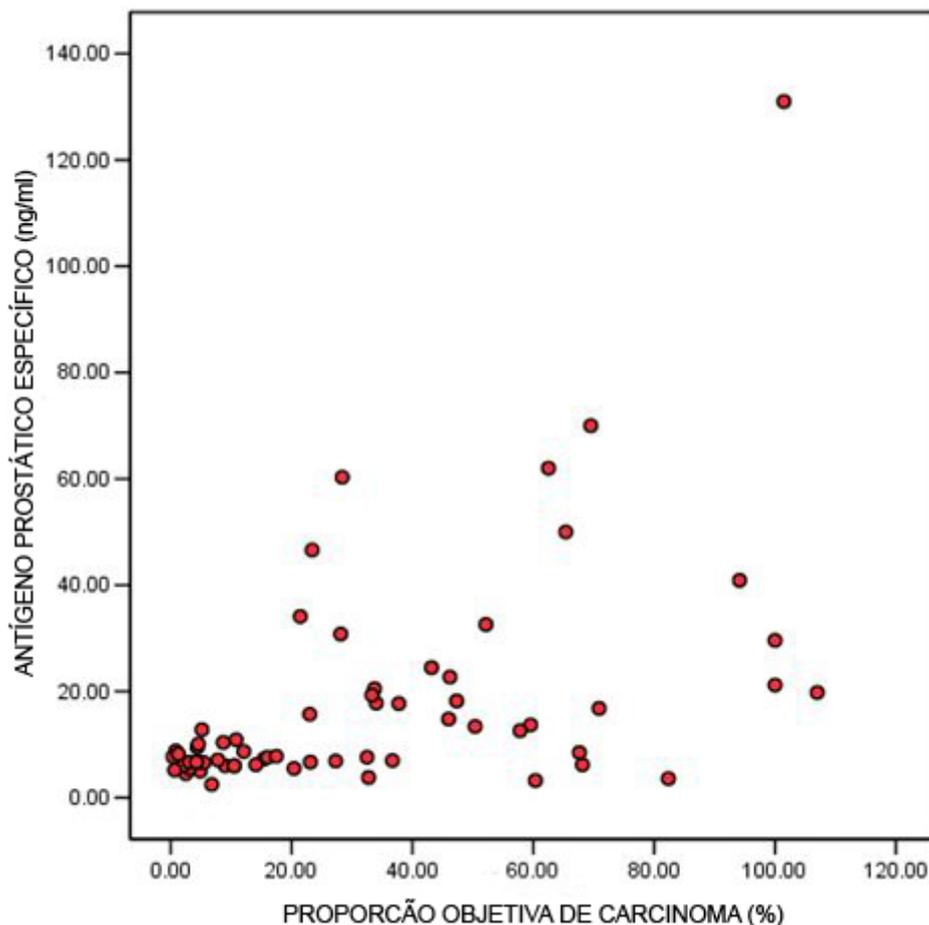


FIGURA 6 Scatter plot demonstrando a correlação entre antígeno prostático específico – PSA e proporção objetiva de carcinoma.

Em relação ao escore Gleason, a tabela 7 demonstra que há associação significativa em relação aos níveis séricos de PSA ($p < 0,01$). Quando correlacionado com as medidas de estimativa tumoral, o escore Gleason também demonstrou associação de magnitude considerável e estatisticamente significativa ($r_s = 0,48$ para POC e $r_s = 0,46$ para eixo tumoral ; $p < 0,005$).

Tabela 7 Coeficientes de correlação entre níveis séricos de PSA, medidas de estimativa de volume tumoral e escore Gleason em fragmentos de biópsia de pacientes com carcinoma da próstata.

	POC	Eixo tumoral	Gleason
PSA	0,547	0,47	0,32
p	,000	,000	,01

Os dados estão apresentados como Coeficiente r_s de Spearman. POC: proporção objetiva de carcinoma (proporção de carcinoma no total de tecido amostrado,%). Eixo tumoral : medida do maior eixo de tumor, mm. Gleason: escore Gleason. PSA: antígeno prostático específico, ng/ml. p: significância estatística. Para magnitude de efeito do coeficiente de correlação ver apêndice 4.

DISCUSSÃO

Atualmente, com a difusão de programas de rastreamento de CaP e conscientização da população a respeito da doença, a maioria dos pacientes com CaP apresenta-se com doença localizada e são candidatos a tratamento potencialmente curativo. É extremamente importante que esses pacientes possam ser alertados a respeito da probabilidade de recorrência da doença após o tratamento primário.

Para tanto, fatores preditivos do comportamento tumoral, relacionados à sua taxa de crescimento e agressividade, tornam-se indispensáveis na decisão terapêutica e acompanhamento dos pacientes portadores de CaP.

Vários estudos foram realizados com o objetivo de determinar características específicas envolvidas na evolução da doença. O *College of American Pathologists* categorizou fatores preditivos e prognósticos em câncer de próstata de acordo com a magnitude de evidências científicas publicadas na literatura (4).

O valor do PSA sérico é um fator de comprovada importância prognóstica no CaP. Cerca de 70 a 80% dos pacientes com valores de PSA inferiores a 4 ng/ml apresentam doença restrita ao órgão, enquanto que 50% dos pacientes que apresentam nível superior a 10 ng/ml apresentam alguma forma de invasão capsular, e a maioria dos pacientes com PSA em níveis superiores a 50 ng/ml demonstram metástases linfonodais (3). No presente estudo 53,1% dos pacientes apresentavam níveis séricos de PSA inferiores a 10 ng/ml, sendo que, desses somente 6,3% apresentavam PSA menor do que 4,0 ng/ml. Os dados da literatura não correspondem necessariamente à população estudada, a qual pode apresentar características próprias. Supondo-se que tais dados possam ser aplicados a esta população, supor-se-ia que dentre os indivíduos estudados haveria um número expressivo de pacientes com doença localmente avançada.

Não há consenso na literatura no que diz respeito ao melhor método de medir o volume tumoral (9). Freedland e cols. definiram a percentagem de tecido prostático com câncer como o principal fator preditor de recorrência da doença, com maior magnitude do que níveis séricos de PSA e escore Gleason (13). Além disso foi demonstrado no mesmo estudo que a percentagem de tecido prostático com câncer também apresentou correlação com invasão de vesículas seminais e doença não confinada à próstata. Tal medida foi obtida através da divisão do número de fragmentos de biópsia com câncer pelo número total de fragmentos obtidos, multiplicado por 100. Os pacientes que fizeram parte do presente estudo tiveram a estimativa de volume tumoral aferida por dois métodos: proporção objetiva de carcinoma e medida do maior eixo tumoral. A POC foi aferida dividindo-se a área total de

carcinoma pela área total de fragmentos nos cortes histológicos. Tal medida, na opinião dos autores é a que mais se aproxima da estimativa ideal do volume tumoral, por descrever uma medida de área e não unidimensional a exemplo dos trabalhos encontrados na literatura. Para que tal suposição se confirme há necessidade de, em um novo estudo, comparar tal medida com a quantificação do volume tumoral em peças cirúrgicas de prostatectomia radical. A proporção objetiva de carcinoma nos fragmentos de biópsia de próstata apresentou correlação estatisticamente significativa com níveis séricos de PSA dos pacientes e com escore Gleason do tecido amostrado. Tal correlação apresenta magnitude de moderada a forte e sugere que, pacientes com níveis séricos de PSA aumentados apresentem tumores de maior volume e menos diferenciados histologicamente.

Para confirmar a hipótese de que análise conjunta dos fatores prognósticos estudados é melhor do que a análise isolada com o objetivo de prever a evolução da doença é necessário que novos estudos sejam realizados com um delineamento prospectivo, acompanhando-se os pacientes e determinando a associação entre tais fatores e falha bioquímica após o tratamento proposto.

CONCLUSÃO

Nossos dados indicam que existe correlação entre níveis séricos de PSA com as medidas de estimativa de volume tumoral em pacientes com adenocarcinoma da próstata submetidos à biópsia transretal. Das medidas de estimativa de volume, a proporção objetiva de câncer é a que apresenta a

correlação de maior magnitude com níveis séricos de PSA. O escore Gleason, outro fator prognóstico independente, também está relacionado com níveis de PSA e volume tumoral estimado. Conclui-se, portanto, que os fatores prognósticos estudados correlacionam-se entre si.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Nacional do Câncer - INCA: estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Ministério da Saúde, Brasil, 2005. Disponível em: www.inca.gov.br. Acesso em 31 de maio de 2005.
2. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994;43(2 Suppl):41-6.
3. I Consenso Brasileiro - Câncer de Próstata. In: Damião R, Aguinaga S, Pompeo ACL, editors. I Consenso Brasileiro - Câncer de Próstata II Encontro de Consenso Nacional HPB - Hiperplasia Prostática Benigna. São Paulo: BG Cultural; 1998. p. 1-76.
4. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):995-1000.
5. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162(2):293-306.
6. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Jama* 1993;269(1):57-60.
7. Corrêa LA, Bendhack ML, Souza AAO, Sabaneeff J. Fatores prognósticos no câncer de próstata. *Int Braz J Urol* 2004;30(Suppl. 1):71-77.
8. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992;23(3):258-66.
9. Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE. The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis. *J Urol* 1995;153(5):1543-8.
10. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 1988;139(6):1235-41.

11. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992;148(3):829-32.
12. Kotrlik J, Williams H. The Incorporation of Effect Size in Information Technology, Learning, and Performance Research. *Information Technology, Learning, and Performance Journal* 2003;21(1):1-7.
13. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):516-20.

APÊNDICE 1 – CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS PARA A GRADUAÇÃO DE GLEASON

Gleason 1 Glândulas isoladas, separadas e uniformes, agrupadas. Lesão com bordas bem definidas.

Gleason 2 Glândulas isoladas, separadas e uniformes, menos agrupadas. Lesão com bordas irregulares.

Gleason 3A Glândulas isoladas, separadas e uniformes, dispersas.

Gleason 3B Glândulas isoladas, separadas e uniformes, e de tamanho pequeno, dispersas.

Gleason 3C Massas papilares e cribiformes, circunscritas.

Gleason 4A Glândulas fusionadas, acentuadamente infiltrativas.

Gleason 4B Idêntico ao 4^a, mas com células claras

Gleason 5A Grupamentos quase sólidos, massas arredondadas de células, necrose (“comedocarcinoma”).

Gleason 5B Anaplásico, acentuadamente infiltrativo.

APÊNDICE 2 – SISTEMA TNM PROPOSTO PELA AJCC/UICC (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER / INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER) PARA ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Próstata. In: Saúde Md, editor. TNM- Classificação de Tumores Malignos. 6 ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2004. p. 190-193

O estadiamento clínico (T,N ou M) refere-se à extensão da moléstia no pré-operatório estabelecida através de exames clínico, radiológico e laboratorial. O estadiamento patol[ógico (pT, pN, pM) refere-se à extensão da moléstia estabelecida através do exame anatomopatológico.

TUMOR PRIMÁRIO (T)

TX Tumor primário não pode ser avaliado.

TO Não há evidência de tumor primário

T1 Tumor é um achado histológico incidental, não é palpável ao toque retal ou visualizado por técnicas de imagenologia.

T1a Tumor em 5% ou menos do tecido ressecado.

T1b Tumor em mais de 5% do tecido ressecado.

T1c Tumor identificado em biópsia por agulha (PSA elevado, porém tumor não palpável ao toque e não visualizado em ultra-sonografia).

- T2** Tumor limitado à próstata.
- T2a** Tumor compromete até metade de 1 lobo ou menos.
 - T2b** Tumor compromete mais da metade de 1 lobo, porém não ambos os lobos.
 - T2c** Tumor compromete ambos os lobos.
- T3** Tumor se estende além da cápsula prostática.
- T3a** Extensão extracapsular
 - T3b** Tumor invade vesícula(s) seminal (ais).
- T4** Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes outras que não a vesícula seminal: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

- NX** Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- NO** Ausência de metástases em linfonodos regionais
- N1** Metástase(s) em linfonodo(s) regional (ais).

METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)

- MX** Presença de metástases à distância não pode ser avaliada.
- MO** Ausência de metástases à distância

M1 Metástases à distância

M1a linfonodos não-regionais

M1b ossos

M1c outras localizações

APÊNDICE 3 – INSTRUMENTOS DE AFERIÇÃO

Microscópio Óptico (MO)

Microscópio óptico de dupla observação marca Zeiss, modelo Standart 20 com quatro objetivas (2,5, 20, 40 e 100 aumentos) e ocular com aumento de dez vezes.

Retículo de Medida Ocular (RMO)

Instrumento que substitui uma das oculares do microscópio. Apresenta ocular própria com aumento de 12,5 x. Está subdividido em 12 unidades padrão. Estas unidades foram transformadas em milímetros com o auxílio da régua microscópica. Em cada objetiva verificou-se quanto, em milímetros, dez unidades representavam. Esta aferição foi repetida três vezes. Com esses valores e efetuando-se a regra de três, foi montada uma tabela de 0 a 10 unidades nas quatro objetivas.

Régua Microscópica

Régua milimetrada transparente de 2,0 centímetros.

APÊNDICE 4 – COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO E ASSOCIAÇÃO – PADRONIZAÇÃO DE TAMANHO E EFEITO

(Kotrlík J, Williams H. The Incorporation of Effect Size in Information Technology, Learning, and Performance Research. *Information Technology, Learning, and Performance Journal* 2003;21(1):1-7.)

FONTE	ESTATÍSTICA	VALOR	INTERPRETAÇÃO
Rea & Parker, 1992	phi ou "v" de Cramer	0,0 — 0,1	Associação insignificante
		0,1 — 0,2	Associação fraca
		0,2 — 0,4	Associação moderada
		0,4 — 0,6	Associação relativamente forte
		0,6 — 0,8	Associação forte
		0,8 — 1,0	Associação muito forte
Davis, 1971	coeficientes de correlação ^a	≥7	Associação muito forte
		0,5 —0,69	Associação substancial
		0,3 —0,49	Associação moderada
		0,1 —0,29	Associação fraca
		0,01 —0,09	Associação insignificante
Hinkle,, Wiersma & Jurs, 1979	coeficientes de correlação ^a	0,9 —1,0	Correlação muito alta
		0,7—0,9	Correlação alta
		0,5—0,7	Correlação moderada
		0,3—0,5	Correlação baixa
		0,0—0,3	Correlação pequena ou ausente
Hopkins, 1997	coeficientes de correlação ^a	0,9 —1,0	Correlação quase perfeita
		0,7—0,9	Correlação muito grande
		0,5—0,7	Correlação grande
		0,3—0,5	Correlação moderada
		0,1—0,3	Correlação pequena
0,0 —0,1	Correlação praticamente ausente		

^a coeficiente de correlação de Pearson (r) e Spearman (r_s)