

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

**AVALIAÇÃO DA DOSAGEM SÉRICA DO ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO AJUSTADO PELO VOLUME
DA ZONA DE TRANSIÇÃO NA DETECÇÃO PRECOCE DO
CÂNCER DE PRÓSTATA**

MARCOS DIAS FERREIRA

Porto Alegre

2001

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

**AVALIAÇÃO DA DOSAGEM SÉRICA DO ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO AJUSTADO PELO VOLUME
DA ZONA DE TRANSIÇÃO NA DETECÇÃO PRECOCE DO
CÂNCER DE PRÓSTATA**

MARCOS DIAS FERREIRA

Orientador : Prof. Dr. Walter José Koff

Porto Alegre

2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA : CIRURGIA

**AVALIAÇÃO DA DOSAGEM SÉRICA DO ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO AJUSTADO PELO VOLUME
DA ZONA DE TRANSIÇÃO NA DETECÇÃO PRECOCE DO
CÂNCER DE PROSTÁTA**

MARCOS DIAS FERREIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Medicina : Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre em Cirurgia . Área de Concentração : Urologia e Andrologia .

Orientador : Prof. Dr. Walter José Koff

Porto Alegre

2001

Ferreira, Marcos Dias

Avaliação da dosagem sérica do antígeno prostático específico ajustado pelo volume da zona de transição na detecção precoce do câncer de próstata / Marcos Dias Ferreira ; orientador Walter José Koff. - Porto Alegre : UFRGS , 2001

120 p.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul . Faculdade de Medicina .

Programa de Pós-Graduação em Medicina : Cirurgia.

1. Próstata 2. Câncer de Próstata 3. Hiperplasia prostática benigna I. Koff, Walter José. II. Título.

*À minha esposa , Denise , pela força de
de seu amor , companherismo e incansável
compreensão.*

*Ao nosso filho , Marcus Vinícius , pelo
sentido sublime da sua existência na nossa
vida.*

*Aos meus pais , Edson e Enilda , com os
quais sempre pude contar com o incentivo e
presença constantes nos momentos decisivos.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Walter José Koff , pela confiança recebida durante o projeto e execução deste estudo , pela precisa orientação e pela excepcional oportunidade de estar ao seu lado como co-investigador nos estudos clínicos que atualmente dirige .

Ao Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) , pelas excelentes oportunidades de crescimento científico e , na pessoa de cada um de seus integrantes , pela cordial convivência.

Ao Serviço de Urologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, pela qualificada formação cirúrgica que ali pude adquirir e pela profunda amizade que pudemos compartilhar durante proveitosos anos .

À minha segunda família , Fernando , Maria Tereza e filhos , pelo apoio e disponibilidade sempre presentes .

AGRADECIMENTOS

- A todos os pacientes que participaram deste estudo , pela colaboração e disponibilidade oferecidas .
- Aos médicos residentes pela dedicação e cuidado dispensados em importante etapa deste estudo .
- Aos amigos , parceiros de cirurgia e companheiros de caserna Dr. José Luiz Nardi e Dr. Carlos Daniel Jaeger , pelo carinho da nossa convivência e importante estímulo profissional .
- Aos amigos e preceptores do Serviço de Urologia do HNSC : Dr. Hernando K. Limeira , Dr. Eriberto R. Geiss , Dr. José Dalávia Greff , Dr. Isidoro D. Papadopol , Dr. Valdir Glufke , Dr. Ilson Alvarenga , Dr. Inioold Cavalheiro e Dr. José Nicolau Olyjnik , por terem me dado a primeira e decisiva oportunidade de acesso ao conhecimento da Urologia .
- Aos amigos e preceptores do Serviço de Urologia do HCPA : Dr. Protásio Alves , Dr. Cláudio Lima , Dr. Bernardo Moreira , Dra. Nancy Denicol , Dr. Renato Scaletsky e Dr. Milton Berger , pela gentil acolhida nesta nova e desafiadora missão .
- À Vânia Naomi Hirakata. , Mestre em Epidemiologia , bioestatística do GPPG / HCPA , pela paciência e competente orientação nas análises dos dados .

- À amiga e colega Dra. Karin Jaeger Anzolch , pelo exemplo constante de profissionalismo e dedicação .
- Ao Fernando L. Sehl , dedicado cunhado , pela disponibilidade e profissionalismo na computação gráfica deste trabalho .
- Ao Henrique Peres Rocha , acadêmico do HCPA , pelo esforço e dedicação na coleta de dados do estudo .
- À querida Norma da Silva , secretária do Serviço de Urologia , pela amizade e solicitude em todas as horas .
- À dedicada Estela Araripe , secretária do PPG em Cirurgia , pelo cuidado demonstrado na lembrança periódica de nossas obrigações .
- À todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina : Cirurgia , da UFRGS , pela qualidade na transmissão de seus ensinamentos .
- A todos os funcionários do HCPA , em especial os do ambulatório e do CCA , que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste projeto .

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA E JUSTIFICATIVA	3
2.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	3
2.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	4
2.2.1 Antígeno prostático específico (PSA) : histórico e constituição	4
2.2.2 Características da enzima , origem e liberação	4
2.2.3 Distribuição , valores normais , variação fisiológica e por manuseio	5
2.2.4 Sensibilidade , especificidade e valores preditivos	6
2.2.5 Uso clínico no diagnóstico , estadiamento e rastreamento do câncer de próstata	7
2.2.6 PSA ajustado à idade	7
2.2.7 Densidade do PSA	11
2.2.8 Densidade da zona de transição	13
2.2.9 Relação PSA Livre / Total	15
2.2.10 Velocidade do PSA	16
2.2.11 Exame digital da próstata	17
2.2.12 Ultrassonografia trans-retal da próstata	17
2.3 ESTUDOS DE RASTREAMENTO	20

2.4	EPISTEMOLOGIA DO MÉTODO	21
2.5	JUSTIFICATIVA	23
3	OBJETIVOS	24
3.1	HIPÓTESE OPERACIONAL	24
3.2	OBJETIVO GERAL	24
3.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4	CASUÍSTICA E MÉTODO	26
4.1	DELINEAMENTO	26
4.2	AMOSTRA	26
4.3	PERÍODO	27
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	27
4.5	VARIÁVEIS	27
4.6	PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS	28
4.6.1	Avaliação preliminar	28
4.6.2	Avaliação seqüencial	29
4.6.3	Dosagem sérica do PSA	29
4.6.4	Exame digital da próstata	29
4.6.5	Ultrassonografia trans-retal da próstata	30
4.6.6	Resultado da biópsia	31
4.6.7	Cálculo da densidade do PSA da zona de transição	31
4.6.8	Conduta pós-diagnóstico	32
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
4.7.1	Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic)	33
4.7.2	Teste de McNemar (adaptação por Hanley e McNeil)	33
4.7.3	Teste-U de Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW)	34
4.7.4	Coeficiente de Correlação Linear (Produto-Momento de Pearson)....	34
4.7.5	Análise por Regressão Logística Multivariada	34

5 RESULTADOS	35
5.1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES	35
5.2 RELAÇÕES ENTRE VOLUME PROTÁTICO TOTAL , VOLUME DA ZONA DE TRANSIÇÃO DA PRÓSTATA E PSA	37
5.3 MÉDIA E MEDIANA DO VOLUME PROSTÁTICO , DO PSA SÉRICO E DOS PARÂMETROS DE PSA NO GRUPO GERAL	39
5.4 MÉDIA E MEDIANA DO VOLUME PROSTÁTICO , DO PSA SÉRICO E DOS PARÂMETROS DE PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO	41
5.5 SENSIBILIDADE , ESPECIFICIDADE , VALOR PREDITIVO POSITIVO, VALOR PREDITIVO NEGATIVO E ACURÁCIA DE CADA PARÂMETRO DO PSA NO GRUPO GERAL	43
5.6 SENSIBILIDADE , ESPECIFICIDADE , VALOR PREDITIVO POSITIVO, VALOR PREDITIVO NEGATIVO E ACURÁCIA DE CADA PARÂMETRO DO PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO	45
5.7 CURVAS <i>RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS (ROC)</i> DO PSA SÉRICO E DE CADA PARÂMETRO DE PSA NO GRUPO GERAL	48
5.8 CURVAS <i>RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS (ROC)</i> DO PSA SÉRICO E DE CADA PARÂMETRO DE PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO.....	52
5.9 VALOR DO PONTO DE CORTE DA DENSIDADE DO PSA DA ZONA DE TRANSIÇÃO NO GRUPO GERAL	56
5.10 VALOR DO PONTO DE CORTE DA DENSIDADE DO PSA DA ZONA DE TRANSIÇÃO NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO	58
5.11 ANÁLISE DE SIGNIFICÂNCIA	60

6 DISCUSSÃO	62
6.1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES	62
6.1.1 Distribuição dos pacientes de acordo com o anátomo-patológico	62
6.1.2 Associação entre toque retal e anátomo-patológico	63
6.1.3 Sensibilidade , especificidade , valores preditivos positivo e negativo do toque retal como teste diagnóstico	63
6.2 RELAÇÕES ENTRE VOLUME PROTÁTICO TOTAL , VOLUME DA ZONA DE TRANSIÇÃO DA PRÓSTATA E PSA	64
6.2.1 Relação entre volume prostático total e volume da zona de transição ..	64
6.2.2 Relação entre PSA e volume prostático total	65
6.2.3 Relação entre PSA e volume da zona de transição	66
6.3 MÉDIA E MEDIANA DO VOLUME PROSTÁTICO , DO PSA SÉRICO E DOS PARÂMETROS DE PSA NO GRUPO GERAL	67
6.3.1 Associação entre o anátomo-patológico e as médias do volume prostático , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo geral	67
6.3.2 Associação entre o anátomo-patológico e as medianas do volume prostático , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo geral	69
6.3.3 Relação entre as medianas da densidade do PSA da zona de transição e o resultado do exame anátomo-patológico no grupo geral	70
6.4 MÉDIA E MEDIANA DO VOLUME PROSTÁTICO , DO PSA SÉRICO E DOS PARÂMETROS DE PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO	72
6.4.1 Associação entre o anátomo-patológico e as médias do volume prostático , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo com toque retal negativo	72
6.4.2 Associação entre o anátomo-patológico e as medianas do volume prostático , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo com toque retal negativo	73

6.4.3	Relação entre as medianas da densidade do PSA da zona de transição e o resultado do exame anátomo-patológico no grupo com toque retal negativo	74
6.5	SENSIBILIDADE , ESPECIFICIDADE , VALOR PREDITIVO POSITIVO, VALOR PREDITIVO NEGATIVO E ACURÁCIA DO PSA E DE CADA PARÂMETRO DO PSA NO GRUPO GERAL	75
6.5.1	Medidas de desempenho do PSA no grupo geral	75
6.5.2	Medidas de desempenho da densidade do PSA no grupo geral	76
6.5.3	Medidas de desempenho da relação PSA Livre/ PSA Total no grupo geral	78
6.5.4	Medidas de desempenho da densidade do PSA da zona de transição no grupo geral	79
6.6	SENSIBILIDADE , ESPECIFICIDADE , VALOR PREDITIVO POSITIVO, VALOR PREDITIVO NEGATIVO E ACURÁCIA DO PSA E DE CADA PARÂMETRO DO PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO	81
6.6.1	Medidas de desempenho do PSA no grupo toque retal negativo	81
6.6.2	Medidas de desempenho da densidade do PSA no grupo toque retal negativo	82
6.6.3	Medidas de desempenho da relação PSA Livre/ PSA Total no grupo toque retal negativo	83
6.6.4	Medidas de desempenho da densidade do PSA da zona de transição no grupo toque retal negativo	83
6.7	CURVAS RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS (ROC) DO PSA SÉRICO E DE CADA PARÂMETRO DE PSA NO GRUPO GERAL	84
6.7.1	Curva ROC do PSA sérico no grupo geral	84
6.7.2	Curva ROC da densidade do PSA no grupo geral	85
6.7.3	Curva ROC da relação PSA Livre / PSA Total no grupo geral	86
6.7.4	Curva ROC da densidade do PSA da zona de transição no grupo geral	86

6.8	CURVAS RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS (ROC) DO PSA SÉRICO E DE CADA PARÂMETRO DE PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO	88
6.8.1	Curva ROC do PSA sérico no grupo com toque retal negativo	88
6.8.2	Curva ROC da densidade do PSA no grupo com toque retal negativo	88
6.8.3	Curva ROC da relação PSA Livre / PSA Total no grupo com toque retal negativo	89
6.8.4	Curva ROC da densidade do PSA da zona de transição no grupo com toque retal negativo	89
6.9	VALOR DO PONTO DE CORTE DA DENSIDADE DO PSA DA ZONA DE TRANSIÇÃO NO GRUPO GERAL	90
6.9.1	Fornecido pelo cálculo do gráfico de percentis da DPSAZT no grupo geral	90
6.9.2	Fornecido pelo cálculo das curvas ROC da DPSAZT no grupo geral	91
6.10	VALOR DO PONTO DE CORTE DA DENSIDADE DO PSA DA ZONA DE TRANSIÇÃO NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO	92
6.10.1	Fornecido pelo cálculo do gráfico de percentis da DPSAZT no grupo com TR negativo	92
6.10.2	Fornecido pelo cálculo das curvas ROC da DPSAZT no grupo com TR negativo	93
6.11	ANÁLISE DE SIGNIFICÂNCIA	93
6.11.1	Análise das diferentes áreas sob as curvas	93
6.11.2	Análise multivariada	95
7	CONCLUSÕES	97
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
	ANEXOS	113

LISTA DE ABREVIATURAS

ACT	Antiquimotripsina
AUA	American Urological Association
AUC	Area Under the Curve (Área sob a Curva)
CaP	Câncer de Próstata
DPSA	Densidade do PSA
DPSAZT	Densidade do PSA da Zona de Transição
DP	Desvio-Padrão
EP	Erro-Padrão
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IC	Intervalo de Confiança
MVC	Melhor Valor de Corte
OR	Odds Ratio (Razão de Chances)
PSA	Prostate-Specific Antigen (Antígeno Prostático Específico)
PSAL/T	Relação PSA Livre / Total
ROC	Receiver Operating Characteristic
RTUP	Ressecção Trans-uretral da Próstata
SigC	Significância Comparada
TR	Toque Retal
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPSA	Velocidade do PSA
USTR	Ultrassonografia Trans-retal

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- Gráfico da distribuição dos pacientes de acordo com o anátomo-patológico nos grupos Geral e TR negativo.....	36
FIGURA 2	- Gráfico da distribuição dos pacientes de acordo com o toque retal e anátomo-patológico	36
	Sensibilidade , especificidade , valores preditivos positivo e negativo do toque retal como teste diagnóstico.....	36
FIGURA 3	- Gráfico de dispersão com reta de regressão demonstrando a correlação entre volume prostático total e volume da zona de transição.....	37
FIGURA 4	- Gráfico de dispersão com reta de regressão demonstrando a correlação entre PSA e volume prostático total.....	38
FIGURA 5	- Gráfico de dispersão com reta de regressão demonstrando a correlação entre PSA e volume da zona de transição.....	38
FIGURA 6	- Gráficos do tipo “BoxPlot” demonstrando as distribuições das médias e medianas , em limites de percentis , da DPSAZT em ambos os sub-grupos do grupo geral	40
FIGURA 7	- Gráficos do tipo “BoxPlot” demonstrando as distribuições das médias e medianas , em limites de percentis , da DPSAZT em ambos os sub-grupos do grupo TR negativo.....	42
FIGURA 8	- Gráfico da curva ROC do PSA sérico no grupo geral	49

FIGURA 9 - Gráfico da curva ROC da DPSA no grupo geral	50
FIGURA 10 - Gráfico da curva ROC do PSA L/T no grupo geral.....	50
FIGURA 11 - Gráfico da curva ROC da DPSAZT no grupo geral	51
FIGURA 12 - Comparativo dos gráficos das curvas ROC no grupo geral..	51
FIGURA 13 - Gráfico da curva ROC do PSA no grupo com toque retal negativo	53
FIGURA 14 - Gráfico da curva ROC da DPSA no grupo com toque retal negativo	54
FIGURA 15 - Gráfico da curva ROC do PSAL/T no grupo com toque retal negativo	54
FIGURA 16 - Gráfico da curva ROC da DPSAZT no grupo com toque retal negativo	55
FIGURA 17 - Comparativo dos gráficos das curvas ROC no grupo com toque retal negativo	55
FIGURA 18 - Gráfico do tipo “BoxPlot” demonstrando o valor do percentil 25 da DPSAZT no sub-grupo câncer do grupo geral.....	57
FIGURA 19 - Gráfico da curva ROC da DPSAZT no grupo geral com delimitação do melhor ponto de corte e AUC.....	57
FIGURA 20 - Gráfico do tipo “BoxPlot” demonstrando o valor do percentil 25 da DPSAZT no sub-grupo câncer do grupo TR negativo..	58
FIGURA 21 - Gráfico da curva ROC da DPSAZT no grupo TR negativo com delimitação do melhor ponto de corte e AUC.....	59

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Associação entre o anátomo-patológico e as médias do volume prostático , do PSA e dos parâmetros de PSA no grupo geral....	39
TABELA 2 - Associação entre o anátomo-patológico e as medianas do volume prostático , do PSA e dos parâmetros de PSA no grupo geral.....	40
TABELA 3 - Associação entre o anátomo-patológico e as médias do volume prostático , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo com TR negativo.....	41
TABELA 4 - Associação entre o anátomo-patológico e as medianas do volume prostático , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo com TR negativo	42
TABELA 5 - Medidas de desempenho do PSA total no grupo geral.....	43
TABELA 6 - Medidas de desempenho da DPSA no grupo geral	44
TABELA 7 - Medidas de desempenho do PSA L/T no grupo geral.....	44
TABELA 8 - Medidas de desempenho da DPSAZT no grupo geral.....	45
TABELA 9 - Medidas de desempenho do PSA total no grupo TR negativo ...	46
TABELA 10 - Medidas de desempenho da DPSA no grupo TRnegativo.....	47
TABELA 11 - Medidas de desempenho do PSAL/T no grupo TR negativo...	47
TABELA 12 - Medidas de desempenho da DPSAZT no grupo TR negativo....	48
TABELA 13 - Descritiva e analítica dos resultados das medidas de desempenho no grupo geral	52

TABELA 14 - Descritiva e analítica dos resultados das medidas de desempenho no grupo TR negativo	56
TABELA 15 - Análise das diferentes AUC no grupo geral	60
TABELA 16 - Análise das diferentes AUC no grupo TR negativo.....	60
TABELA 17 - Análise Multivariada por Regressão Logística considerando o melhor ponto de corte	61
TABELA 18 - Análise Multivariada por Regressão Logística considerando a sensibilidade de 90-95 %	61

RESUMO

OBJETIVO

Determinar a utilidade clínica da densidade do PSA da zona de transição no aumento da especificidade para detecção precoce do câncer de próstata e redução das biópsias desnecessárias em homens com níveis séricos de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml.

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo transversal obteve as medidas da densidade do PSA da zona de transição em 68 dos pacientes com níveis séricos de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml a partir do comparecimento voluntário ao evento denominado “Quinzena da Próstata”, do Ambulatório de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 18 a 30 de outubro de 1999. Todos os pacientes foram submetidos, na rotina do serviço, à ultrassonografia trans-retal com biópsias. A densidade do PSA da zona de transição foi calculada dividindo-se o valor do nível sérico de PSA pelo volume da zona de transição obtido ultrassonograficamente. Seguindo uma análise que incluía dois grupos – um geral (com todos os 68 pacientes com PSA alterado, independente do resultado do toque retal) e outro somente com os pacientes que apresentavam toque retal insuspeito (53 daqueles 68 pacientes), calculamos e comparamos as medidas de tendência central (médias e medianas)

deste e de todos os outros parâmetros. Também comparamos as medidas de desempenho (sensibilidade, especificidade, valores preditivos e acurácia) deste parâmetro com aquelas do próprio PSA, da densidade do PSA e da relação PSA livre / total. A capacidade do método em modificar as medidas de desempenho do PSA foi demonstrada e comparada em análises univariadas, que incluíram avaliação das diferentes áreas sob as curvas (area under the curve – AUC), multivariadas e pelas curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

RESULTADOS

Dos 68 pacientes estudados 17 deles (25%) tiveram o diagnóstico de câncer de próstata. Do total, observou-se alteração sugestiva de neoplasia maligna no toque retal de 15 pacientes (22,1%) onde, em apenas 4 (26,7%) foi confirmada a presença de CaP. As médias e medianas dos parâmetros de ambos os grupos, câncer e doença benigna, considerando sua distribuição assimétrica, não revelou diferenças estatisticamente significativas nas seguintes variáveis: idade, PSA, volume total da glândula e densidade do PSA total. Por outro lado, as variáveis volume da zona de transição ($P=0,001$) e densidade do PSA da zona de transição ($P=0,001$) apresentaram médias e medianas que, nos dois grupos, revelaram diferenças estatisticamente significativas. As curvas *Receiver Operating Characteristic* obtidas para cada parâmetro, a partir de seus valores de corte específicos, quando comparadas pelas áreas sob as curvas (AUC) revelaram que a DPSAZT fora o mais poderoso preditor de CaP, considerando o ponto de corte mais acima e a esquerda da curva, qual seja: 0,35 ng/ml/cc. Isto representa

que , no grupo com toque retal negativo , enquanto no melhor ponto de corte da DPSA (0,15 ng/ml/cc) cerca de 40 % dos CaP seriam perdidos (pois a sensibilidade foi de aproximadamente 60 %) e cerca de 60 % seriam submetidos à biópsias desnecessariamente (pois a especificidade foi de aproximadamente 40 %) , utilizando o parâmetro da DPSAZT a perda seria próxima de 20 % e menos de 45 % deles seria submetido às desnecessárias biópsias. Já na utilização do parâmetro PSAL/T(0,15) a perda também seria de quase 40 % porém menos de 30 % seriam desnecessariamente biopsiados. No entanto , a única AUC que apresentou um $P < 0,05$ na significância comparada com 50 % , e portanto é discriminativa , foi aquela da DPSAZT tanto no grupo geral quanto no grupo TR negativo.

CONCLUSÕES

A densidade do PSA da zona de transição aumentou a especificidade do PSA sérico na detecção precoce do câncer de próstata em homens com níveis de PSA sérico intermediários entre 4,0 e 10,0 Ng/ml. Demonstrou possuir tanto um menor valor preditivo positivo quanto uma menor acurácia que o percentual de PSA livre mas, no entanto , revelou possuir o maior valor preditivo negativo que todos os outros parâmetros avaliados.

ABSTRACT

OBJECTIVE

To determine the clinical utility of PSA density of the transition zone to enhance the specificity for an early detection of prostate cancer (CaP), and to reduce unnecessary biopsies in men with serum PSA levels of 4.0 to 10.0 Ng./ml.

MATERIALS AND METHODS

This transversal study obtained the measures of PSA density of the transition zone (DPSA-TZ) in 68 patients with serum PSA levels of 4.0 to 10.0 Ng./ml. These patients voluntarily attended an event named *Quinzena da Próstata*, in the Urological Clinic of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, from 18 to 30 October 1999. In routine procedures, all the patients underwent transretal ultrasounds with biopsies. The DPSATZ was calculated by dividing the value of serum PSA level by the transition zone volume obtained ultrasonographically. In an analysis, which included two groups - a general one and another one made up of only those patients who presented unsuspected digital rectal examination, we calculated and compared the averages and mediums of all the parameters. We compared the performance measures of this parameter with those of the PSA, with the PSA density and also with the free/total PSA ratio. The capacity of the method to enhance the PSA specificity was demonstrated and compared in univariate and multivariate analyses, and on the receiver operating characteristic (ROC) curves.

RESULTS

A total of 17 (25%) from 68 patients were diagnosed with prostate cancer. From the total of patients, it was observed a suggestive malignant neoplasia alteration in the digital rectal examination in 15 patients (22.1%) but the presence of CaP was only confirmed in 4 patients (22.1%). Taking the asymmetric distribution into consideration, the medium of the parameters of both groups, cancer and benign disease, did not reveal differences which were statistically significant: age ($p = 0.282$), PSA ($p = 0.207$), total gland volume ($p = 0.153$), and total PSA density ($p = 0.534$). On the other hand, the variants of the transition zone volume ($p = 0.001$) and of PSA density of the transition zone ($p = 0.001$) presented mediums which revealed statistically significant differences in both groups. When the receiver operating characteristic curves obtained for each parameter, from specific cut-off values, are compared with the areas under the curves (AUC), the DPSA-ZT is shown as the most powerful CaP predictor - taking into consideration the above and left cut-off of the curve (0.35Ng/ml/cc). Therefore, in the negative digital rectal examination group, whereas the best DPSA cut-off (0.15 Ng/ml/cc) missed about 40% of CaPs (for the sensitivity was approximately 60%), and about 60% of patients would be submitted to unnecessary biopsies (for the specificity was approximately 40%), the parameter of the DPSA-ZT miss would be of approximately 20% only, and less than 45% of the patients would be submitted to unnecessary biopsies. Nevertheless, the only AUC which represented a $p < 0.05$ in significance compared with 50%, thus discriminative, was the DPSA-ZT one, both in the general and in the negative TR group.

CONCLUSION

The PSA density of the transition zone enhanced the specificity of the serum PSA in the early detection of prostate cancer in men with serum PSA levels of 4.0 to 10.0 Ng./ml. The DPSA-ZT revealed to have both a lower positive predictive value and a lower accuracy than the percentage of free PSA; however, it also revealed to have a higher negative predictive value than all other parameters that were evaluated.

1 INTRODUÇÃO

A maioria dos cancêres de próstata continua a ser clinicamente diagnosticada após o tumor ter se disseminado além da glândula prostática, diminuindo as probabilidades curativas consideravelmente. O principal desafio dos próximos anos continua sendo o estabelecimento de padrões e procedimentos de rastreamento e detecção precoce do câncer de próstata (CaP) de forma que a mortalidade possa ser reduzida (1).

Quando pensamos em detecção precoce de CaP devemos, obrigatoriamente, pesar os riscos e benefícios associados aos procedimentos decorrentes desta conduta. Mais precisamente, aquele com maior risco associado dentro do processo de detecção precoce é o procedimento de obtenção de biópsias prostáticas orientadas por ultrassonografia trans-retal (USTR), um dos principais meios de detecção do CaP com ampla aplicação no meio urológico mundial.

Seus benefícios, por outro lado, são incomparáveis uma vez que possibilita nos casos iniciais o diagnóstico precoce e o tratamento curativo. No entanto, em pacientes cujos níveis séricos de antígeno prostático específico (PSA) – que é um dos principais parâmetros na indicação de USTR em casos suspeitos – estejam na chamada zona intermediária (*“gray zone”*: entre 4,0 e 10,0 ng/ml) a taxa de detecção situa-se em torno de 20 a 30%, respectivamente associado ou não com o parâmetro toque retal (TR) (2,3). Isto implica biopsiar desnecessariamente de 2 a 4 pacientes suspeitos para cada CaP diagnosticado.

Considerando-se os desconfortos e as complicações decorrentes da USTR com biópsia (dor , sangramento , infecção , . . .) seus critérios de indicação têm sido cada vez mais discutidos , em especial no que concerne ao desenvolvimento e aplicação de novos parâmetros de avaliação e indicação .

Embora o PSA seja um valioso marcador tumoral na monitorização longitudinal do CaP , seu valor no rastreamento permanece controverso , uma vez que seus valores podem estar elevados também em doenças prostáticas benignas , tais como a prostatite e a hiperplasia benigna da próstata (HBP) , e não é específico para CaP.

A discriminação entre CaP e doenças benignas é mais problemática entre pacientes com valores de PSA intermediários entre 4,0 e 10,0 ng/ml porque é exatamente nesta faixa que existe a maior sobreposição destas duas condições patológicas (4).

Assim sendo , existe a necessidade de utilização , nestes casos , de métodos , testes ou parâmetros diagnósticos mais sensíveis e específicos que possibilitem uma adequada e precisa detecção do CaP conquanto minimizem a submissão, de pacientes inicialmente suspeitos, a procedimentos invasivos de forma desnecessária .

Um novo e , talvez , promissor parâmetro sugerido nos últimos anos na literatura urológica internacional tem consistido da razão obtida pelo valor do nível sérico de PSA sobre o volume da zona de transição da próstata estimado pela USTR , já denominada “densidade do PSA na zona de transição “ (DPSAZT).

2 REVISÃO DA LITERATURA E JUSTIFICATIVA

2.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

O câncer de próstata (CaP) é considerado a neoplasia mais frequente no homem e a segunda causa de morte por câncer no sexo masculino. Nos últimos 12 anos, a incidência do câncer de próstata tem aumentado acima de 50% e as mortes decorrentes da doença têm atingido um índice 40% maior. Se projetarmos esta tendência para os próximos 30 anos, nós poderemos esperar a duplicação dos casos e mortes por câncer de próstata.

Estas projeções resultam do prolongamento da expectativa de vida do homem americano, dos importantes avanços obtidos no controle da doença cardiovascular e da diminuição das taxas de tabagismo entre os homens mais jovens (5-7).

Nos Estados Unidos, em 1995, um novo caso de CaP foi diagnosticado em média a cada 3 minutos. A grande maioria destes casos foi detectada através da biópsia trans-retal da próstata orientada por ultrassonografia, a qual foi indicada em razão de um nível elevado de PSA (7).

No Brasil, o CaP corresponde a 6,3% da frequência de neoplasia neste país, enquanto o de colo uterino corresponde a 2,3%. Portanto, o CaP é uma prioridade de saúde pública (93).

2.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

2.2.1 Antígeno prostático específico (PSA) : histórico e constituição

O antígeno prostático específico foi identificado por Hara et al. (8) , em 1971 , primeiramente no plasma seminal. Inicialmente chamado de “gama-seminoproteína” , era o mais novo componente reconhecido do plasma seminal humano . Esta proteína foi isolada e purificada por Li et al. (9) , em 1973 . Foi caracterizada como sêmen-específica por Sensabaugh et al. (10) , em 1978 , e isolada como antígeno específico do tecido prostático por Wang et al. (11) , em 1979 . Finalmente , em 1980, Papsidero et al. (12) desenvolveram um teste sorológico para medir o PSA sérico .

É constituído por uma glicoproteína de cadeia simples com 240 resíduos de aminoácidos e 4 cadeias laterais de carboidratos .

2.2.2 Características da enzima , origem e liberação

O PSA é homólogo com proteases da família das kalicreínas . Seu código genético tem sido seqüenciado e localizado no cromossoma 19 . Sua meia-vida foi determinada , por vários estudos , como sendo em média de 2 a 3 dias (13,14). Em razão de sua longa meia-vida , são necessárias de 2 a 3 semanas para que a concentração sérica de PSA alcance seu nadir após uma prostatectomia radical com intenção curativa . É o mais sensível marcador sérico no homem com doenças prostáticas . Embora as glândulas periuretrais

sabidamente secretam PSA na urina , é geralmente aceito que , ao menos para o aspecto prático , o PSA é produzido exclusivamente por células epiteliais prostáticas (15).

Portanto , o PSA tem inequivocadamente provado sua utilidade como um marcador sérico para câncer de próstata. Entretanto , a sensibilidade e especificidade do PSA não são ainda suficientes para fazê-lo o teste perfeito de rastreamento para câncer de próstata uma vez que sua elevação pode ser observada também nas prostatites e na hiperplasia prostática benigna (HPB) (16).

2.2.3 Distribuição , valores normais , variação fisiológica e por manuseio

Enzimaticamente , o PSA é ativo no fracionamento de proteínas da vesícula seminal – seminogelinas tipos I e II – e dessa forma liquefaz o coágulo seminal . Assim como outras serino-proteases , o PSA é em grande parte complexado à proteínas séricas . Dois dos maiores inibidores de serino-proteases no sangue estão complexados com o PSA : a alfa-2-macroglobulina (AMG) e a alfa-1-antiquimotripsina (ACT) . A fração livre de PSA pode representar a forma de zimogênio ou de precursor enzimático .

Os dois ensaios enzimáticos mais comumente utilizados nos Estados Unidos são o Tandem-R (monoclonal) e o ProsCheck (policlonal) cujos valores normais variam de 0,0 a 4,0 ng/ml para ambos . Glenski et al. (17) não encontraram variação diurna do PSA e mínima variação quando medido a intervalos semanais , mensais e anuais .

2.2.4 Sensibilidade , especificidade e valores preditivos

O PSA está sendo amplamente utilizado como teste de rastreamento de CaP . No entanto , em razão da sensibilidade do PSA sérico variar de 68 a 80 % e a especificidade variar de 69 a 90 % , o valor de PSA a ser utilizado na rotina de rastreamento tem sido questionado (18) . A falta de sensibilidade e especificidade do PSA sérico é mais evidente para aquele grupo de pacientes que tem valores entre 4,1 e 10,0 ng/ml . Quando o PSA é de 4,0 ng/ml ou menos , há uma baixa prevalência de CaP (1,4 %) ; quando o PSA é maior que 10,0 ng/ml, há uma alta prevalência de CaP (53,3 %) . Entretanto , na faixa de 4,1 a 10,0 ng/ml há uma considerável sobreposição nos valores séricos de PSA entre aqueles pacientes com HBP e aqueles com CaP . A maioria destes pacientes será submetida à USTR com biópsias para determinar a etiologia de sua elevação intermediária de PSA (19).

Embora o PSA tenha se firmado como um instrumento útil para o urologista na detecção precoce do CaP , a sensibilidade e a especificidade do PSA, sozinho ou em combinação com o TR, não são suficientes para fazê-lo um marcador tumoral perfeito. Para homens com próstatas normais à palpação e com valores séricos de PSA entre 4,0 e 10,0 ng./ml. a chance de detecção de CaP por biópsias sextantes é menor que 50 % (20).

2.2.5 Uso clínico no diagnóstico , estadiamento e rastreamento do CaP

Condições benignas , tais como retenção urinária aguda , prostatite aguda, isquemia e/ou infarto prostático e HBP podem estar associadas a um PSA elevado. De fato , aproximadamente 25 % dos homens com diagnóstico histológico de HBP têm valores de PSA acima do índice de referência 0.0 a 4.0 ng/ml. Ainda que condições benignas possam causar uma elevação da concentração sérica de PSA , é também verdade que nem todos os CaP estão associados com níveis elevados de PSA sérico. Dependendo das séries , entre 38 a 48 % dos homens com CaP clinicamente significativo , mas órgão-confinado , têm um valor de PSA sérico dentro do índice de referência (21).

2.2.6 PSA ajustado à idade

O conceito de PSA ajustado à idade surgiu como uma tentativa de aumentar a especificidade do PSA sérico na detecção do CaP , sendo primeiramente sugerido por Benson et al. (21) , em 1992. Os mesmos autores também propuseram e desenvolveram o conceito de densidade do PSA (PSAD) .

A partir dos achados de vários estudos em larga escala , é evidente que as concentrações séricas de PSA variam de acordo com a idade dos pacientes . No entanto , estudos iniciais de Partin et al. (22) , em 1990 , encontraram , em homens com HBP , uma concentração média de PSA de 5,9 ng/ml e , em homens com CaP , uma concentração de 5,6 ng/ml . Sershon et al. (23), em 1993 ,

obtiveram resultados similares porém com concentrações mais altas , significativamente , em pacientes com CaP .

Para um ponto de corte de 4,0 houve uma sensibilidade de 71 % mas uma especificidade de apenas 49 % para distinguir uma HBP de um CaP órgão-confinado . A área sob a curva ROC (AUC) , que estimou a probabilidade de que um paciente com CaP randomicamente selecionado tivesse um PSA mais alto, foi 0,64 . Isto tudo para demonstrar que o PSA não é nem sensível , nem específico o suficiente para ser um marcador tumoral perfeito para a detecção precoce de CaP com um ponto de corte de 4,0 ng/ml .

Oesterling et al. (24) , em clássico estudo apresentado em 1993 , observando um aumento progressivo no percentual de pacientes com PSA acima do limite superior de 4,0 ng/ml (2 % => 13 % => 19 %) por categoria etária (decênio) a partir de 50 anos , encontraram um coeficiente de correlação (" r ") de 0.43 ao estabelecer a correlação entre as variáveis categóricas idade e PSA . Utilizando a análise de regressão , constataram um aumento da concentração sérica de PSA progressivamente com a idade , da ordem de 3,2 % ao ano . Finalmente , determinando valores médios e índices interquartis por categoria etária , obtiveram índices categóricos de referência de PSA sérico (limite superior definido pelo percentil 95) por decênio .

Este aumento na concentração do PSA sérico com o avançar da idade na ausência de CaP clinicamente detectável foi observado também por outros investigadores . Dalkin et al. (25) , estudando 5220 pacientes , chegaram a valores comparáveis aos descritos anteriormente , porém com maior estratificação categórica .

Entretanto , o fator que mais provavelmente pode ser responsável pelo aumento na concentração sérica de PSA com o avanço da idade é o concomitante aumento no tamanho da glândula prostática . Ainda que a razão epitélio-estromal varie consideravelmente de indivíduo para indivíduo , sendo que somente o epitélio produz PSA , e disto resulte que duas próstatas de tamanho similar podem produzir quantidades marcadamente diferentes de PSA , Oesterling et al. (24), no estudo do Condado de Olmsted , identificou que a mediana do volume prostático aumentava em cada um dos decênios avaliados. Para a faixa total em estudo (40-79 anos) verificou-se um índice de correlação (" r ") de 0,43 do volume prostático correlacionado diretamente com a idade . Baseado em análise de regressão , constatou que o volume prostático aumentaria aproximadamente 1,6 % ao ano . Para um homem de 65 anos , isto representaria um aumento de 0,5 ml por ano.

O estudo de Collins et al. (26) confirmou esta correlação . Assim , durante aquele mesmo período de tempo em que ocorre o aumento do PSA sérico , também ocorre o aumento do volume prostático . Visando esclarecer esta situação, Oesterling revelou , no estudo de Olmsted , que o PSA sérico correlacionava-se diretamente com o volume prostático ($r = 0,55$) . Baseado em análise de regressão dos dados cruzados , a concentração sérica de PSA aumentaria 4 % /ml de tecido prostático . Para uma glândula prostática de 30ml isto corresponderia a um aumento de 0,04 ng/ml para cada ml de aumento do volume prostático . Collins et al. também observou resultados similares em seu estudo , comprovando que o tamanho da glândula prostática aumentava progressivamente em cada década , bem como constatou uma correlação

também muito forte ($r = 0,56$) entre PSA e volume prostático. Assim, foi de suma importância saber a relação entre a concentração sérica de PSA e o tamanho da glândula prostática durante estas quatro décadas de vida, pois é neste período que os homens estão em risco de desenvolvimento de CaP clinicamente significativo.

Embora predominante, o volume prostático não é o único fator responsável pelo aumento dos valores séricos do PSA com o avançar da idade. Baseado em análises de regressão, Oesterling et al. (24), determinaram que 30% da variação na concentração sérica de PSA pode ser devida ao volume prostático e um adicional de 5% devido à idade ($p < 0,001$). Este último fenômeno pode ser melhor esclarecido analisando-se a correlação entre PSAD e idade. Por definição, PSAD relaciona a concentração sérica de PSA ao volume (tamanho) da glândula prostática, determinado por ultrassonografia transretal, expresso em ng/ml/ml. Se o volume prostático fosse o único determinante do PSA sérico, então não haveria nenhuma correlação entre PSAD e idade. No entanto, no estudo de Olmsted o PSAD aumentou moderadamente em cada decênio. O índice de correlação (r) foi de 0,23. Baseado em análise de regressão, a densidade do PSA aumentaria 1,6% por ano. Para um homem de 65 anos, isto corresponderia a um aumento de 0,0006 ng/ml/ml no período de 1 (um) ano. Baseados nestes achados, está claro que fatores outros que o volume prostático podem contribuir, em algum grau, para o aumento do PSA sérico com a idade. Estes podem incluir: (1) episódios de prostatites clínicas ou sub-clínicas; (2) episódios intermitentes de isquemia ou infarto prostático; (3) presença de CaP que não pode ser detectado pelos métodos atualmente disponíveis. Além disso,

com o avançar da idade a glândula prostática pode se tornar mais “vazante” (“leaky”), ou seja, as barreiras fisiológicas normais que mantêm o PSA dentro do sistema ductal prostático (células basais e membrana basal dos ácinos, estroma prostático, células endoteliais e membrana basal do endotélio capilar) podem tornar-se mais permeáveis e permitirem ao PSA entrar na circulação geral via capilares e linfáticos.

Se, hipoteticamente, somente o PSA ajustado à idade for utilizado para tomada da decisão clínica, quanto a realização ou não de biópsia, haverá a necessidade de utilização do PSAD? Para responder esta questão, Oesterling et al. (24) fez o cruzamento de dados do estudo de Olmsted, usando o PSA ajustado à idade e o PSAD, e constatando que somente 1% daqueles pacientes com PSAD elevado não tinham um valor alterado de PSA ajustado e que, quando biopsiados, não revelaram CaP. Em adição, a concordância total entre PSAD e PSA ajustado foi de 96%. Logo, com base nestes dados, parece que o PSAD não adiciona maior informação clínica do que aquela obtida pelo uso do PSA ajustado à idade somente.

2.2.7 Densidade do PSA

Com o objetivo de aumentar o valor preditivo dos níveis intermediários de PSA, facilitando a distinção dos pacientes com HBP daqueles com CaP, e levando em conta que cada grama de próstata produz uma quantidade constante de PSA (pequena nos casos de HBP e elevada nos casos de CaP), Benson et al. propuseram a utilização da densidade do PSA (PSAD)

que foi definida como correspondendo ao quociente entre o PSA sérico e o peso (volume) da próstata determinado pelo ultrassom.

Analisando 61 pactes., Benson et al. (3) observaram que o PSAD em casos de CaP foi sempre maior que 0,10 ng/ml/cc. Já na análise de 3.494 pacientes (21), estes mesmos autores construíram um nomograma que prevê a chance de se identificar um CaP em função do cálculo do PSAD. De acordo com estes dados, a biópsia da próstata é recomendada quando o PSAD é igual ou superior a 0,20 ng/ml/ml, mesmo quando o nível sérico do PSA é baixo. Outros resultados destes pesquisadores, neste estudo, revelam que a taxa de detecção de CaP no grupo com PSA intermediário (entre 4,0 e 10,0 ng/ml) submetido à biópsia foi de 27%. A diferença entre as médias de PSAD dos grupos com biópsia positiva e negativa foi estatisticamente significativa. Realizaram, também, a análise de correlação do PSAD com resultado cirúrgico e perceberam que aqueles pacientes que apresentavam valores baixos de PSAD eram candidatos ideais para prostatectomia radical, sendo que aqueles com PSAD elevado estavam associados com somente 30% de chance de um resultado cirúrgico de sucesso. Os valores de PSAD foram melhores do que o escore de Gleason na capacidade de estratificar pacientes de acordo com o resultado cirúrgico. Pacientes com PSAD menor que 0,35 tiveram uma chance de sucesso de 90%, enquanto aqueles com 0,35 ou mais tiveram uma chance de 66% de falha no controle cirúrgico da doença localizada. O escore de Gleason tem uma boa capacidade preditiva de sucesso quando ele está baixo, mas uma habilidade pobre de predizer falha. Na população de pacientes deste estudo, um escore de Gleason entre 2 e 8 indicou um índice de sucesso de mais de 50%,

enquanto somente aqueles com Gleason 9 tiveram um índice de sucesso uniformemente pobre . Também neste estudo , o volume prostático e as medidas estimadas por USTR correlacionaram-se muito proximamente com aqueles calculados diretamente do espécime cirúrgico , tal como já fora relatado por Partin et al. (22).

Análises por curvas Receiver Operator Characteristic (ROC) têm sido empregadas para definir o valor de um teste , em particular , no rastreamento de uma determinada doença . Segundo alguns autores , esta técnica não seria a mais apropriada para a análise destes parâmetros uma vez que a verdadeira sensibilidade e especificidade não podem ser determinadas (somente se cada paciente fosse submetido a total excisão de sua próstata e a mesma analisada patologicamente , poderia então o verdadeiro denominador ser gerado) . Dessa forma , a probabilidade posterior (valor preditivo) é o meio mais apropriado para análise estatística destes parâmetros . Portanto , utilizando a análise discriminante do PSAD em pacientes com PSA intermediário e alguma anormalidade no DRE ou na USTR , eles (21) encontraram uma probabilidade pós-teste de 18 % (valor preditivo positivo - VPP) de obter uma biópsia positiva quando o PSAD era igual 0,15 e um VPP de 22,5 % quando PSAD = 0,20 .

2.2.8 Densidade da zona de transição

A maioria do PSA liberado pela próstata no soro vem da zona de transição e a HPB resulta quase que exclusivamente da hiperplasia da zona de transição. Kalish e colaboradores (27) introduziram o conceito de PSA

sérico ajustado pelo volume da zona de transição e alguns estudos, como o dele, têm sugerido maior acurácia deste método na detecção precoce do Câncer de Próstata (CaP) .

Dentre suas principais aplicações podemos citar : a redução da realização de biópsias desnecessárias quando utilizado como parâmetro de indicação de biópsia prostática (28) em razão de níveis de PSA sérico duvidoso (entre 4,0 e 10,0 ng /ml) ; sua utilização como parâmetro para a identificação de grupo de alto risco que necessitará de biópsias adicionais ; parâmetro para predição de estadiopatológico , em pacientes virgens de tratamento e com CaP clinicamente localizado , indicando quais destes pacientes , com PSA < 10,0 ng/ml , estão em alto risco para doença extracapsular (29).

Em um estudo de 559 pacientes, de Djavan et al. (30), avaliados para detecção precoce de CaP ou com LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms = sintomas do trato urinário inferior) , com PSA sérico entre 4 e 10 ng/ml , as análises multivariadas e das curvas ROC demonstraram que a densidade do PSA da zona de transição (DPSAZT) e o PSA Livre foram os mais poderosos e altamente significantes preditores de CaP (áreas de 0.827 e 0.778 , respectivamente , com $p=0.01$ pelo teste de McNemar) . Sendo que , enquanto a DPSAZT foi mais efetiva em próstatas com volume maior que 30 cc e a percentagem de PSA Livre foi mais efetiva naquelas com menos de 30cc , a combinação de ambos aumentou ainda mais a predição de CaP. Além disso , com 95 % de sensibilidade para detecção de CaP , uma densidade de PSA na zona de transição no limite superior de até 0.25ng/ml/cc resultaria em menor

número de biópsias desnecessárias (especificidade de 47 % da DPSAZT) comparativamente a todos os outros parâmetros de PSA .

Em outro estudo , com 92 pacientes , Maeda et al. (31) encontraram para um limite de 0.30 ng/ml/cc da DPSAZT uma sensibilidade de 75 % e uma especificidade de 54 % (utilizando somente curvas ROC) .

Em mais um estudo , com 198 pacientes portadores de CaP clinicamente localizado , Zlotta et al. (29) , utilizando análise multivariada , demonstraram que a DPSAZT e o escore de Gleason foram os mais significantes preditores de doença extracapsular . No limite acima de 1.00 ng/ml/cc , a DPSAZT apresentou sensibilidade de 28.8 % e especificidade de 95 % para predizer a extensão extracapsular .

Finalmente , em outro recente estudo com 162 pacientes , Zlotta et al. (28) determinaram que a sensibilidade e a especificidade da DPSAZT em predizer CaP , nos limites acima de 0.35ng/ml/cc , fora de 90 e 93 % respectivamente , quando avaliados pacientes com PSA entre 0.25 e 10.0 ng/ml ; sendo 94 e 89 % , respectivamente , quando avaliados somente aqueles com PSA entre 4 e 10 ng/ml.

2.2.9 Relação PSA Livre / Total

No soro , o PSA é primariamente ligado à alfa-1-antiquimotripsina (ACT). Uma pequena fração dele não está conjugada (PSA Livre) ou está ligada à outra inibidora endógena de proteases (alfa-2-macroglobulina). Dentro do fluido seminal, PSA é encontrado complexado ao inibidor da proteína C. Vários estudos

identificaram o aumento da fração de PSA conjugado à ACT em homens com CaP comparativamente àqueles HBP. Seus autores evidenciaram que a relação PSA livre / total (PSAL/T) em valores de corte entre 17-25% poderiam, mantendo a sensibilidade maior que 90% , diminuir o número de biópsias desnecessárias em 25 a 40% entre homens com níveis de PSA intermediário (32,33,34) . Alguns autores afirmam que a maior utilidade do PSAL/T é encontrada quando se aplica o método nos casos de PSA entre 4,0 e 10,0 ng./ml. em próstatas normais ao TR . Nesta situação , o PSAL/T é relevante como parâmetro para indicar ou repetir biópsias (35,36,37).

2.2.10 Velocidade do PSA

O trabalho retrospectivo de Carter et al. (38) , em 1992 foi o primeiro a lançar luzes sobre a variação dos níveis séricos de PSA ao longo do tempo , a velocidade do PSA (PSAV) . Neste estudo , a PSAV>0,75 foi detectada 2,6 anos antes do diagnóstico em 72% dos casos de CaP e em menos de 5% daqueles sem CaP. A PSAV de 0,75 ou mais elevou a especificidade de 60% para 95% , com 72 % de sensibilidade (39). Finalmente foi sugerida a realização de biópsia em todo paciente que tenha aumento superior a 0,75 ng./ml./ano , em três medidas consecutivas , especialmente na ausência de alterações ao USTR e com uma PSAD normal (40). A necessidade de utilização do fator tempo assim como de uma fórmula complexa , que utiliza dois valores intervalares de PSA , para obtenção do valor final têm limitado o emprego deste método na prática clínica

urológica e conduzido à interpretações equivocadas do objetivo do mesmo (41,42,43).

2.2.11 Exame digital da próstata

O exame digital da próstata , mais comumente chamado de toque retal (TR), é o mais antigo método de avaliação da próstata . Seu valor persiste com o passar de décadas . Diversos autores estudaram as medidas de desempenho deste teste diagnóstico e verificaram sensibilidade entre 40 e 80 % , especificidade de 55% , valor preditivo positivo entre 17 e 45 % e taxas de detecção entre 3 e 21% (43,44,45,46).

2.2.12 Ultrassonografia trans-retal da próstata

No diagnóstico do CaP, a USTR ainda é o método de imagem mais utilizado com indicação principal como método de orientação para biópsia trans-retal. A sua utilização como método isolado , em lesões hipoecóicas , apresenta taxas de detecção entre 2,3 e 14,6% , estando o valor preditivo positivo entre 17 e 36% (47,48).

O volume prostático e a idade (a qual está correlacionada com o volume) têm sido considerados fatores importantes que contribuem para a elevação do PSA na ausência de adenocarcinoma da próstata (49). Dessa forma, uma abordagem para aumentar a especificidade do PSA sérico tem

consistido do ajuste da contribuição do PSA da HPB pela determinação da densidade do PSA , a qual é razão da concentração do PSA pelo volume prostático (3,21) . A maioria dos urologistas concorda que pacientes com um PSA sérico maior que 10,0 ng /ml requerem biópsias sistemáticas. Entretanto , a indicação de estudo histológico de pacientes com um PSA sérico intermediário , entre 4,0 e 10,0 ng / ml , e toque retal normal permanece uma questão complicada e controversa . Estudos indicam que dois terços dos pacientes que são submetidos à biópsias baseados no achado exclusivo de um PSA intermediário não têm evidência histológica de CaP. Se considerarmos , na indicação , a presença de um TR negativo a taxa de detecção de CaP é obtida às custas da realização de biópsias em 20% da população sob rastreamento. Em outras palavras , isto significa que para se diagnosticar cada caso de CaP cinco pacientes devem se submeter à biópsias prostáticas , ou seja , um índice de 80% de indicações desnecessárias expondo estes indivíduos ao risco das complicações relacionadas ao método (41,44,50,51,52). Neste aspecto , uma variedade de novos conceitos quanto ao PSA tem sido introduzida ; todos com o objetivo de otimizar a utilidade clínica do PSA pelo aumento de sua sensibilidade e especificidade e , dessa forma , tentar diminuir o número de biópsias desnecessárias em homens com doença benigna . Estes novos conceitos incluem a densidade do PSA ; velocidade do PSA (avaliação das taxas de mudança dos valores do PSA com o tempo) ; PSA ajustado pela idade ; e determinação das formas moleculares do PSA (livre versus conjugados à proteínas) (3,18,26,33-37) .

Vários trabalhos têm demonstrado a importância da densidade do PSA em aumentar a sensibilidade do PSA da detecção do câncer de próstata (3,21,47). Entretanto, resultados contraditórios têm limitado sua utilidade uma vez que, embora alguns trabalhos tenham demonstrado alguma utilidade em avaliar a presença de CaP, vários outros não têm obtido qualquer vantagem a mais comparativamente à medida do PSA somente (19,35,53). Com respeito a estes resultados contraditórios, não está claro se a densidade do PSA é de real ajuda na tomada de decisão de submeter um paciente com PSA intermediário a uma biópsia prostática. Para tanto, o conceito de PSA sérico ajustado ao volume da zona de transição foi sugerido recentemente como uma abordagem valiosa (27). Fatores limitantes da acurácia da densidade do PSA incluiriam a dificuldade de medir acuradamente o volume prostático pela ultrassonografia trans-retal; a variabilidade demonstrada pela densidade do PSA em relação à idade e a distribuição variável dos componentes glandulares e estromais da HPB (24).

Quanto ao primeiro aspecto desta suposição, a avaliação de todos os métodos correntemente utilizados para estimar o volume prostático por determinação ultrassonográfica demonstrou altos índices de correlação com as suas reais dimensões, provando ser um método acurado e reprodutível (48,54).

Quanto ao segundo aspecto, alguns estudos demonstram que há uma correlação importante, estatisticamente significativa, do aumento do tamanho da zona de transição com o aumento da idade (55,56). Finalmente, quanto ao terceiro aspecto, outros estudos sugerem que o tamanho das zonas periféricas, central e estroma fibromuscular anterior (não-glandular)

permanecem relativamente constantes sendo que a zona de transição varia amplamente em tamanho e , portanto , determina o volume da próstata inteira (57,58) .

2.3 ESTUDOS DE RASTREAMENTO

A maioria dos estudos de rastreamentos populacionais de câncer de próstata foi realizada durante a década de 1990-1999 e os mesmos apresentavam desenhos transversais para avaliar primeiramente e principalmente a prevalência de hiperplasia prostática benigna nas populações em estudo com conseqüente identificação dos pacientes portadores de CaP. Conforme observado no estudo de Denicol et al. (59) , no Brasil se verifica a escassez de estudos de rastreamento , determinando pouco conhecimento de como se comportam a HBP e o CaP em nosso meio . No Rio Grande do Sul , seu trabalho foi o primeiro a apresentar uma amostragem da prevalência da hiperplasia prostática benigna e do câncer de próstata entre a população que se submeteu voluntariamente aos testes e exames propostos naquela ocasião .

De outra forma , certos autores têm conceituado o rastreamento como a busca pelo diagnóstico na população de forma indiscriminada , enquanto na detecção precoce a população alvo é estimulada pelos programas educacionais de saúde (93) .

Do ponto de vista metodológico , ainda que alguns autores questionem a eficácia do rastreamento para CaP considerando este procedimento como não apropriado (60-66) e nem custo-efetivo (67-69) , ele deve atender a alguns

princípios . Estes critérios incluem : (a) que se constate que o CaP é um importante problema de saúde pública , (b) que o rastreamento possa identificar precocemente a doença (localizada) , (c) que os testes utilizados em programas de rastreamento tenham um desempenho aceitável entre a população que está sendo testada , (d) que o potencial para cura seja maior entre os pacientes com doença detectada pelo rastreamento , e que (e) os pacientes detectados pelo rastreamento tenham resultados melhores em qualidade de vida e sobrevida que aqueles não-rastreados . Apesar da falta de estudos randomizados que definam este último aspecto , os maiores esforços atualmente têm se direcionado na obtenção de testes com potencial de maior desempenho diagnóstico , menor morbidade associada e menores custos (70-73) .

2.4 EPISTEMOLOGIA DO MÉTODO

Em 1912 , Lowsley introduziu o conceito da estrutura anatômica da próstata na literatura urológica e que serviu de base para cirurgia prostática aberta e ressecção transuretral da próstata (RTUP) nos anos 60 (74).

McNeal foi o primeiro a propor , em 1968 , o conceito de anatomia zonal da próstata ; e em 1978 , sugeriu que a hiperplasia prostática benigna (HPB) é , em sua quase totalidade , confinada à zona de transição e não ocorre , em qualquer grau significativo , na zona periférica (75,76).

Watanabe e cols. foram os pioneiros , em 1974 , na utilização da ultrassonografia trans-retal (USTR) da próstata e apresentaram avaliações de dimensões prostáticas com alta acurácia a partir deste método (77) .

Recentemente Jones e cols. demonstraram um alto grau de correlação entre o volume estimado por USTR e o volume real da glândula em próstatas cadavéricas (78).

Harada e cols. foram os primeiros a descrever, em 1980, que o componente "interno" da glândula poderia usualmente ser distinguido do componente "externo" nos casos de HPB (79).

Lee e cols. concluíram, em 1989, que a zona de transição na próstata normal e em uma com HPB pode ser facilmente identificada, ainda que uma borda precisa entre a zona de transição e a zona periférica possa ser obscurecida após RTUP, radioterapia ou na presença de câncer (80).

Lepor e cols., em 1994, foram os primeiros a demonstrar a relação entre PSA sérico e o volume epitelial prostático; o que levou à observação de que o volume da zona de transição poderia ser preditivo dos níveis séricos de PSA (80,81,82).

Kalish e cols. (27), baseados na assertiva de que a HPB resulta quase que exclusivamente da hiperplasia da zona de transição e, portanto, a produção periférica glandular de PSA é relativamente constante quando a glândula aumenta de volume devido à HPB, propuseram o conceito de densidade do PSA da zona de transição (DPSAZT).

2.5 JUSTIFICATIVA

O emprego do PSA representa uma ferramenta clínica importante para se identificar precocemente os casos de câncer da próstata (CaP), mas este marcador perde um pouco da sua eficiência preditiva quando níveis séricos entre 4,0 e 10,0 ng/ml são encontrados .

Nesta faixa superpõem-se casos de HBP e CaP , o que diminui a especificidade do método . De modo a contornar este problema , foram desenvolvidas alternativas analíticas , como a densidade do PSA , a velocidade do PSA , o PSA ajustado à idade , a relação PSA livre/total e , mais recentemente , a densidade do PSA da ZT . Os estudos publicados a este respeito confirmam que estes parâmetros alternativos aumentam a especificidade das medidas de PSA , o que significa que diminuem o número de resultados de falsos-positivos para CaP . Contudo , estes métodos de análise , comparados às medidas do PSA sérico , não aumentam a sensibilidade diagnóstica deste marcador , ou seja , não reduzem o número de resultados falsos-negativos (84,85) . De qualquer forma , justifica-se o emprego destes parâmetros quando a análise dos níveis séricos de PSA não permite uma discriminação clara entre HBP e CaP . Nesta situação , valores alterados destes parâmetros aumentam as chances de existência de uma neoplasia maligna da próstata , justificando portanto uma investigação neste sentido .

3 OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESE OPERACIONAL

Neste trabalho avaliamos o possível papel da densidade do PSA da zona de transição, agora denominado DPSAZT, no diagnóstico precoce do câncer de próstata em nosso meio e a partir, ou como seqüência de investigação, das medidas iniciais de detecção precoce internacionalmente recomendadas em um estudo de rastreamento (*screening*). A hipótese operacional nula (H-0) neste estudo se constituiu da ausência de aumento da especificidade do PSA sérico pelo parâmetro proposto. Já a negação da hipótese nula (H-1) se caracterizou pela determinação da utilidade clínica do mesmo, evidenciada pelo aumento significativo da especificidade do PSA sérico.

3.2 OBJETIVO GERAL

Determinar a utilidade clínica da DPSAZT, através do aumento da especificidade do PSA sérico na detecção precoce de câncer de próstata, em homens com níveis intermediários de PSA total (entre 4,0 e 10,0 ng/ml) e principalmente através da identificação dos valores preditivos positivo e negativo deste teste diagnóstico.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar a acurácia da detecção precoce do CaP pela densidade do PSA e relação PSAlivre/total com a DPSAZT ;

Identificar as diferenças de especificidade e sensibilidade entre os parâmetros de PSA (DPSA versus DPSAZT versus PSALivre/Total) ;

Definir qual o valor (*cuttpoint*) da DPSAZT com maior sensibilidade e especificidade (0.30 ou 0.35 ng / ml / cc) ;

Avaliar , utilizando a análise multivariada para a avaliação dos testes diagnósticos na determinação de CaP , qual o mais importante preditor .

Revelar os valores preditivos positivo e negativo da DPSAZT comparando-os com os valores preditivos encontrados para os demais parâmetros .

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO

Estudo Transversal aninhado em um Estudo de Rastreamento ; com fator em estudo sendo PSAZT e outros testes de diagnóstico precoce de CaP; e desfecho sendo a identificação histopatológica de HPB ou CaP .

4.2 AMOSTRA

Pacientes submetidos a rastreamento para diagnóstico precoce de CaP e com indicação de USTR com biópsia (PSA e / ou TR alterado) ;

Nossa população de pesquisa , quanto ao PSA , incluiu exclusivamente aqueles indivíduos com valores de PSA total entre 4,0 e 10,0 ng /ml em um total de 159 pacientes . Em se tratando de um projeto aninhado em um estudo de rastreamento , não houve o porquê de se efetuar um cálculo amostral que , de qualquer forma , não poderia ser epidemiologicamente respeitado uma vez que houve a dependência *per si* do número de sujeitos arrolados no próprio “estudo-mãe” permitindo , portanto e independente de qualquer cálculo amostral , a avaliação de um total de 68 pacientes (“n” amostral) selecionados para participação de forma sistemática e não aleatória nem randomizada.

4.3 PERÍODO

Realizada entre 18 e 30 de outubro de 1999 e utilizando os resultados da chamada “ Quinzena da Próstata do HCPA ” , a qual é realizada anualmente desde 1996 .

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os nossos critérios de exclusão , respeitando a mesma sistemática de outros estudos (27,28,30,31) , foram : PSA sérico total abaixo de 4,0 ng / ml ou acima de 10,0 ng / ml ; negativa em participar de qualquer etapa da avaliação ; história de CaP ; prostatite ; neoplasia intra-epitelial , infecção do trato urinária , sondagem vesical ou retenção urinária ; cirurgia prostática prévia .

4.5 VARIÁVEIS

As variáveis do presente estudo foram : volume prostático total ; volume da zona de transição ; PSA total ; PSA livre ; relação PSA livre / total ; idade ; densidade PSA ajustado pelo volume da zona de transição (DPSAZT) ; resultado da biópsia ; toque retal. Todas estas são discriminadas , em termos conceituais e de obtenção dos dados , como segue no item denominado “Procedimentos Específicos” .

4.6 PRECEITOS ÉTICOS

O Projeto de Pesquisa deste estudo foi avaliado em sua totalidade e após o esclarecimento das questões do Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa que haviam determinado sua baixa em diligência . Foi aprovado , sob No. 00.032 , pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde .

Todos os pacientes da amostra analisada leram , entenderam e assinaram o Termo de Consentimento Pós-Informação (Consentimento Livre e Esclarecido) – Anexo I.

4.6 PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS

4.6.1 Avaliação preliminar

Todos os pacientes do estudo de rastreamento (*screening*) foram submetidos à avaliação , da presença ou não , de sintomas do trato urinário inferior (*Lower Urinary Tract Symptoms - LUTS*) através do preenchimento do escore internacional de sintomas prostáticos (*International Prostatic Score Symptoms - IPSS*) já validado para a língua portuguesa (86) – vide anexo II ; em seguida coletaram sangue para determinação do PSA sérico e , finalmente , sumeteram-se ao exame digital retal (“toque retal” - TR) com vistas à avaliação do tamanho , consistência , sensibilidade dolorosa , superfície e nodularidade da próstata .

4.6.2 Avaliação seqüencial

Àqueles que apresentaram alteração no toque retal sugestiva da presença de CaP , bem como àqueles com PSA sérico total acima do valor de 4,0 ng / ml foi indicada a realização de ultrassonografia trans-retal da próstata (USTR-P) com biópsia do tecido prostático bem como , independentemente do ajuste pela idade , foram também encaminhados para dosagem sérica do PSA Livre previamente à realização da USTR .

4.6.3 Dosagem sérica do PSA

Foi determinada pelo método de radioimunoensaio realizado com soro coletado antes do TR e analisado pelo kit IMMULITE - PSA , da Immulite Co. (CA , USA).

4.6.4 Exame digital da próstata

Foi realizado em posição de dorsolitotomia e foi classificado como suspeito ou não suspeito . Os achados suspeitos poderiam incluir os seguintes termos (quanto à consistência e superfície) : endurecida , firme , assimétrica , irregular , nodular , pétrea e/ou outros. Os achados não suspeitos poderiam incluir desde achados característicos de hiperplasia , até os termos a seguir : fibro-elástica , fibro-adenomatosa , adenomatosa ,

borrachosa e/ou outros . Achados compatíveis com prostatite foram considerados como não suspeitos .

4.6.5 Ultrassonografia trans-retal da próstata

Foi realizada a medida do volume prostático total e volume específico da zona de transição através de imagens obtidas com um transdutor , com 02 (dois) probes (biplanares) , de 7.5 Mhz no probe sagital e 6.5 Mhz no probe transversal , acoplado no aparelho marca Acoustic Imaging (A Dornier Co.) e modelo AI 5200 S Envision . A próstata foi medida em seus planos transversal e sagital com o indivíduo deitado em decúbito lateral esquerdo e com a perna direita fletida sobre a coxa direita . A largura (diâmetro transversal) e a altura (diâmetro ântero-posterior) foram determinadas a partir da visão sonográfica do plano transversal , no ponto de maior distância ântero-posterior . O comprimento foi determinado no plano sagital por medida da maior dimensão céfalo-caudal . Para fins de reprodutibilidade e comparação com os outros poucos trabalhos similares já realizados , determinamos o volume prostático total e da zona de transição utilizando a fórmula de cálculo do volume elipsóide (largura x comprimento x altura x 0,52) . Todas estas medidas foram também suficientes inclusive para o cálculo do volume esferóide (largura x largura x altura x 0,52) , o qual é considerado o método mais acurado em razão de não superestimar o volume real (54,57) . Após a obtenção das medidas , foram realizadas punções

biópsias sextantes , sistematicamente , utilizando uma agulha de calibre 16 ajustada em uma pistola automática de biópsia marca Pro-Mag 2.2. As biópsias sextantes compreenderam biópsias dos quadrantes da zona periférica e 02 (duas) biópsias da zona de transição . Em casos selecionados , biópsias adicionais foram direcionadas às áreas suspeitas notadas durante a obtenção das medidas ecográficas .

4.6.6 Resultado da biópsia

Foi classificado genericamente em CaP ou HPB ; sendo que a presença de achados histopatológicos adicionais como neoplasia intra-epitelial prostática (NIP) , de qualquer grau , ou atipia não foram considerados indicativos de malignidade ; assim como áreas de microcalcificação e / ou prostatite crônica e / ou infarto prostático também não foram consideradas para fins de classificação do resultado .

4.6.7 Cálculo da densidade do PSA da zona de transição

Foi calculado 01 (um) valor para a DPSAZT a partir da divisão do valor obtido na dosagem sérica do PSA (entre 4,0 e 10,0 ng / ml) pelo valor obtido em 01 (uma) medida ecográfica do volume da zona de transição obtido pela fórmula de cálculo do volume elipsóide – o mais utilizado na literatura revisada (27,28,30,31) . O valor calculado é expresso na unidade : ng / ml / cc .

4.6.8 Conduta pós-diagnóstico

Aqueles indivíduos que foram identificados como portadores de CaP foram encaminhados para o protocolo de estadiamento e tiveram seu seguimento terapêutico de acordo com os achados deste mesmo protocolo .

Aqueles nos quais não foi identificado CaP , porém apresentavam um alto índice de suspeição (aqui definidos como 02 ou mais parâmetros de detecção precoce alterados) , foram novamente encaminhados à dosagem sérica do PSA após 30 dias e , se este permanecia alterado em qualquer parâmetro , nova USTR com biópsia .

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.7.1 Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) :

Foram utilizadas para demonstração gráfica , ao longo de uma variedade de pontos de “corte” , da sensibilidade e especificidade dos testes avaliados (parâmetros de PSA) . As áreas sob as curvas (Area Under the Curve- AUC) foram calculada pelo PEPI versão 3.0 (*Computer Programs for Epidemiologists – PEPI – by J.H.Abramson and P.M.Gahlinger*) .

4.7.2 Teste de McNemar (modificado por Hanley e McNeil) :

Foi utilizado para análise estatística das diferentes áreas sob a curva (AUC) , uma vez que constituem dados de duas amostras dependentes entre si (o sujeito é o controle de si mesmo) mas estas , no entanto , foram comparadas como descrito por Hanley e McNeil (87,88) . Estes utilizam o coeficiente de correlação corrigido para AUC como um teste de comparação de proporções , enquanto o teste McNemar utiliza os dados categorizados , já pelos valores de seus pontos de corte .

4.7.3 Teste-U de Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW) :

Foi utilizado para a análise não-paramétrica , de comparação inter-grupos , de dados de pacientes com e sem CaP . As relações entre as variáveis foram analisadas utilizando o coeficiente de correlação de Spearman , o qual deve ser empregado sempre que variáveis quantitativas não satisfaçam as exigências para o emprego do coeficiente produto-momento de Pearson (r) , ou seja , distribuição bivariada normal e homocedasticidade .

4.7.4 Coeficiente de Correlação Linear (Produto-Momento de Pearson) :

Foi calculado para avaliar a intensidade de associação entre volume total da glândula , volume da zona de transição e PSA . O nível de significância estatística estabelecido foi de $P < 0,05$.

4.7.5 Análise por Regressão Logística Multivariada :

Foi utilizado este modelo para avaliação dos parâmetros de PSA em sua capacidade de predizer CaP aplicando procedimentos de seleção sistemática , no sistema "stepwise" , baseados nos dados dos grupos geral e TR negativo .

5 RESULTADOS

Foram avaliados 68 homens com dados disponíveis para todos os parâmetros ; com exceção do parâmetro PSALivre/Total para o qual dispúnhamos das dosagens séricas de apenas 44 deles . Logo , as análises comparativas deste com os demais parâmetros incluíram diferentes números totais de pacientes em razão da necessidade de utilização de todos os dados coletados. O principal fator que limitou a coleta de dados do total de pacientes habilitados a participar (159 pacientes) foi a recusa em fazer parte deste estudo . Em segundo lugar na limitação amostral tivemos o não comparecimento às demais etapas de avaliação (após prévia concordância em participação).

5.1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES

A distribuição dos pacientes foi considerada em dois grupos , sendo um parte do outro , ou seja : o grupo Geral incluía os 68 pacientes avaliados , dentre os quais 53 não apresentavam TR suspeito de malignidade , sendo então denominado : grupo TR Negativo . Na análise da distribuição dos pacientes foram incluídos os dados relativos às freqüências dos desfechos possíveis , ou seja , a identificação histopatológica de **câncer** ou **hiperplasia** benigna que assim constituíram 2 sub-grupos (Figura 1) . Também se analisou a freqüência de diagnósticos de toques retais suspeitos ou não de malignidade e as suas relações com os achados anátomo-patológicos . (Figura 2) .

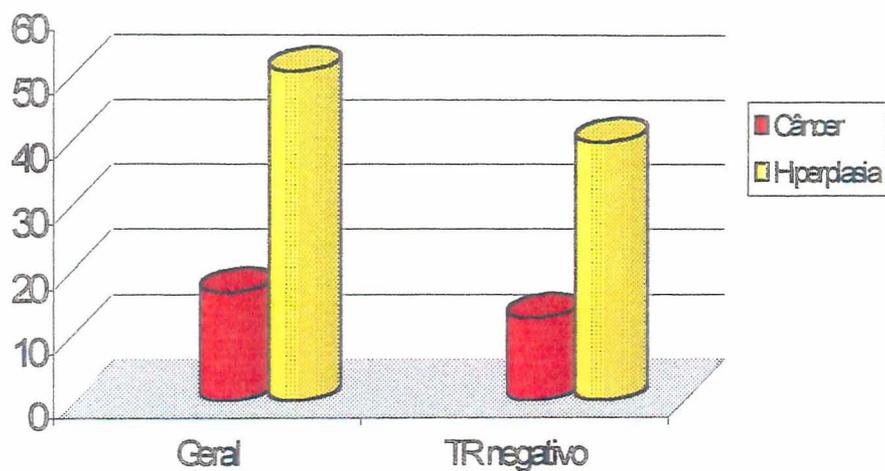


FIGURA 1 – Gráfico da distribuição dos pacientes de acordo com o anátomo-patológico

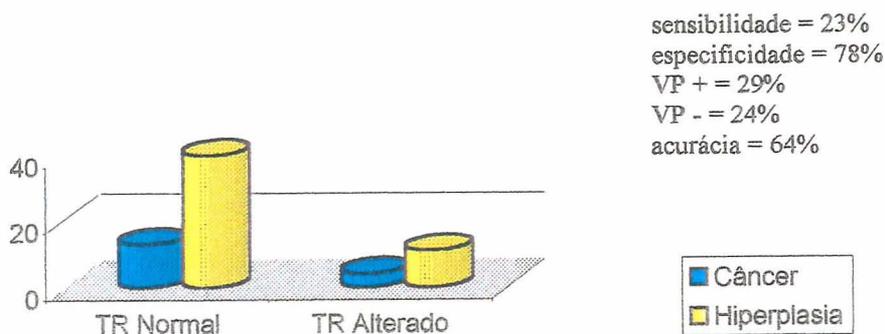


FIGURA 2 – Gráfico da distribuição dos pacientes de acordo com o TR

5.2 RELAÇÕES ENTRE VOLUME PROTÁTICO TOTAL , VOLUME DA ZONA DE TRANSIÇÃO DA PRÓSTATA E PSA

Foram obtidas todas as medidas ultrassonográficas da próstata e de PSA sérico para o estudo das relações dos volumes prostáticos entre si ; e entre eles e o PSA . A Figura 3 ilustra , através de um gráfico de dispersão com uma reta de regressão , a relação entre o volume da zona de transição e o volume prostático total em ambos os grupos de desfecho . As relações entre o PSA sérico e os volumes prostáticos total e da zona de transição são apresentadas , pelo mesmo estilo gráfico , nas Figuras 4 e 5 . Os coeficientes de correlação das variáveis correlacionadas , bem como as suas respectivas significâncias são apresentados junto aos seus respectivos gráficos.

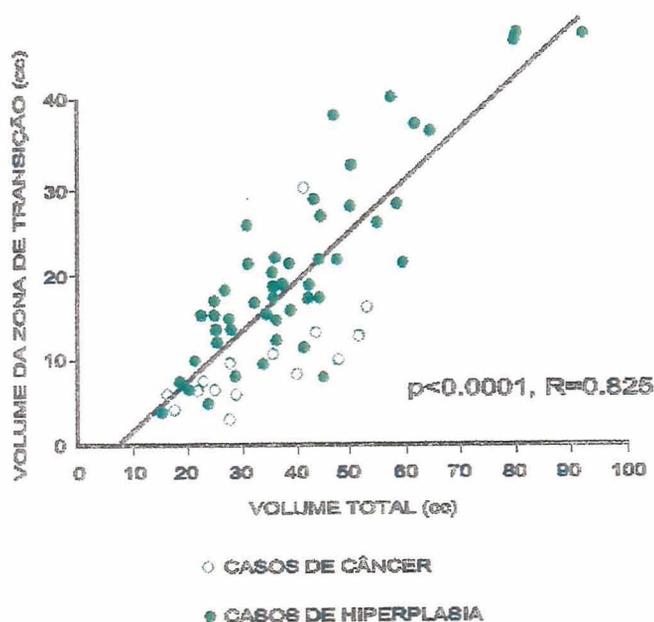


FIGURA 3 - Gráfico de Dispersão com Reta de Regressão demonstrando a correlação entre Volume Prostático Total e o Volume da Zona de Transição

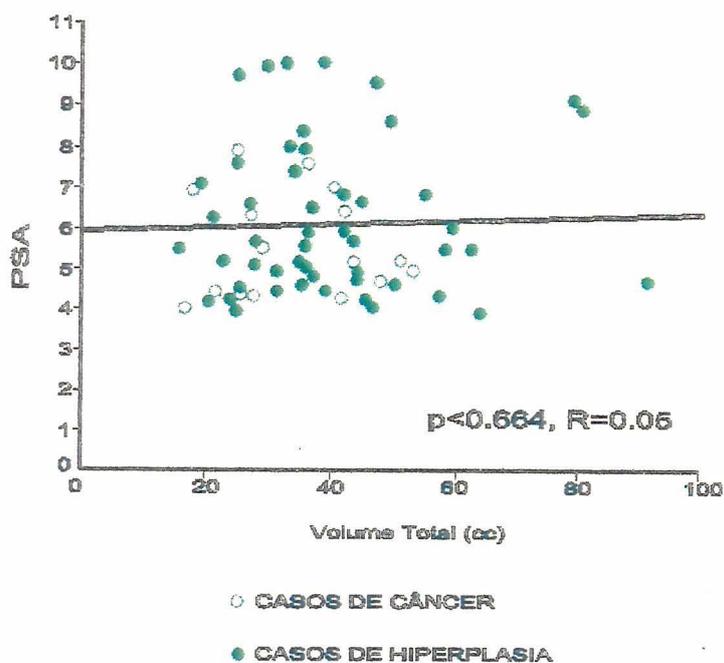


FIGURA 4 - Gráfico de Dispersão com Reta de Regressão demonstrando a correlação entre PSA e o Volume Prostático Total

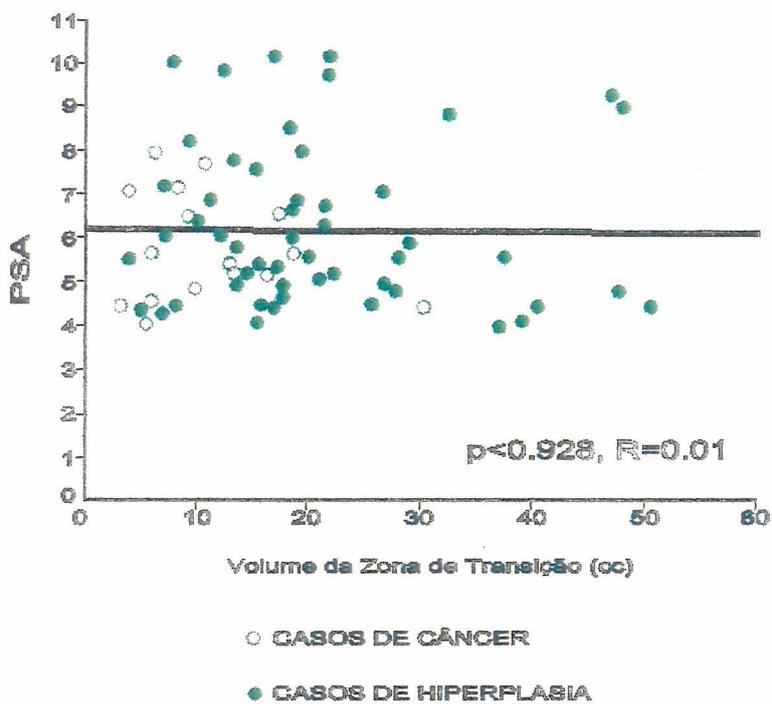


FIGURA 5 - Gráfico de Dispersão com Reta de Regressão demonstrando a correlação entre PSA e o Volume da Zona de Transição

5.3 MÉDIA E MEDIANA DA IDADE , DO VOLUME PROSTÁTICO , DO PSA SÉRICO E DOS PARÂMETROS DE PSA NO GRUPO GERAL

Na avaliação da associação entre o anátomo-patológico e as médias dos volumes prostáticos , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo geral obtivemos os resultados expostos na Tabela 1 . A associação entre o anátomo-patológico e as medianas dos volumes prostáticos , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo geral tem os dados apresentados na Tabela 2 . A relação entre as medianas da densidade do PSA da zona de transição e o resultado do exame anátomo-patológico no grupo geral foi demonstrada em gráficos do tipo “BoxPlot” , com a distribuição das médias e medianas em limites de percentis , pela Figura 6 .

TABELA 1
Associação entre anátomo-patológico e as médias dos parâmetros do PSA no grupo Geral

	MÉDIA			Valor de p
	Total	Benigno	Câncer	
PSA	6,1	6,2	5,7	0,207
Vol. Total	38,3	39,9	33,8	0,153
DPSA	0,18	0,16	0,17	0,534
Vol. ZT	18,6	21,2	10,9	0,001
DPSAZT	0,48	0,36	0,62	0,001
PSAL/T	0,12	0,11	0,14	0,190

TABELA 2
Associação entre anátomo-patológico e as medianas dos parâmetros do PSA no grupo Geral

	MEDIANA			Valor de p
	Total	Benigno	Câncer	
PSA	5,6	5,6	5,6	0,5659
Vol. Total	35,7	36,5	35,2	0,2180
DPSA	0,16	0,16	0,18	0,4701
Vol. ZT	16,8	18,5	9,5	0,0002
DPSAZT	0,36	0,31	0,70	0,0012
PSAL/T	0,11	0,11	0,13	0,145

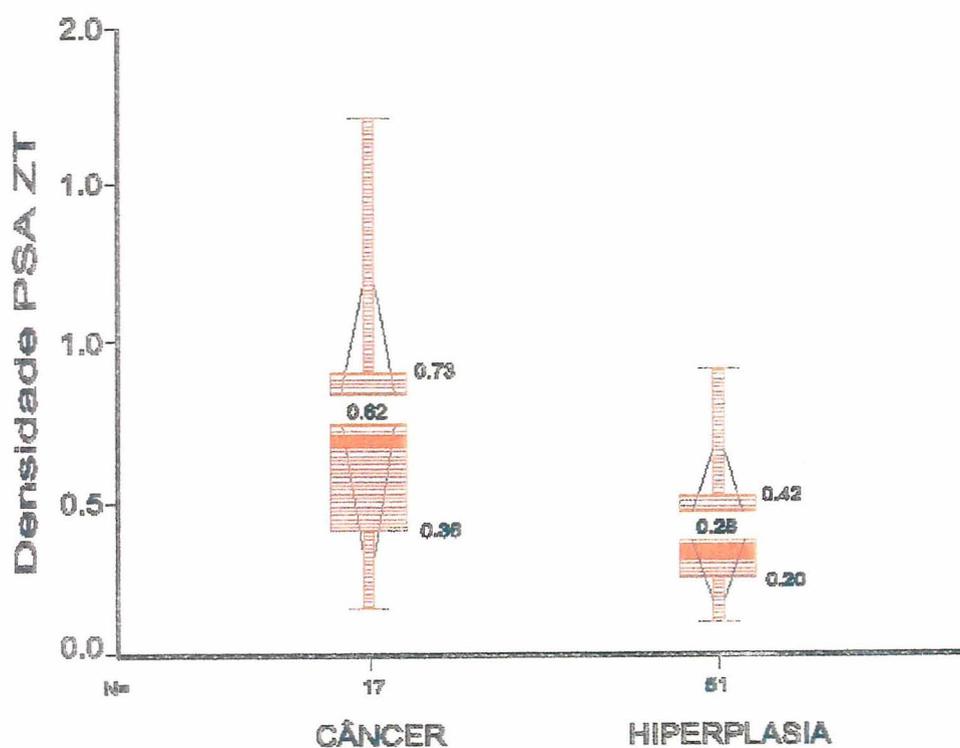


FIGURA 6 - Gráficos do tipo "Box Plot" demonstrando as distribuições das médias e medianas, em limites de percentis, da DPSAZT em ambos os sub-grupos do grupo Geral

5.4 MÉDIA E MEDIANA DA IDADE , DO VOLUME PROSTÁTICO , DO PSA SÉRICO E DOS PARÂMETROS DE PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO

Na avaliação da associação entre o anátomo-patológico e as médias dos volumes prostáticos , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo com toque retal não sugestivo de malignidade obtivemos os resultados expostos na Tabela 3 . A associação entre o anátomo-patológico e as medianas dos volumes prostáticos , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo com toque retal não sugestivo de malignidade tem os dados apresentados na Tabela 4 . A relação entre as medianas da densidade do PSA da zona de transição e o resultado do exame anátomo-patológico no grupo com toque retal não sugestivo de malignidade foi demonstrada , em gráficos do tipo “BoxPlot” , Pela Figura 7.

TABELA 3
Associação entre anátomo-patológico e as médias dos parâmetros do PSA no grupo TR negativo

	MÉDIA			Valor de p
	Total	Benigno	Câncer	
PSA	6,1	6,3	5,6	0,258
Vol. Total	39,3	40,4	35,9	0,283
DPSA	0,17	0,17	0,17	0,361
Vol. ZT	19,4	21,7	12,4	0,834
DPSAZT	0,42	0,36	0,61	0,010
PSAL/T	0,12	0,11	0,17	0,040

TABELA 4
Associação entre anátomo-patológico e as medianas dos parâmetros do PSA no grupo TR negativo

	MEDIANA			Valor de p
	Total	Benigno	Câncer	
PSA	5,6	5,65	5,3	0,952
Vol. Total	36,05	36,12	35,63	0,368
DPSA	0,16	0,16	0,16	0,823
Vol. ZT	16,98	18,53	10,79	0,010
DPSAZT	0,36	0,33	0,49	0,053
PSAL/T	0,12	0,11	0,17	0,098

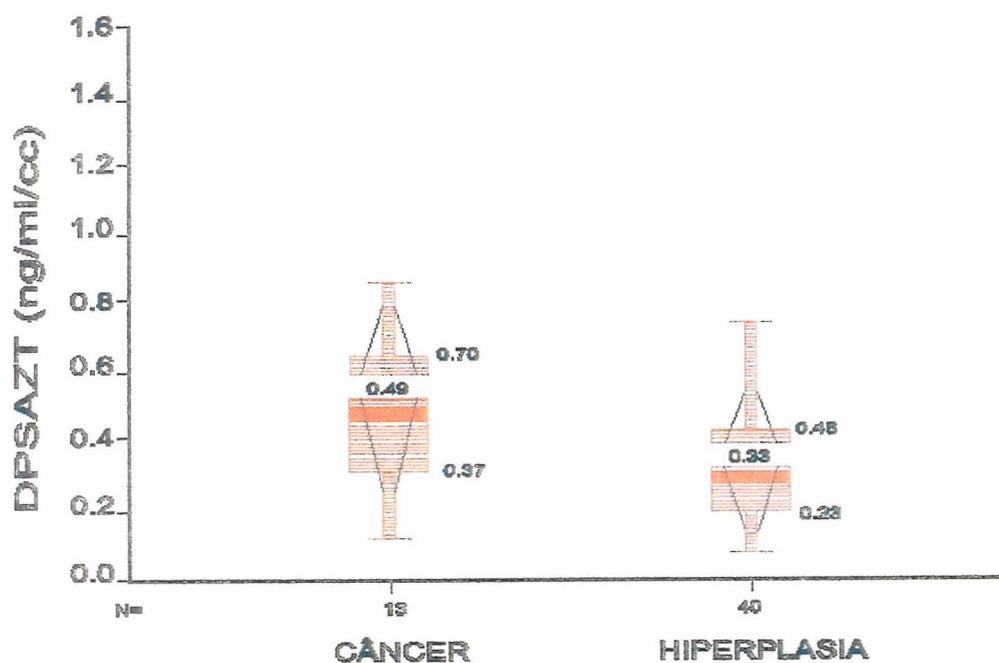


FIGURA 7 - Gráficos do tipo "Box Plot" demonstrando as distribuições das médias e medianas, em limites de percentis, da DPSAZT em ambos os sub-grupos do grupo TR negativo

5.5 SENSIBILIDADE , ESPECIFICIDADE , VALOR PREDITIVO POSITIVO, VALOR PREDITIVO NEGATIVO E ACURÁCIA DO PSA E DE CADA PARÂ-METRO DO PSA NO GRUPO GERAL

As medidas de desempenho do PSA sérico como teste diagnóstico no grupo geral estão demonstradas na Tabela 5. As medidas de desempenho estatístico da densidade do PSA no grupo geral são ilustradas pela Tabela 6. As medidas de desempenho da relação PSALivre/Total no grupo geral são apresentadas na Tabela 7. Por fim , as medidas de desempenho da densidade do PSA da zona de transição no grupo geral são expostas pela Tabela 8.

TABELA 5
Medidas de desempenho do PSA total no grupo Geral

	valor de corte	esp	1-e	sens1	a	b	c	d	vp+	vp-	acurácia
1	0	0	99,9	100	17	51	0	0	25,00%	0,00%	25,00%
2	4,5	21,6	78,3	76,5	13	40	4	11	24,53%	73,33%	35,29%
3	5	35,3	64,6	70,6	12	33	5	18	26,67%	78,26%	44,12%
4	5,5	45,1	54,8	53	9	28	8	23	24,32%	74,19%	47,06%
5	6	58,8	41,1	41,2	7	21	10	30	25,00%	75,00%	54,41%
6	6,5	62,7	37,2	23,6	4	19	13	32	17,39%	71,11%	52,94%
7	7	72,5	27,4	17,7	3	14	14	37	17,65%	72,55%	58,82%
8	7,5	76,4	23,5	11,8	2	12	15	39	14,29%	72,22%	60,29%
9	8	80,3	19,6	0	0	10	17	41	0,00%	70,69%	60,29%
10	8,5	84,2	15,7	0	0	8	17	43	0,00%	71,67%	63,24%
11	9	86,2	13,7	0	0	7	17	44	0,00%	72,13%	64,71%
12	9,5	90,1	9,8	0	0	5	17	46	0,00%	73,02%	67,65%

TABELA 6
Medidas de desempenho da densidade do PSA no grupo Geral

	valor de corte	espec	1-e	sens1	a	b	c	d	vp+	vp-	acurácia
1	0,1	17,6	100	100	17	51	0	0	25,00%	0,00%	25,00%
2	0,15	45,1	82,4	94,1	16	42	1	9	27,59%	90,00%	36,76%
3	0,2	66,7	54,9	70,6	12	28	5	23	30,00%	82,14%	51,47%
4	0,25	84,3	33,3	41,2	7	17	10	34	29,17%	77,27%	60,29%
5	0,3	88,2	15,7	17,7	3	8	14	43	27,27%	75,44%	67,65%
6	0,35	94,1	11,8	11,8	2	6	15	45	25,00%	75,00%	69,12%
7	0,4	100	5,9	5,9	1	3	16	48	25,00%	75,00%	72,06%

TABELA 7
Medidas de desempenho da relação PSA livre/total no grupo Geral

	valor de corte	esp	1-e	sens1	a	b	c	d	vp+	vp-	acurácia
1	0	0	100,1	100	12	32	0	0	27,27%	0,00%	27,27%
2	0,1	37,5	62,6	75	9	20	3	12	31,03%	80,00%	47,73%
3	0,13	59,4	40,7	50	6	13	6	19	31,58%	76,00%	56,82%
4	0,15	78,2	21,9	50	6	7	6	25	46,15%	80,65%	70,45%
5	0,18	87,6	12,5	33,3	4	4	8	28	50,00%	77,78%	72,73%
6	0,2	90,7	9,4	16,6	2	3	10	29	40,00%	74,36%	70,45%
7	0,25	97	3,1	8,3	1	1	11	31	50,00%	73,81%	72,73%
8	0	0	0	0	1	1	11	31	50,00%	73,81%	72,73%

TABELA 8
Medidas de desempenho da densidade do PSA na zona de transição no grupo Geral

	valor de										
	corte	espec	1-e	sens1	a	b	c	d	vp+	vp-	acurácia
1	0,00	0,00	100,10	100,00	17	51	0	0	25,00%	0,00%	25,00%
2	0,10	2,00	98,10	100,00	17	50	0	1	25,37%	100,00%	26,47%
3	0,15	11,80	88,30	94,30	16	45	1	6	26,23%	85,71%	32,35%
4	0,20	23,60	76,50	94,30	16	39	1	12	29,09%	92,31%	41,18%
5	0,25	29,50	70,60	94,30	16	36	1	15	30,77%	93,75%	45,59%
6	0,30	49,10	51,00	88,40	15	26	2	25	36,59%	92,59%	58,82%
7	0,35	56,90	43,20	82,50	14	22	3	29	38,89%	90,63%	63,24%
8	0,40	62,80	37,30	70,70	12	19	5	32	38,71%	86,49%	64,71%
9	0,45	68,70	31,40	64,80	11	16	6	35	40,74%	85,37%	67,65%
10	0,50	76,50	23,60	58,90	10	12	7	39	45,45%	84,78%	72,06%
11	0,55	76,50	23,60	58,90	10	12	7	39	45,45%	84,78%	72,06%
12	0,60	82,40	17,70	58,90	10	9	7	42	52,63%	85,71%	76,47%
13	0,70	88,30	11,80	47,10	8	6	9	45	57,14%	83,33%	77,94%
14	0,80	88,30	11,80	35,30	6	6	11	45	50,00%	80,36%	75,00%

5.6 SENSIBILIDADE , ESPECIFICIDADE , VALOR PREDITIVO POSITIVO , VALOR PREDITIVO NEGATIVO E ACURÁCIA DO PSA E DE CADA PARÂ-METRO DO PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NÃO SUGESTIVO DE MALIGNIDADE

As medidas de desempenho do PSA sérico como teste diagnóstico no grupo com toque retal sugestivo de malignidade estão demonstradas na Tabela 9. As

medidas de desempenho estatístico da densidade do PSA no grupo com toque retal não sugestivo de malignidade são ilustradas pela Tabela 10. As medidas de desempenho da relação PSALivre/Total no grupo com toque retal não sugestivo de malignidade são apresentadas na Tabela 11. Por fim, as medidas de desempenho da densidade do PSA da zona de transição no grupo com toque retal não sugestivo de malignidade são expostas pela Tabela 12.

TABELA 9
Medidas de desempenho do PSA total no grupo com TR negativo

	valor de											
	corte	espec	1-e	sens1	a	b	c	d	vp+	vp-	acurácia	
1	0,0	0,0	100,0	100,0	13	40	0	0	24,53%	0,00%	24,53%	
2	4,5	22,5	77,5	76,9	10	31	3	9	24,39%	75,00%	35,85%	
3	5,0	37,5	62,5	69,2	9	25	4	15	26,47%	78,95%	45,28%	
4	5,5	45,0	55,0	46,2	6	22	7	18	21,43%	72,00%	45,28%	
5	6,0	60,0	40,0	38,5	5	16	8	24	23,81%	75,00%	54,72%	
6	6,5	62,5	37,5	15,4	2	15	11	25	11,76%	69,44%	50,94%	
7	7,0	72,5	27,5	15,4	2	11	11	29	15,38%	72,50%	58,49%	
8	7,5	75,0	25,0	15,4	2	10	11	30	16,67%	73,17%	60,38%	
9	8,0	77,5	22,5	0,0	0	9	13	31	0,00%	70,45%	58,49%	
10	8,5	82,5	17,5	0,0	0	7	13	33	0,00%	71,74%	62,26%	
11	9,0	85,0	15,0	0,0	0	6	13	34	0,00%	72,34%	64,15%	
12	9,5	90,0	10,0	0,0	0	4	13	36	0,00%	73,47%	67,92%	
13	10	100,0	0,0	0,0	0	0	13	40	0	0	0	

TABELA 10
Medidas de desempenho da densidade do PSA no grupo com TR negativo

	valor de corte	espec	1-e	sens1	a	b	c	d	vp+	vp-	acurácia
1	0,1	17,50	82,5	92,3	12	33	1	7	26,67%	87,50%	35,85%
2	0,15	42,50	57,5	61,5	8	23	5	17	25,81%	77,27%	47,17%
3	0,2	67,50	32,5	38,5	5	13	8	27	27,78%	77,14%	60,38%
4	0,25	90,00	10,0	15,4	2	4	11	36	33,33%	76,60%	71,70%
5	0,3	95,00	5,0	7,7	1	2	12	38	33,33%	76,00%	73,58%
6	0,35	97,50	2,5	0,0	0	1	13	39	0,00%	75,00%	73,58%
7	0,4	100,00	0,0	0,0	0	0	13	40	0,00%	75,47%	75,47%

TABELA 11
Medidas de desempenho da relação PSAL/T no grupo com TR negativo

	valor de corte	esp	1-e	sens1	a	b	c	d	vp+	vp-	acurácia
1	0,00	0,0	100,0	100,0	8	25	0	0	24,2%	0,0%	24,2%
2	0,10	36,0	64,0	87,5	7	16	1	9	30,4%	90,0%	48,5%
3	0,13	56,0	44,0	62,5	5	11	3	14	31,3%	82,4%	57,6%
4	0,15	72,0	28,0	62,5	5	7	3	18	41,7%	85,7%	69,7%
5	0,18	84,0	16,0	37,5	3	4	5	21	42,9%	80,8%	72,7%
6	0,20	88,0	12,0	12,5	1	3	7	22	25,0%	75,9%	69,7%
7	0,23	88,0	12,0	12,5	1	3	7	22	25,0%	75,9%	69,7%
8	0,25	96,0	4,0	0,0	0	1	8	24	0,0%	75,0%	72,7%

TABELA 12
Medidas de desempenho da densidade do PSA da Zona de Transição no grupo com TR negativo

	valor de corte	espec	1-e	sens1	a	b	c	d	vp+	vp-	acurácia
1	0,00	0,0	100,0	100,0	13	40	0	0	24,53%	0,00%	24,53%
2	0,10	2,5	97,5	100,0	13	39	0	1	25,00%	100,00%	26,42%
3	0,15	12,5	87,5	92,3	12	35	1	5	25,53%	83,33%	32,08%
4	0,20	20,0	80,0	92,3	12	32	1	8	27,27%	88,89%	37,74%
5	0,25	27,5	72,5	92,3	12	29	1	11	29,27%	91,67%	43,40%
6	0,30	47,5	52,5	84,6	11	21	2	19	34,38%	90,48%	56,60%
7	0,35	55,0	45,0	76,9	10	18	3	22	35,71%	88,00%	60,38%
8	0,40	62,5	37,5	61,5	8	15	5	25	34,78%	83,33%	62,26%
9	0,45	70,0	30,0	53,8	7	12	6	28	36,84%	82,35%	66,04%
10	0,50	70,0	30,0	53,8	7	12	6	28	36,84%	82,35%	66,04%
11	0,55	80,0	20,0	46,2	6	8	7	32	42,86%	82,05%	71,70%
12	0,60	85,0	15,0	46,2	6	6	7	34	50,00%	82,93%	75,47%
13	0,70	92,5	7,5	30,8	4	3	9	37	57,14%	80,43%	77,36%
14	0,80	92,5	7,5	23,1	3	3	10	37	50,00%	78,72%	75,47%

5.7 CURVAS RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS (ROC) DO PSA SÉRICO E DE CADA PARÂMETRO DE PSA NO GRUPO GERAL

A curva ROC (ROC) do PSA sérico no grupo geral , bem como a respectiva área sob a curva (*Area Under the Curve – AUC*) , significância comparada (SigC) e melhor valor de ponto de corte (MVC) , são apresentadas pela Figura 8 . A ROC da densidade do PSA no grupo geral , sua AUC , sua SigC e seu MVC são ilustradas pela Figura 9 . A ROC da relação PSALivre/Total no grupo geral , sua AUC , sua SigC e seu MVC são demonstrados pela Figura 10

. A ROC da densidade do PSA da zona de transição no grupo geral , sua AUC , sua SigC e seu MVC são determinados na Figura 11. O comparativo dos gráficos está na Figura 12. Já as medidas de desempenho obtidas a partir dos resultados das curvas ROC foram descritas e analisadas na Tabela 13.

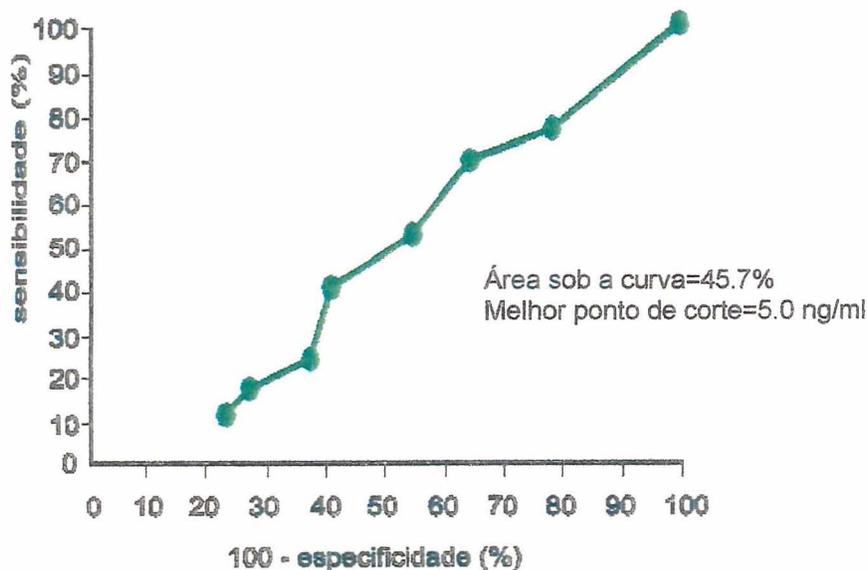


FIGURA 8 - Gráfico da curva ROC do PSA no grupo Geral

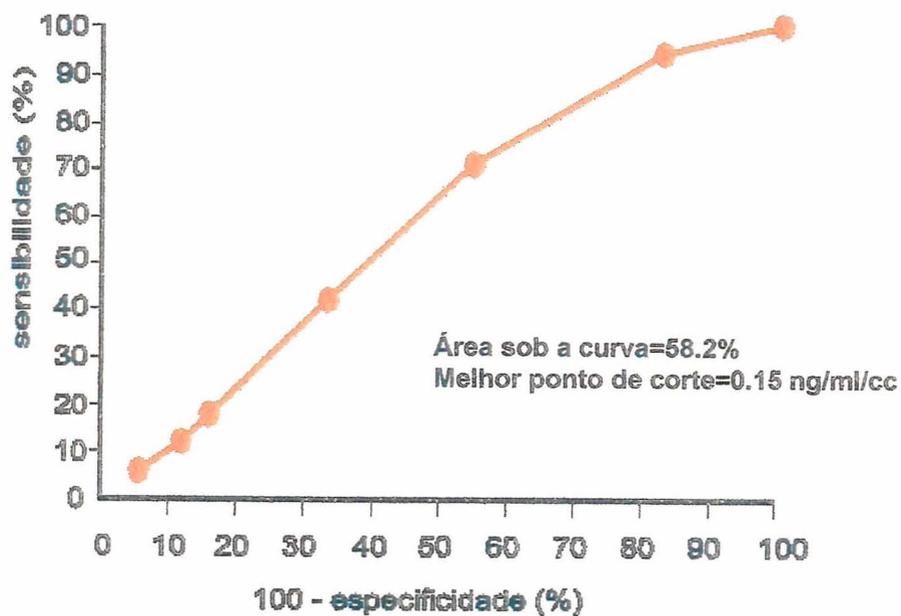


FIGURA 9 - Gráfico da curva ROC da DPSA no grupo Geral

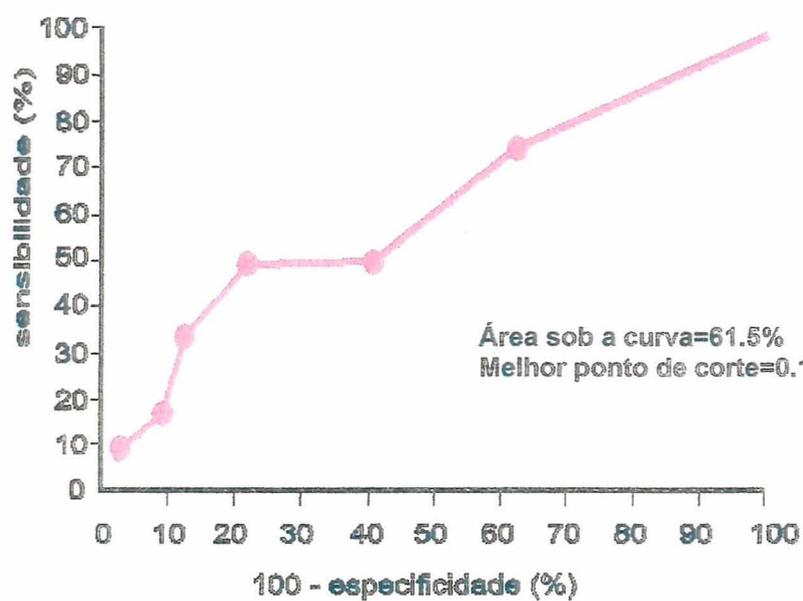


FIGURA 10 - Gráfico da curva ROC do PSAL/T no grupo Geral

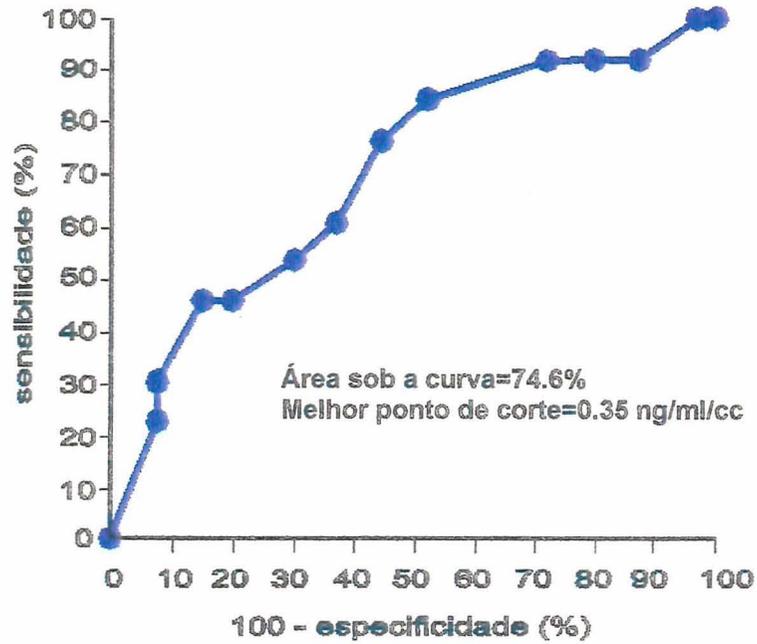


FIGURA 11 - Gráfico da curva ROC da DPSAZT no grupo Geral

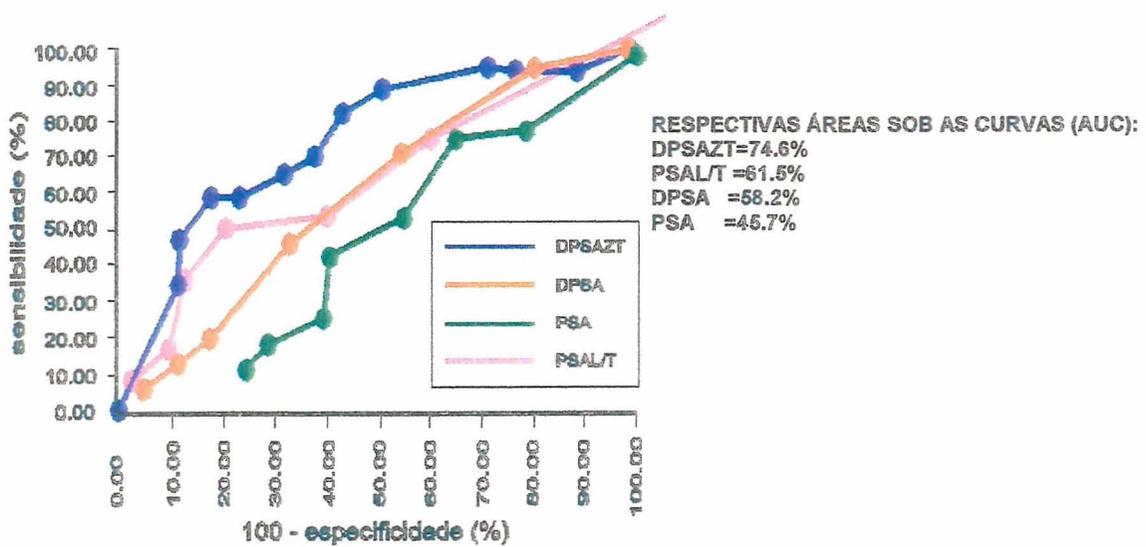


FIGURA 12 - Comparativo dos gráficos das curvas ROC no grupo Geral

TABELA 13
Descritiva e analítica dos resultados das medidas de desempenho no grupo Geral

Categorias Variáveis	Total (n = 68)			
	PSA	DPSA	PSAL/T	DPSAZT
Medidas de desempenho				
Significância na AUC	0,71	0,13	0,12	0,001
Áreas sob a curva	45,7	58,2	61,5	74,6
Meio ponto de corte	5	0,15	0,15	0,35
Sensibilidade	70,6	94,1	50	82,5
Especificidade	35,3	45,1	78,2	56,9
Valor preditivo positivo	26,6	27,5	46,1	38,8
Valor preditivo negativo	78,2	90	80,6	90,6
Acúrcia	44,1	36,7	70,4	63,2

5.8 CURVAS RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS (ROC) DO PSA SÉRICO E DE CADA PARÂMETRO DE PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO

A curva ROC (ROC) do PSA sérico no grupo com TR negativo , bem como a respectiva AUC , SigC e MVC , são apresentadas pela Figura 13 . A ROC da DPSA no grupo com TR negativo , sua AUC , sua SigC e seu MVC são ilustradas pela Figura 14 . A ROC da relação PSAL/T no grupo com TR negativo , sua AUC , sua SigC e seu MVC são demonstrados pela Figura 15 . A ROC da DPSAZT no grupo com TR negativo , sua AUC , sua SigC e seu MVC são determinados na Figura 16. O comparativo dos gráficos está na Figura 17. Já

as medidas de desempenho obtidas a partir dos resultados das curvas ROC foram descritas e analisadas na Tabela 14.

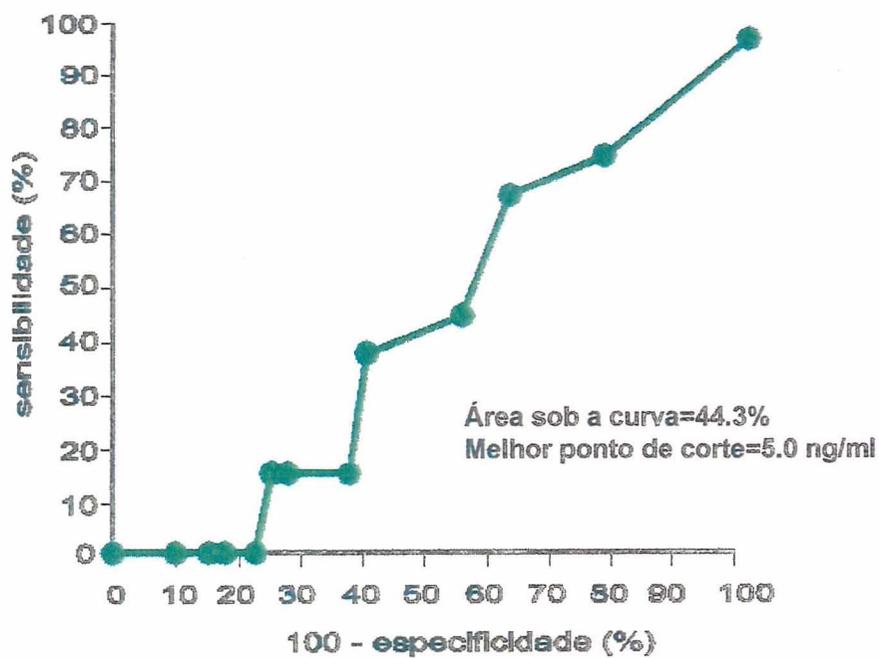


FIGURA 13 - Gráfico da curva ROC do PSA no grupo TR negativo

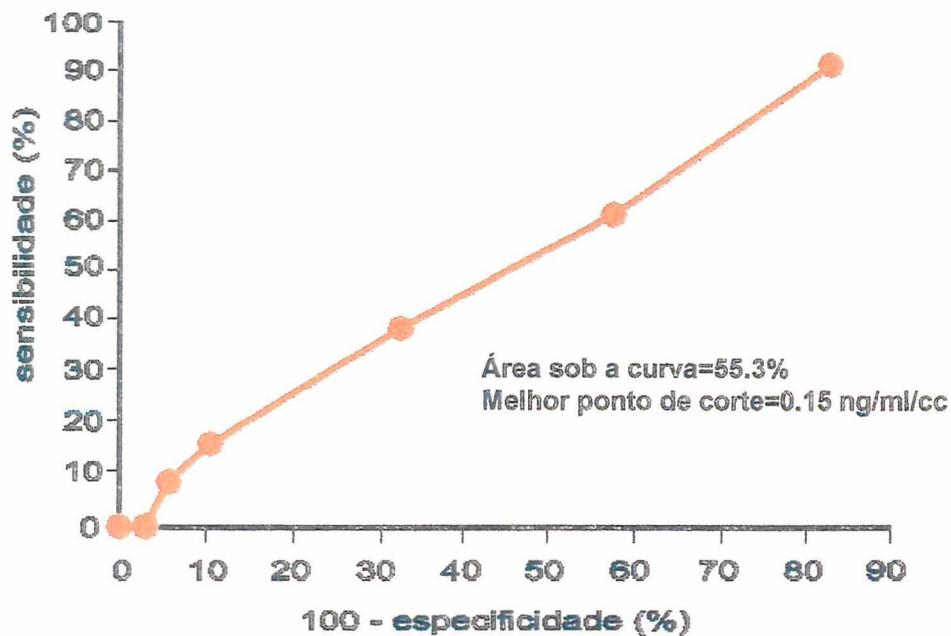


FIGURA 14 - Gráfico da curva ROC da DPSA no grupo TR negativo

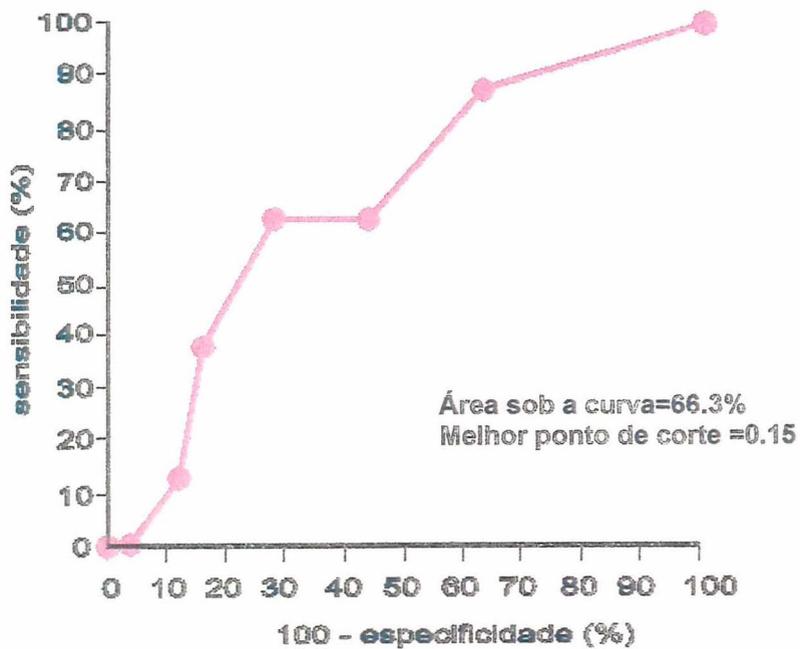


FIGURA 15 - Gráfico da curva ROC do PSAL/T no grupo TR negativo

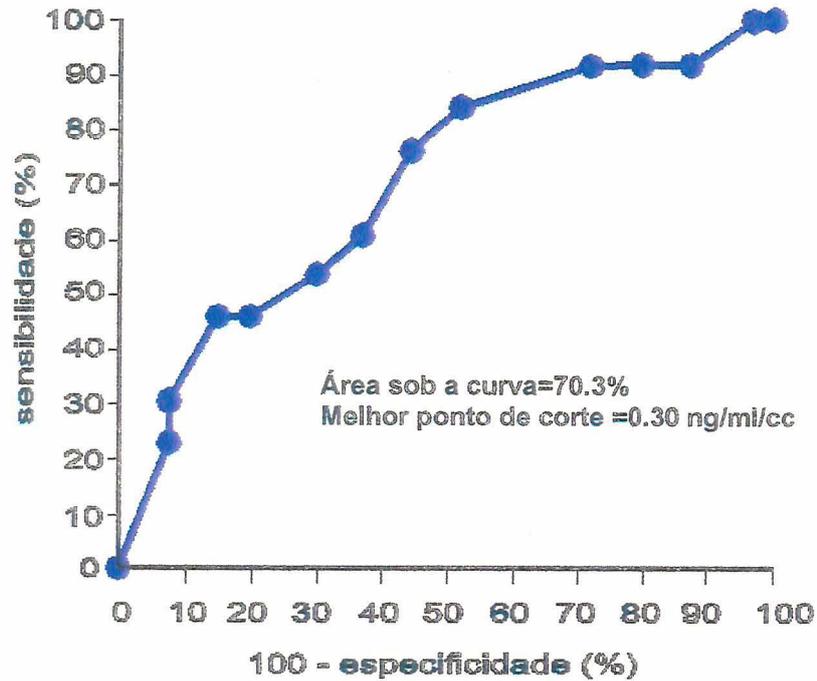


FIGURA 16 - Gráfico da curva ROC da DPSAZT no grupo TR negativo

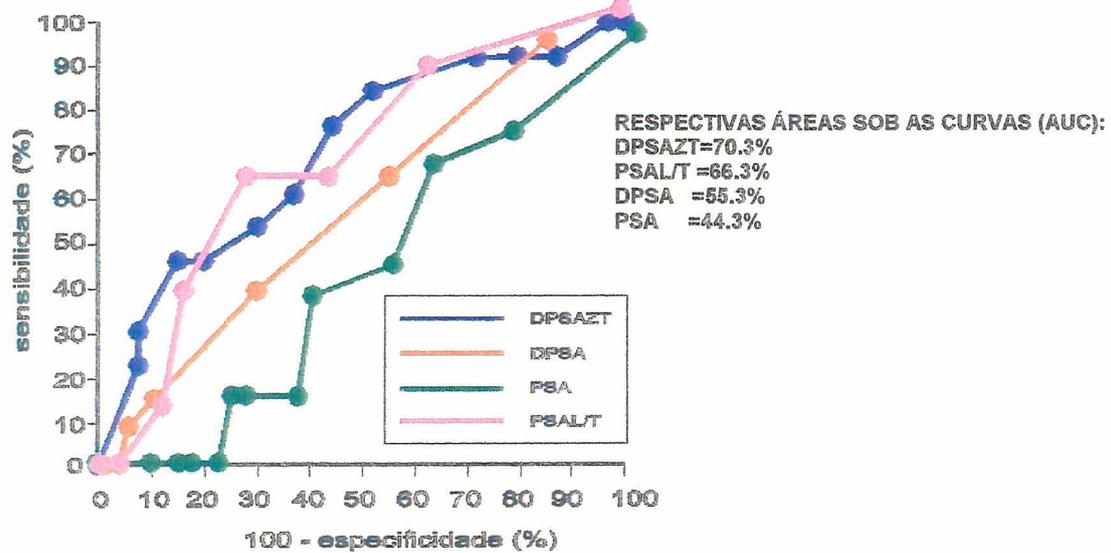


FIGURA 17 - Comparativo dos gráficos das curvas ROC no grupo TR negativo

TABELA 14
Descritiva e analítica dos resultados das medidas de
desempenho no grupo TR negativo

Categorias Variáveis	TR Negativo (n = 53)			
	PSA	DPSA	PSAL/T	DPSAZT
Medidas de desempenho				
Significância na AUC	0,75	0,28	0,06	0,008
Áreas sob a curva	44,3	55,3	66,3	70,3
Melhor ponto de corte	5	0,15	0,15	0,35
Sensibilidade	69,2	61,5	62,5	76,9
Especificidade	37,5	42,5	72	55
Valor preditivo positivo	26,5	25,8	41,7	35,7
Valor preditivo negativo	78,9	77,2	85,7	88
Acurácia	45,2	47,1	69,7	60,3

5.9 VALOR DO PONTO DE CORTE DA DENSIDADE DO PSA DA ZONA DE TRANSIÇÃO NO GRUPO GERAL

Além da determinação do melhor valor do ponto de corte da densidade do PSA da zona de transição no grupo geral indicado pelo próprio cálculo da curva ROC , foi obtido um valor indicado pelo percentil 25 do gráfico da Figura 18 e um outro sugerido pela análise das medidas de desempenho do MVC da curva ROC da DPSAZT , como demonstrado pela Figura 19 .

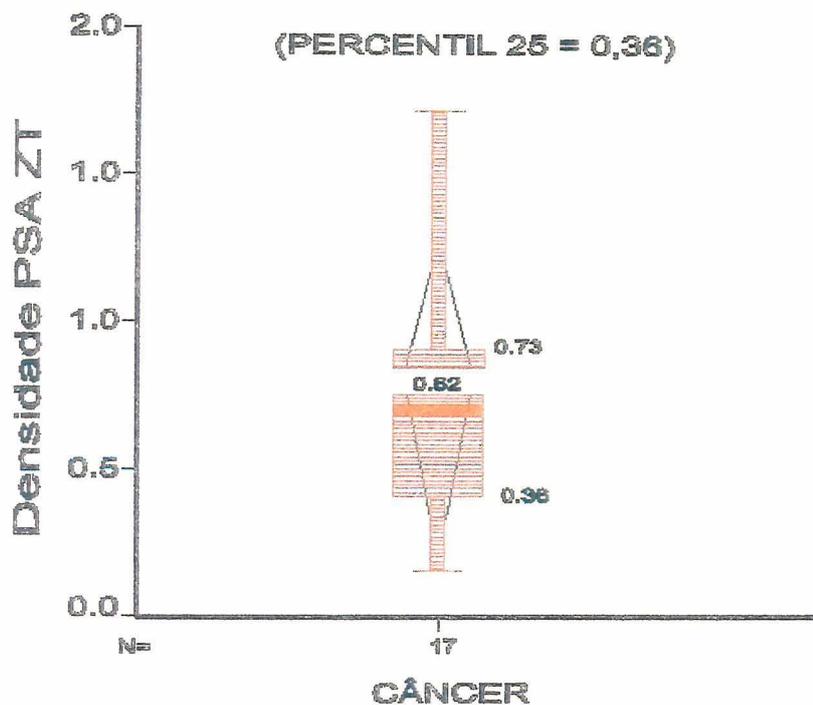


FIGURA 18 - Gráfico do tipo "Box Plot" demonstrando o valor do percentil 25 da DPSAZT no sub-grupo câncer do grupo Geral

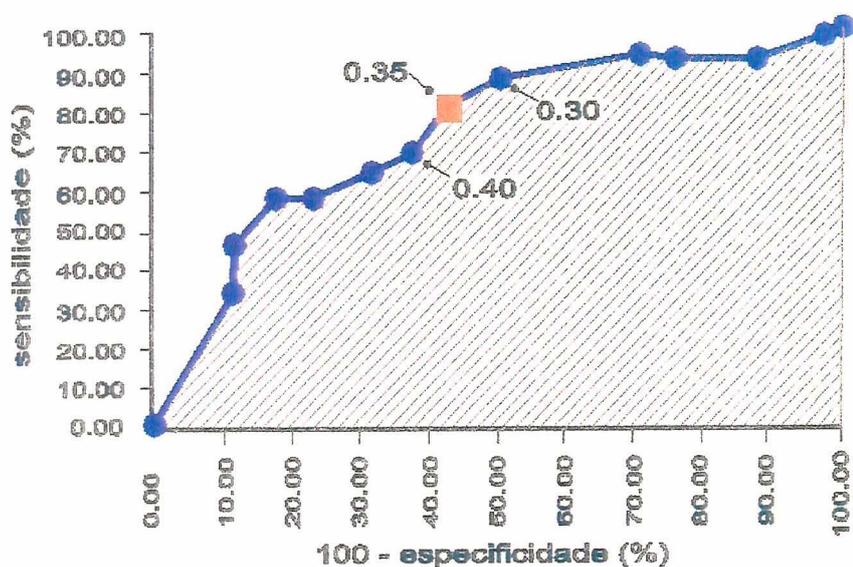


FIGURA 19 - Gráfico da curva ROC da DPSAZT no grupo Geral com delimitação do melhor ponto de corte e AUC

5.10 VALOR DO PONTO DE CORTE DA DENSIDADE DO PSA DA ZONADE TRANSIÇÃO NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO

Além da determinação do melhor valor do ponto de corte da densidade do PSA da zona de transição no grupo com toque retal não sugestivo de malignidade indicado pelo próprio cálculo da curva ROC , foi obtido um valor indicado pelo percentil 25 do gráfico da Figura 20(Box Plot) e um outro sugerido pela análise das medidas de desempenho do MVC da curva ROC da DPSAZT como apresentado pela Figura 21.

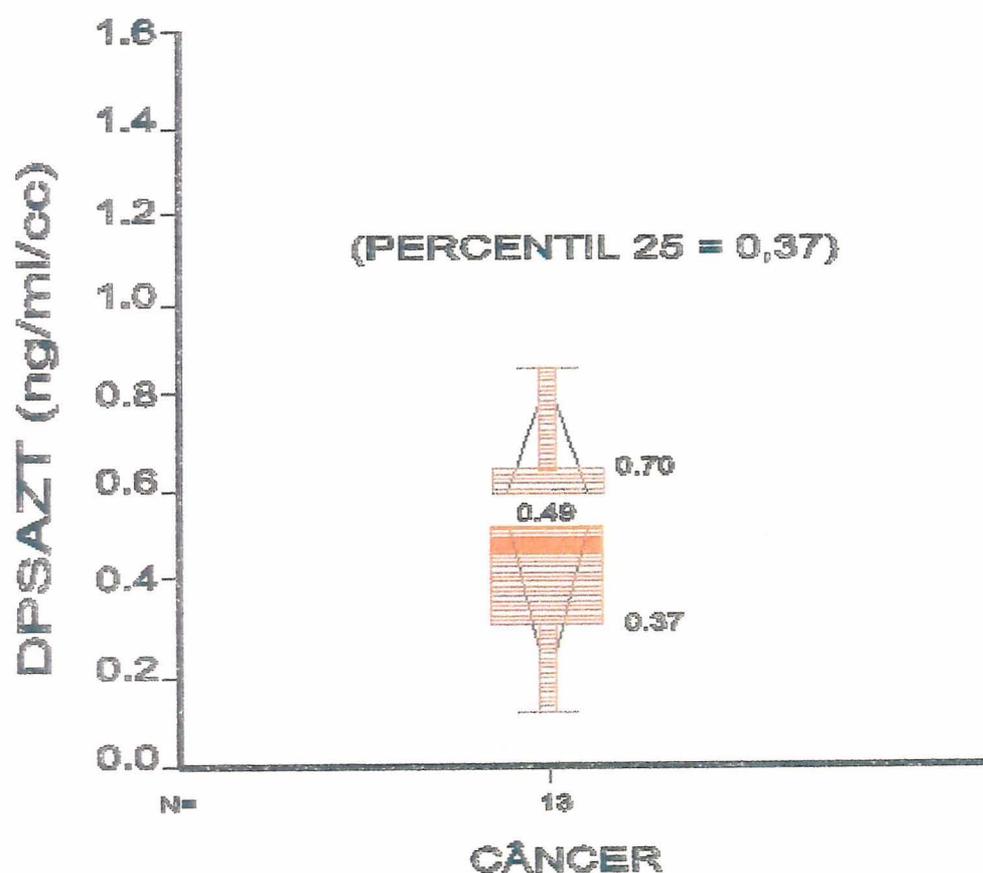


FIGURA 20 - Gráfico do tipo "Box Plot" demonstrando o valor do percentil 25 da DPSAZT no sub-grupo câncer do grupo TR negativo

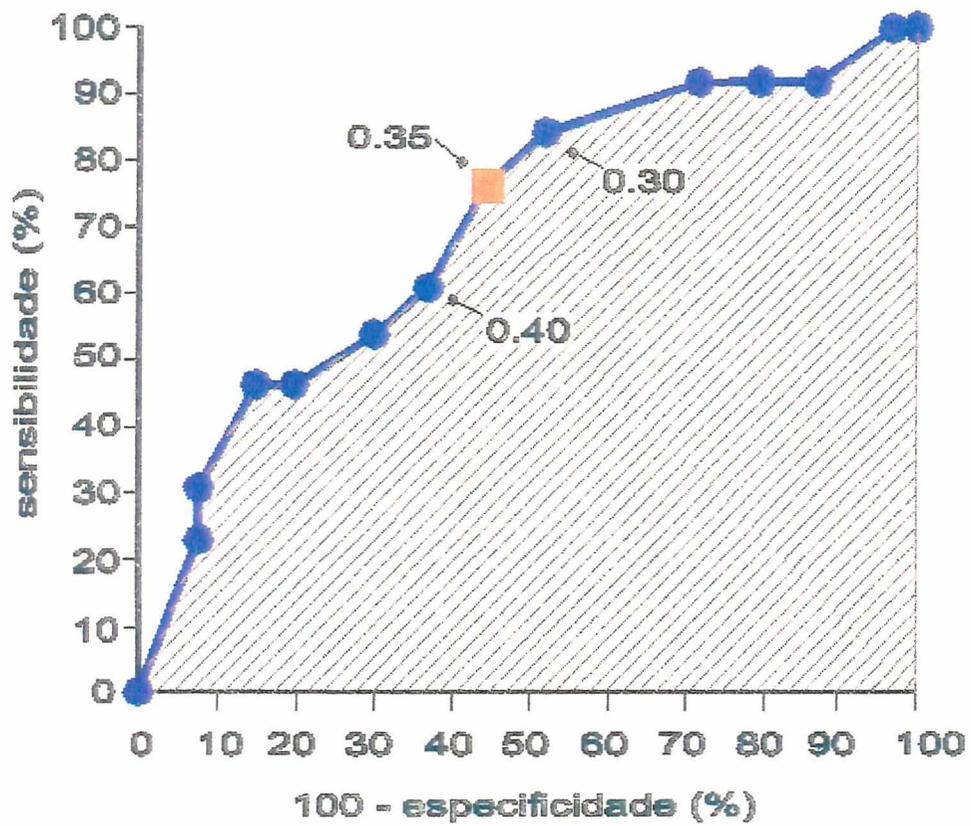


FIGURA 21 - Gráfico da curva ROC da DPSAZT no grupo TR negativo com delimitação do melhor ponto de corte e AUC

5.11 ANÁLISE DE SIGNIFICÂNCIA

As análises das diferentes áreas sob as curvas , nos grupos geral e TR negativo são demonstradas respectivamente , pelas Tabelas 15 e 16. Já a avaliação dos resultados obtidos da aplicação do modelo de análise por regressão logística múltipla , considerando os valores obtidos nos melhores pontos de corte das curvas ROC , é exposta na Tabela 17. A mesma análise , mas utilizando os pontos de corte de maior especificidade das curvas ROC , tem seus dados explicitados na Tabela 18.

TABELA 15
Análise das diferentes áreas sob as curvas no grupo Geral

	DPSAZT				R -	R +	R	MÉDIAS			
	AUC	SE AUC	AUC	SE AUC				AUC	TABELA	Z	p
PSA	74,6	6,9	45,7	7,51	0,3614	0,3732	0,3673	60,15	0,33	3,459	0,001
DPSA	74,6	6,9	58,2	7,55	0,8065	0,783	0,795	66,4	0,77	3,321	0,001
PSAL/T	74,6	6,9	61,5	10,04	-0,589	0,376	-0,107	68,05	0,09	1,124	0,261

SE AUC = erro padrão da área sob a curva

R = coeficientes

TABELA 16
Análise das diferentes áreas sob as curvas no grupo TR negativo

	DPSAZT				R -	R +	R	MÉDIAS			
	AUC	SE AUC	AUC	SE AUC				AUC	TABELA	Z	p
PSA	70,3	8,43	44,3	8,39	0,3355	0,2701	0,3028	57,3	0,27	2,559	0,01
DPSA	70,3	8,43	55,3	9,08	0,7286	0,659	0,694	62,8	0,67	2,102	0,036
PSAL/T	70,3	8,43	66,3	10,86	-0,5878	0,091	-0,249	68,3	0,22	0,328	0,743

SE AUC = erro padrão da área sob a curva

R = coeficientes

TABELA 17
Análise Multivariada por Regressão Logística considerando o melhor ponto de corte

Variable	Estimativa	EP	Wald	Sig	OR	Lim Inf OR	Lim Sup OR
DPSAZT	2,2055	1,0283	4,6	0,032	9,0747	1,209	68,099
PSAL/T	2,0084	0,9118	4,8511	0,0276	7,4511	1,248	44,502

EP = Erro Padrão

Wald = p do teste utilizado

Sig = Valor do p

OR = Odds Ratio

TABELA 18
Análise Multivariada por Regressão Logística considerando sensibilidade de 90-95%

Variable	Estimativa	EP	Wald	Sig	OR	Lim Inf OR	Lim Sup OR
DPSAZT	2,6188	0,9491	7,6125	0,0058	13,719	2,135	88,150
PSAL/T	1,8457	1,0169	3,2943	0,0695	6,3323	0,863	46,471

EP = Erro Padrão

Wald = p do teste utilizado

Sig = Valor do p

OR = Odds Ratio

6 DISCUSSÃO

6.1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES

6.1.1 Distribuição dos pacientes de acordo com o anátomo-patológico

No total de 68 pacientes (grupo geral) avaliados , 17(25%) foram diagnosticados como portadores de câncer da próstata e em 51(75%) foi encontrada a hiperplasia benigna da próstata. Estes percentuais se mantiveram praticamente os mesmos no , assim denominado , grupo TR negativo onde , de 53 pacientes , 13 (24,5%) tinham CaP (Figura 1) . Os resultados dessa distribuição encontrada se aproximam daqueles verificados por outros autores em estudos similares , onde o percentual de CaP variou de 13,7 a 23,8% (16,31). No estudo de Horninger e cols. (108) , avaliando 21.079 voluntários na região do Tyrol , Áustria , encontraram 1.618 pacientes com níveis séricos de PSA elevados (8%) sendo que destes quase a metade , 778 (48%) , foi submetida à USTR com biópsias . Deste último total , 197 (25,3%) pacientes tiveram o diagnóstico de CaP. Um estudo mais recente , de Akduman e cols. (100) , seguindo 105 pacientes , obteve 25 diagnósticos de CaP (23,8%) . Já no estudo de Moon e cols. (97) , publicado um ano antes , com 67 pacientes avaliados, observou 22 casos de CaP (32,8%). Resultado este que foi próximo daquele encontrado por Lin e cols. (103) na análise de 917 pacientes : 30% de CaP. Ainda assim , Anastasi e cols. (109), pesquisando 104 pacientes com PSA intermediário,

chegaram ao diagnóstico de CaP em apenas 16 deles (15,4%) . Obviamente , o nosso grupo total avaliado representou uma parcela daqueles indivíduos que , ao comparecerem ao rastreamento (720 pacientes) , foram considerados suspeitos da presença de CaP (um total de 159 pacientes) . Este montante não foi globalmente analisado pelos mais diversos motivos , entre eles : a perda do seguimento em alguma das etapas listadas no item 4.6 (Procedimentos Específicos) ou a própria recusa do paciente em realizar a complementação da investigação (violação de protocolo prevista no termo de consentimento livre e esclarecido) .

6.1..2 Associação entre toque retal e anátomo-patológico

Do total , observou-se alteração sugestiva de neoplasia maligna no toque retal de 15 pacientes (22,1 %) onde , em apenas 4 (26,7 %) foi confirmada a presença de CaP. Também em 13 (24,5 %) dos pacientes com toque retal considerado normal (não suspeito) fora encontrada posteriormente histologia compatível com malignidade (Figura 2). O índice de suspeição encontrado é próximo aos previamente relatados (20-30%) neste tipo de estudo (31,41,45,98).

6.1.3 Sensibilidade , especificidade , valores preditivos positivo e negativo do toque retal como teste diagnóstico

Estes achados indicam , neste grupo estudado , a baixa sensibilidade (23 %) do toque retal como método de diagnóstico precoce do CaP , a despeito de

sua boa especificidade (78 %) e baixos valores preditivos positivo (29 %) e negativo (24 %) . Nesta pequena série , a acurácia chegou a 64% (Figura 2). Os únicos resultados que se situaram dentro da faixa observada na literatura foram aqueles referentes aos valores preditivos (22 a 40%) e à especificidade (55 a 98%)(16,20,41,45,46). Já a sensibilidade foi inferior àquela observada na literatura (45,46,89). Isto muito provavelmente se deve ao número reduzido de pacientes avaliados em comparação às outras séries. De qualquer forma , o toque retal ainda é considerado exame padrão para rastreamento de CaP pois , apesar de ser pouco sensível , ele tem uma boa especificidade (43) .

6.2 RELAÇÕES ENTRE VOLUME PROSTÁTICO TOTAL , VOLUME DA ZONA DE TRANSIÇÃO DA PRÓSTATA E PSA

6.2.1 Relação entre volume prostático total e volume da zona de transição

A análise bivariada das correlações entre volume prostático total e volume da zona de transição utilizando o gráfico de dispersão (“scatterplot”) demonstrou uma reta de regressão com indicação , demonstrada pelos pontos do gráfico , sugestiva de forte correlação (Figura 3) entre as mesmas ($r = 0,825$ no total , com $P = 0,0001$). Já o coeficiente de correlação entre volume prostático total e da zona de transição no sub-grupo benigno apresentou seu maior índice ($r = 0,868$, $P = 0,0001$) , como demonstrado nos trabalhos que estudaram estas correlações (31,90,91) , sendo que no sub-grupo câncer o índice de correlação foi sensivelmente mais baixo ($r = 0,612$, $P = 0,009$) , contrastando com os

resultados destes mesmos trabalhos (31,90). Este já poderia ser um indicativo gráfico de sugestão da melhor aplicabilidade do método em avaliação neste trabalho : a determinação da probabilidade da não-doença (sub-grupo benigno, a melhor correlação) ou seja , seu valor preditivo negativo a partir de determinado valor do ponto de corte .

6.2.2 Relação entre PSA e volume prostático total

Seguindo a mesma técnica bivariada , a análise das correlações entre PSA e os demais volumes , não comprovou praticamente correlação alguma , com o coeficiente de correlação sendo muito baixo no cruzamento de PSA com volume total ($r = 0,05$; para um $P = 0,664$) (Figura 4). Resultado este , similar ao demonstrado por alguns trabalhos da literatura (31,90,91). Maeda e cols. encontraram , usando este tipo de análise , um coeficiente (r) de 0,207 ($P=0,05$) .

Já Hammerer e cols. (83), utilizando análise de regressão univariada , obtiveram novamente coeficientes de correlação mais baixos tanto na correlação de PSA com zona periférica ($r=0,546$) quanto na de PSA com zona central ($r=0,368$). Sakamoto e cols. (94) confirmou esta baixa correlação quando observou um coeficiente (r) de 0,25 ($P=0,29$) .

6.2.3 Relação entre PSA e volume da zona de transição

Também não houve praticamente correlação alguma, com coeficiente de correlação muito baixo, no cruzamento de PSA com o volume da zona de transição ($r = 0,01$; para um $P = 0,928$). Este resultado também foi similar àquele observado por alguns estudos (31,90). Comparando com este resultado, observamos que Maeda e cols. (31) encontraram um coeficiente (r) de 0,235 com um $P = 0,05$. Por outro lado, Hammerer e cols. (83), estudando a correlação entre PSA e os volumes individuais das zonas glandulares de 44 espécimes de prostatectomia radical, obteve um coeficiente de 0,934 a partir de uma análise de regressão univariada. Resultado este que foi confirmado pelo estudo de Sakamoto e cols. (94) que, a partir da análise de 23 pacientes com comprovada HBP, demonstraram um coeficiente de correlação (r) de 0,90 com $P = 0,01$. Estes últimos dois estudos simplesmente sugerem, fortemente, que a maioria do PSA que passa da próstata para o soro vem da zona de transição. Por outro lado, estudos como o de Djavan e cols. (90), comparando as medidas de 36 pacientes submetidos à prostatectomia radical com àquelas de 34 pacientes submetidos à adenomectomia, têm confirmado que as medidas da ZT são mais acuradas que àquelas da próstata total (91,96,99,101,102).

6.3 MÉDIA E MEDIANA DA IDADE , DO VOLUME PROSTÁTICO , DO PSA SÉRICO E DOS PARÂMETROS DE PSA NO GRUPO GERAL

6.3.1 Associação entre o anátomo-patológico e as médias da idade , dos volumes prostáticos , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo geral

Novamente considerando as medidas de tendência central , a média dos parâmetros de ambos os sub-grupos , câncer e doença benigna , considerando sua distribuição assimétrica , não revelou diferenças estatisticamente significativas nas seguintes variáveis : idade (P= 0,282) , PSA (P= 0,207) , volume total da glândula (P= 0,153) e densidade do PSA total (P= 0,534) . Por outro lado , considerando a presença ou não de CaP , respectivamente nas variáveis volume da zona de transição : 10,9 cc e 21,2 cc (P= 0,001) e densidade do PSA da zona de transição : 0,62 e 0,36 ng/ml/cc (P= 0,001) apresentaram médias que , nos dois sub-grupos , revelaram diferenças estatisticamente significativas. No total , a média de idade foi 61 anos , a média do PSA foi 6,1 ng./ml. , o volume total estimado atingiu a média de 38,3 cc. ; o volume da ZT atingiu em média 18,7 cc; a média da DPSA chegou a 0,18 ng/ml/cc enquanto a média da DPSAZT alcançou 0,48 ng/ml/ cc (Tabela 1). Apesar de , em valores absolutos , os nossos resultados serem próximos daqueles encontrados em certos estudos , estes também encontraram diferenças significativas entre os dois sub-grupos nas variáveis : volume total e densidade do PSA com médias de DPSA , por exemplo, variando de 0,09 a 0,34 ng/ml/cc (30,95,96). Zlotta e cols. (28) ,

analisando os dados de 88 pacientes com CaP comparativamente àqueles de 74 pacientes com HBP , observaram médias de DPSA de 0,22 no CaP contra 0,12 na HBP (0,19 contra 0,17 respectivamente na nossa casuística) enquanto para a DPSAZT as médias foram de 1,02 naqueles com CaP e de 0,21 nos com HBP (0,71 contra 0,40 respectivamente na nossa casuística). Em outro estudo, de Moon e cols. (97) , analisando os dados de 67 pacientes encontrou médias de DPSA nos pacientes com e sem CaP de 0,28 e 0,16 ng/ml/cc respectivamente, enquanto as médias do parâmetro DPSAZT respectivamente foram de 0,70 e 0,29 ng/ml/cc e do parâmetro PSAL/T de 0,10 e 0,15 . No estudo de Lin e cols. (103) , seguindo 477 pacientes com PSA intermediário , a análise de grupos multicêntricos demonstrou médias , em sub-grupos CaP e HBP respectivamente, que diferiram estatisticamente nas variáveis volumes (total :36 e 44 cc e ZT :10 e 14 cc) e densidades (total :0,17 e 0,13 ng/ml/cc e ZT :0,62 e 0,42 ng/ml/cc) em ambos os sub-grupos. Já no estudo de Kurita e cols. (110) , que avaliou 297 pacientes , podemos observar nos pacientes com e sem CaP , respectivamente , médias de volume prostático total de 37,0 cc e 43,8 cc ($p=0,09$); de volume da ZT de 14,9 cc e 26,4 cc ($p<0,001$) ; de PSA de 6,98 e 5,61 ng/ml ($p=0,001$) ; de DPSA de 0,23 e 0,16 ng/ml/cc ($p<0,001$) e de DPSAZT de 1,25 e 0,48 ng/ml/cc ($p<0,001$) . Na nossa casuística , surpreendentemente , encontramos valores maiores de PSAL/T no sub-grupo CaP (0,14) , enquanto no sub-grupo HBP esta razão foi de 0,11 em desacordo com o observado na literatura. Apesar de inexplicado , este achado não afetou os resultados das medidas de desempenho apresentadas por este teste diagnóstico na análise de nossa série , os quais foram comparáveis aos da literatura (28,30,31,84,).

6.3.2 Associação entre o anátomo-patológico e as medianas dos volumes prostáticos , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo geral

Com o objetivo de avaliar as possíveis diferenças destes parâmetros nestas medidas de tendência central , as medianas foram obtidas no grupo geral e nos sub-grupos de acordo com o anátomo-patológico . No grupo geral , encontramos as medianas de PSA : 5,6 ng/ml; volume total : 35,7 cc ; volume da zona de transição : 16,8 cc ; DPSA : 0,16 ng/ml/cc ; DPSAZT : 0,36 ng/ ml/cc e PSAL/T : 0,11 . Considerando a comparação da distribuição assimétrica dos dados obtidos para os sub-grupos com e sem neoplasia , avaliadas pelo teste U de Mann-Whitney e pelo teste W da soma dos postos de Wilcoxon , as únicas variáveis que diferiram estatisticamente entre aqueles sub-grupos respectivamente , na análise das medianas , foram o volume da zona de transição : 9,5 e 18,5 cc (P= 0,0002) e a DPSAZT : 0,70 e 0,31 ng/ml/cc (P= 0,0012) (Tabela 2). O estudo de Djavan e cols. (30) , analisando prospectivamente 559 pacientes em um estudo de rastreamento , encontrou medianas de 0,62 e 0,31 respectivamente para pacientes com CaP e HBP, enquanto em nossa amostra observamos valores similares : 0,70 e 0,31 respectivamente. A análise multicêntrica de Lin e cols. (103), estudando 477 pacientes , chegou a valores de 0,62 e 0,42 ng/ml/cc para medianas de DPSAZT em pacientes com e sem CaP. No estudo de Kurita e cols. (110) , em sua análise de 297 pacientes , as medianas para os sub-grupos com e sem CaP das seguintes variáveis foram de : 33,5 e 40,0 cc (p=0,09) para o volume prostático total ; 8,8 e 22,9 cc (p<0,001) para o volume da ZT ; 6,59 e 4,73 ng/ml (p<0,001) para o PSA sérico ; 0,19 e 0,14 ng/ml/cc (p<0,001) para a DPSA ; 0,65

e 0,24 ng/ml/cc ($p < 0,001$) para a DPSAZT. Os dados obtidos pelo estudo de Zlotta e cols. (29) , analisando comparativamente 104 pacientes com CaP localizado com 94 pacientes com doença extra-capsular, apresentaram medianas de 0,42 e 0,84 respectivamente, sugerindo uma aplicação adicional do método. Mesmo não dispondo de dados da literatura para comparação integral , em paralelo , os resultados significativos obtidos para o volume da ZT e para a DPSAZT sugerem que , para aqueles valores , existe potencial discriminativo entre doença benigna e câncer .

6.3.3 Relação entre as médias e medianas da densidade do PSA da zona de transição e o resultado do exame anátomo-patológico no grupo geral

Com os valores das médias e medianas da DPSAZT encontrados em pacientes com e sem câncer , que foram comparados por teste não-paramétrico do tipo Mann-Whitney , pôde-se construir um gráfico com “plotagem” de valores estabelecendo padrões de freqüência expressos por percentis . Este gráfico estabelece portanto a relação entre as medidas de tendência central e os dois sub-grupos em questão . Assim sendo , ele constitui um demonstrativo das próprias distribuições das médias e medianas , obtendo valores para as mesmas a partir da aplicação de dois ou mais testes estatísticos e sendo chamado na língua inglesa de “BoxPlot” . A mediana encontrada para CaP foi 0,62 ng/ml/cc e para HBP foi 0,28 ng/ml/cc , como demonstrado por estes gráficos de percentis do tipo “BoxPlot” . Este forneceu o valor de corte da DPSAZT , determinado pelo teste , de 0,36 ng/ ml/cc , correspondendo ao limite entre os valores situados

entre o percentil 25 para câncer (75 % dos casos de CaP estavam acima deste valor) e o percentil 75 para doença benigna (75 % dos casos de HBP estavam abaixo deste valor). Considerando os valores obtidos pela mesma análise , verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de DPSAZT dos dois sub-grupos (Figura 6) . Novamente , os valores obtidos foram similares àqueles fornecidos pela literatura , que raramente apresenta análise em “boxplot” , uma vez que poucos incluem a representação gráfica e muito menos o melhor valor do ponto de corte (MVC) . Djavan e cols. (30) apresentaram um dos poucos estudos que realizaram este tipo de análise, encontrando valores muito similares ao de nossa casuística como aqueles ilustrados em seus gráficos . Zlotta e cols. (29) utilizaram este mesmo tipo de análise gráfica para demonstrar as médias e medianas de DPSAZT observadas em pacientes com e sem CaP confinado ao órgão , respectivamente encontrando valores médios de 0,36 e 0,79 ng/ml/cc e valores medianos de 0,42 e 0,84 ng/ml/cc .

6.4 MÉDIA E MEDIANA DA IDADE , DO VOLUME PROSTÁTICO , DO PSA SÉRICO E DOS PARÂMETROS DE PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO

6.4.1 Associação entre o anátomo-patológico e as médias da idade , do volume prostático , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo com toque retal negativo

A média dos parâmetros de ambos os grupos , câncer e doença benigna , considerando sua distribuição assimétrica , não revelou diferenças estatisticamente significativas nas seguintes variáveis : idade ($P = 0,258$) , PSA ($P = 0,283$) , volume total da glândula ($P = 0,361$) , DPSA ($P = 0,834$) e PSAL/T ($P = 0,081$). Por outro lado , as variáveis volume da zona de transição ($P = 0,010$) e densidade do PSA da zona de transição ($P = 0,040$) apresentaram médias que , nos dois grupos , revelaram diferenças estatisticamente significativas. No total , a média de idade foi 61 anos , a média do PSA foi 6,1 ng./ml. , o volume total estimado atingiu a média de 39,3 cc. , o volume da ZT atingiu em média 19,4 cc , a média da DPSA chegou a 0,17 ng/ml/cc enquanto a média da DPSAZT alcançou 0,42 ng/ml/ cc (Tabela 3). Novamente , em valores absolutos , os nossos resultados foram próximos daqueles encontrados pelos poucos estudos que realizaram este tipo de análise , com exceção da idade média e do valor médio da DPSAZT . Estes outros estudos também encontraram diferenças significativas entre os dois sub-grupos nas variáveis : volume total e densidade do PSA (30,31). Maeda e cols.(31) estudaram 59 pacientes com TR negativo e PSA

intermediário e encontraram , respectivamente para CaP e HBP , na parâmetro PSAD : 0,24 e 0,15 ($P=0,01$) ; no parâmetro volume total : 30,9 e 45,5 ($P=0,003$) ; no parâmetro volume da ZT : 7,3 e 25,6 ($P=0,0006$) e no parâmetro DPSAZT : 7,3 e 25,6 ($P=0,0009$) .

6.4.2 Associação entre o anátomo-patológico e as medianas da idade , do volume prostático , do PSA sérico e dos parâmetros de PSA no grupo com toque retal negativo

Analisando as medidas de tendência central neste grupo de TR negativo encontramos PSA : 5,6 ng/ml ; volume total : 36,05 cc; volume da zona de transição : 16,98 cc ; DPSA : 0,16 ng/ml/cc ; DPSAZT : 0,36 ng/ ml/cc e PSAL/T : 0,12 . Considerando a comparação entre os dois sub-grupos , observou-se que a distribuição dos dados fora assimétrica , necessitando avaliação pelo teste U de Mann-Whitney e pelo teste W da soma dos postos de Wilcoxon . As únicas variáveis que diferiram estatisticamente , na análise das medianas de ambos os sub-grupos (CaP e HBP) neste grupo TR negativo , foram o volume da zona de transição ($P= 0,024$) e a DPSAZT ($P= 0,053$) (Tabela 4). Infelizmente também não dispomos de dados da literatura para comparação . Mesmo assim , os resultados significativos obtidos para o volume da ZT e para a DPSAZT sugerem que , para aqueles valores , existe potencial discriminativo entre doença benigna e câncer neste grupo específico .

6.4.3 Relação entre as medianas da densidade do PSA da zona de transição e o resultado do exame anátomo-patológico no grupo com toque retal negativo

Os valores de DPSAZT encontrados em pacientes com e sem câncer foram comparados por teste não-paramétrico do tipo Mann-Whitney, cuja mediana para CaP foi 0,49 ng/ml/cc e para HBP foi 0,33 ng/ml/cc, e demonstrados por gráfico de percentis do tipo "BoxPlot" onde o melhor valor de corte da DPSAZT, fornecido por esta mesma análise gráfica, foi de 0,37 ng/ml/cc, correspondendo aos valores entre o percentil 25 para câncer (75% dos casos de CaP estavam acima deste valor) e o percentil 75 para doença benigna (75% dos casos de HBP estavam abaixo deste valor). Considerando os valores obtidos pela mesma análise, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de DPSAZT dos dois sub-grupos (Figura 7). Não localizamos na literatura a representação gráfica e o melhor valor do ponto de corte em grupo de TR negativo. Assim mesmo, o poder discriminativo deste método diagnóstico, DPSAZT, foi mais uma vez confirmado por mais esta análise descrita nos dados acima expostos.

6.5 SENSIBILIDADE , ESPECIFICIDADE , VALOR PREDITIVO POSITIVO, VALOR PREDITIVO NEGATIVO E ACURÁCIA DO PSA E DE CADA PARÂMETRO DO PSA NO GRUPO GERAL

6.5.1 Medidas de desempenho do PSA no grupo geral

Considerando-se o valor do melhor ponto de corte (MVC) do PSA total no grupo geral (5,0ng/ml), que está restrito a este grupo de risco , observa-se que o mesmo não se traduz pela aplicabilidade clínica (pois o valor esta acima dos limites clinicamente aceitáveis) e sim , exclusivamente , como meio de comparação referencial dos dados avaliados a partir de uma análise interparâmetros. De qualquer forma , seus resultados são ilustrativos na medida em que expressam a similaridade com as medidas de desempenho do teste em seus valores habituais (Tabela 5). Assim , a boa sensibilidade observada (70,6%) está aliada a um bom valor preditivo negativo (78,2%) , mas também à baixas especificidade (35,3%), valor preditivo positivo (VPP=26,6%) e acurácia (44,1%) , determinando assim um alto índice de resultados falso-positivos (64,6%) (28). Maeda e cols. (31) , avaliando 92 pacientes com PSA intermediário, encontraram como MVC deste parâmetro também o valor de 5,0 ng/ml. Este valor apresentou , nesta análise de seu desempenho , alta sensibilidade (75%) , baixa especificidade (24%) e baixo VPP (13%). Djavan e cols. (30) , seguindo análise similar em um grupo de 559 pacientes , encontraram MVC idêntico que apresentou sensibilidade de 73% e índice de falso-positivo de 61% . Já Kikuchi e

cols. (98) , com MVC de PSA de 5,3 ng/ml na avaliação de 147 pacientes , observaram sensibilidade de 90% , especificidade de 21% e acurácia de 19%.

6.5.2 Medidas de desempenho da densidade do PSA no grupo geral

Considerando-se o MVC da DPSA no grupo geral (0,15 ng/ml/cc) , também na comparação dos dados de uma análise interparâmetros , novamente observa-se a similaridade com as medidas de desempenho do teste em seus valores habituais. Neste caso , este parâmetro apresentou , na nossa análise , a maior sensibilidade (94,1%) entre todos os parâmetros, neste grupo avaliado (geral) , aumentou a especificidade (45,1%) do PSA e demonstrou possuir um importante VPN (90%) (Tabela 6). No entanto , o seu VPP (27,5%) não se diferenciou daquele do PSA total e a sua acurácia (36,7%) foi a menor de todos os parâmetros , resultando em um alto índice de falso-positivos (82,4%) . No seu estudo de 162 pacientes com PSA intermediário , Zlotta e cols. (28) observaram, para o mesmo MVC de nossa casuística , uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 60,9% no grupo de pacientes com PSA entre 4,0 e 10,0ng/ml , resultando portanto em uma perda de diagnóstico de CaP de 25% enquanto seriam realizadas quase 40% de biópsias desnecessárias. Neste mesmo trabalho a detecção precoce de CaP teria sido perdida em 34% daqueles pacientes com PSA entre 0,25 e 10,0 ng/ml , se fosse somente utilizada a DPSA para indicação de biópsia. Isto só aconteceria em 11% dos casos se utilizada a DPSAZT nesta mesma série. Maeda e cols. (31) constataram em sua série de 92 pacientes , para este mesmo MVC , uma sensibilidade de 67% , especificidade de 58% e VPP de

19%. Djavan e cols. (30) , em sua extensa série de 559 pacientes com características similares aos de nosso estudo observaram , nesta mesma MVC (0,15ng/ml/cc) , sensibilidade de 79,2% , especificidade de 53,5% , VPP de 51,9% e VPN de 80,2%. Já o estudo de Kikuchi e cols.(98) , com 147 pacientes , demonstrou sensibilidade de 87% , especificidade de 61% e acurácia de 53% para este parâmetro (DPSA) com MVC de 0,18 ng/ml/cc . Michielsen e cols. (99), ao avaliarem 59 pacientes com PSA entre 4,0 e 15,0 ng/ml detectaram um MVC de 0,12 ng/ml/cc sendo que , para este , o VPP foi de 55% . Lin e cols. (103) , em estudo comparativo de 02 centros com total de 477 pacientes , não constataram diferenças significativas entre as capacidades preditivas da DPSA e da DPSAZT . Gohji e cols. (105) , em estudo de 287 pacientes com PSA entre 2,1 e 10,0 ng/ml , encontrou MVC de 0,18 ng/ml/cc , sensibilidade de 70% e especificidade de 67%. Já o estudo de Roumequere e cols. (107) só fez confirmar este valor , 0,15 ng/ml/cc , como o MVC deste parâmetro . No estudo de Anastasi e cols. (109) seguindo 104 pacientes, eles obtiveram o mesmo MVC de nossa casuística (0,15ng/ml/cc) e para este uma sensibilidade de 68% , uma especificidade de 75% , VPP de 54% e VPN de 17%.

6.5.3 Medidas de desempenho da relação PSA Livre/ PSA Total no grupo geral

Considerando-se o valor do melhor ponto de corte do PSAL/T (0,15) dentro do contexto de uma análise comparativa interparâmetros, podemos observar que este parâmetro foi o menos sensível (50%). No entanto, no grupo observado, foi o mais específico (78,2%), o de maior VPP (46,1%) e o de maior acurácia (70,4%). O seu VPN (80,6%) foi próximo daquele apresentado pelo PSA total (Tabela 7). Os valores da sensibilidade e da especificidade se aproximam daqueles relatados na literatura. Já os valores preditivos se situaram ou acima ou abaixo daqueles fornecidos pela literatura. Djavan e cols. (30), na análise de 559 pacientes, encontraram para o mesmo MVC (0,15) o seguinte desempenho: 54,5% de sensibilidade, 79,0% de especificidade, 62,9% de VPP e 72,6% de VPN. Maeda e cols. (31), em sua série de 92 pacientes, não avaliaram este parâmetro. Kikuchi e cols. (98), avaliando 147 pacientes com PSA intermediário observaram quase o mesmo MVC (0,14), o qual apresentou este desempenho: 57% de sensibilidade, 73% de especificidade e 41% de acurácia.

6.5.4 Medidas de desempenho da densidade do PSA da zona de transição no grupo geral

Nesta avaliação comparativa interparâmetros, o MVC da DPSAZT foi de 0,35 ng/ml/cc. Considerando este ponto de corte, podemos observar que este parâmetro demonstrou possuir boa sensibilidade (82,5%) e foi o de maior VPN (90,6%). Além disso, no grupo observado, apresentou uma especificidade (56,9%), um valor preditivo positivo (38,8%) e uma acurácia (63,2%) somente inferiores àquelas do PSAL/T (Tabela 8). Os valores da sensibilidade são muito próximos daqueles observados na literatura. Já a especificidade situou-se entre os amplos valores da literatura (54-72%), assim como o VPP (20-64%). Zlotta e cols. (28), em seu estudo de 126 pacientes com PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml, encontrou nosso mesmo MVC (0,35ng/ml/cc) que resultou em excelentes medidas de desempenho: sensibilidade de 93,8% e especificidade de 89,1%. O estudo de Djavan e cols. (30), na sua série de 559 pacientes, confirmou o MVC da DPSAZT como sendo o valor de 0,35 ng/ml/cc e observando o seguinte desempenho deste teste diagnóstico: 79,7% de sensibilidade, 72,5% de especificidade, 64,7% de VPP e 84,9% de VPN. Já Maeda e cols. (31), no estudo de seus 92 pacientes, detectaram um MVC menor, de 0,30 ng/ml/cc, sendo que este apresentou 75% de sensibilidade, 54% de especificidade e somente 20% de VPP. Moon e cols. (97), na análise de 67 pacientes, encontraram o MVC de 0,35 ng/ml/cc com uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 89%. Kikuchi e cols. (98) acompanharam 147 pacientes e obtiveram um dos mais altos valores como MVC (0,48 ng/ml/cc) o qual teve como

correspondentes : sensibilidade de 72% , especificidade de 76% e acurácia de 55% . Michielsen e cols. (99) também confirmaram o valor de 0,35 ng/ml/cc como MVC na sua casuística de 59 pacientes com PSA entre 4,0 e 15,0 ng/ml porém a partir da avaliação de somente uma medida de desempenho : o VPP (77%). Gohji e cols. (105) , em seu estudo de 287 pacientes com PSA entre 2,1 e 10,0 ng/ml não observaram diferenças entre DPSA e DPSAZT , somente entre ambos e o PSA , quando avaliaram seus desempenhos considerando apenas suas curvas ROC. Roumeguere e cols. (107), definiram em seu estudo também o valor de 0,35 ng/ml/cc como MVC. Anastasi e cols. (109) , na sua série de 104 pacientes , constataram como MVC o valor de 0,34 ng/ml/cc , representando uma sensibilidade de 100% , uma especificidade de 68% , um VPP de 60% e VPN de 18% . Kurita e cols. (110) , avaliando 297 pacientes , obtiveram o MVC de 0,17 ng/ml/cc considerando exclusivamente pacientes com volume prostático maior ou igual à 40 cc. O desempenho do teste nestas condições foi : sensibilidade de 88%, especificidade de 56% e VPP de 30%.

Levando-se em conta , para os parâmetros de PSA , uma sensibilidade entre 90 e 95 % para detecção de câncer de próstata resolvemos calcular o respectivo MVC e observamos que há uma redução importante tanto nos valores do ponto de corte de todos os parâmetros quanto na especificidade de todos eles . Assim sendo , o valor de corte do DPSAZT em 0,30 ng/ml/cc é o que resultaria em menor número de biópsias desnecessárias (especificidade de 47 %) comparativamente ao PSA (7,9%) , DPSA (18%) e PSAL/T (34,4%) . Novamente , a simples dosagem sérica do PSA , observando-se o valor de corte de 4,4 ng/ml , constitui o pior parâmetro em termos de especificidade , valor preditivo

positivo e valor preditivo negativo . Análise similar a esta fora realizada na casuística de 559 pacientes de Djavan e cols. (30) que , partindo de uma sensibilidade de 95% , determinaram para esta um MVC da DPSAZT de 0,25 ng/ml/cc , resultando em uma especificidade correspondente de 47% . A especificidade resultante para os demais parâmetros foi de 6,4% para o PSA , 26% para a DPSA e 36% para o PSAL/T. Em nossa análise , além da especificidade , demonstrou-se ganho percentual , em relação e superando todos os outros parâmetros , no VPP (37%) , no VPN (96%) e na acurácia (59%) da DPSAZT . Kikuchi e cols. (98) , analisaram seus 147 pacientes pelo critério de sensibilidade de 90% e observaram MVC de 0,36 ng/ml/cc com especificidade de 58% e acurácia de 52%.

6.6 SENSIBILIDADE , ESPECIFICIDADE , VALOR PREDITIVO POSITIVO, VALOR PREDITIVO NEGATIVO E ACURÁCIA DO PSA E DE CADA PARÂMETRO DO PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO

6.6.1 Medidas de desempenho do PSA no grupo toque retal negativo

O valor de 5,0 ng/ml representou o MVC do PSA total também no grupo TR negativo. Assim , o PSA total demonstrou , nessa análise , possuir uma sensibilidade de 69,2% , uma especificidade de apenas 37,5% com índice de falsos-positivos de 62,5% , um VPP de 26,4% e um VPN de 78,9% com acurácia total de 45,2%. De qualquer forma , seus resultados são também ilustrativos na medida em que expressam a similaridade com as mesmas medidas de

desempenho do teste em seus valores habituais (Tabela 9). Assim , a boa sensibilidade aqui também observada está aliada novamente a um bom valor preditivo negativo , mas também à baixas especificidade , valor preditivo positivo e acurácia . Kikuchi e cols. (98) , na sua série de 147 pacientes com PSA intermediário analisaram separadamente 126 pacientes com TR negativo e encontraram o MVC de 6,9 ng/ml sensibilidade de 55% , especificidade de 57% e acurácia de 31%. Maeda e cols. (31) , em avaliação similar de 59 pacientes , obtiveram índices de sensibilidade de 75% , especificidade de 24% e PPV de meros 13%.

6.6.2 Medidas de desempenho da densidade do PSA no grupo toque retal negativo

O MVC encontrado na DPSA no grupo TR negativo (0,15 ng/ml) apresentou uma sensibilidade de 61,5% , especificidade de 42,5% , um VPP de 25,8% , uma VPN de 77,2% , uma acurácia de 47,1% e um índice de falsos-positivos de 57,5%. Em especial , este parâmetro apresentou neste grupo uma menor sensibilidade entre todos os parâmetros. Também neste grupo , o aumento da especificidade do PSA foi menor e os valores preditivos , assim como a acurácia foram muito similares aos do PSA total (Tabela 10). Maeda e cols. (31), na sua casuística encontraram uma sensibilidade de 75% , uma especificidade de 59% e um VPP de 22% . Kikuchi e cols. (98) observaram MVC de 0,18 ng/ml/cc que apresentou sensibilidade de 87% , especificidade de 61% e acurácia de 53%.

6.6.3 Medidas de desempenho da relação PSA Livre/ PSA Total no grupo toque retal negativo

No parâmetro PSAL/T , o MVC foi de 0,15 no grupo TR negativo indicando uma sensibilidade de 62,5% , uma especificidade de 72% , um VPP de 41,7% , um VPN de 85,7% , uma acurácia de 69,7% e um índice de falsos-positivos de apenas 28% . Continuou , neste grupo , como o parâmetro mais específico , o de maior valor preditivo positivo e o de maior acurácia . Neste parâmetro do grupo TR negativo, o VPN foi mais próximo daquele apresentado pela DPSAZT , ainda que menor (Tabela 11). Kikuchi e cols. (98) foram dos poucos autores a realizarem a análise deste parâmetro neste tipo de sub-grupo (TR Negativo) , encontrando MVC de 0,14 cuja sensibilidade foi de 57% , especificidade de 73% e acurácia de 41%.

6.6.4 Medidas de desempenho da densidade do PSA da zona de transição no grupo toque retal negativo

A partir da MVC de 0,35 ng /ml/cc , no grupo TR negativo , a DPSAZT apresentou a maior sensibilidade (76,9%) e o maior VPN (88%) entre todos os parâmetros . Além disso , no grupo observado , apresentou uma especificidade (55%) , um VPP (35,7%) e uma acurácia (60,3%) novamente somente inferiores àquelas do PSAL/T (Tabela 12). Maeda e cols. (31) obtiveram um MVC de 0,30 ng/ml/cc para o seu sub-grupo TR negativo (59 pacientes) resultando em uma sensibilidade de 88% , uma especificidade de 57% e um VPP

de 24%. Kikuchi e cols. (98) , na avaliação de seus 126 pacientes com TR negativo, encontraram valores muito próximos daqueles de suas medidas de desempenho no grupo geral .

6.7 CURVAS RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS (ROC) DO PSA SÉRICO E DE CADA PARÂMETRO DE PSA NO GRUPO GERAL

6.7.1 Curva ROC do PSA sérico no grupo geral

A curva ROC obtida para este parâmetro , a partir de seus valores de corte específicos , revelou uma AUC de 45,7% . Seu ponto de corte mais acima e a esquerda da curva , que identifica o seu MVC , foi 5,0 ng/ml (Figura 8) . A significância comparada com 50% (SigC) apresentou um $P=0,71$, demonstrando que esta curva não foi diferente de 50 % e , portanto , não foi discriminativa (Figura 8). Djavan e cols. (30) , em seu estudo de 559 pacientes, demonstraram uma AUC do PSA de 61,2% . Em seu outro estudo , de 1.051 pacientes (85) , a AUC foi também de 61,2%. Maeda e cols. (31) , no seu grupo de 92 pacientes , encontraram AUC de 51,5% . Kikuchi e cols. (98) , na sua casuística de 147 pacientes , chegaram ao valor de 56,6% . Já Lin e cols. (103) , em sua série de 477 pacientes , obtiveram AUC do PSA total de 55%. Por outro lado , o estudo de Kurita e cols. (110) , avaliando 297 pacientes , resultou num dos maiores percentuais da AUC deste parâmetro : 68%. Rietbergen e cols. (111) , seguindo 1.202 pacientes , encontraram percentual de AUC de 65%. Em nenhuma

das séries revisadas observamos a descrição de análise de significância comparada .

6.7.2 Curva ROC da densidade do PSA no grupo geral

A curva ROC obtida para este parâmetro , a partir de seus valores de corte específicos , revelou uma AUC de 58,2 % . Seu ponto de corte mais acima e a esquerda da curva , que identificou o seu MVC , foi 0,15 ng/ml/cc . A SigC apresentou um $P = 0,13$, demonstrando que esta curva não foi diferente de 50 % e , portanto , não foi discriminativa (Figura 9). Zlotta e cols. (28) , em seu estudo de 126 pacientes , observaram uma AUC da DPSA de 76,3%. Para Djavan e cols. (30) o valor encontrado foi de 76,2%. Na sua maior série (85) o valor da AUC da DPSA foi de 55,1%. Maeda e cols. (31) acharam AUC de 68,1%. Akduman e cols. (100) encontraram o valor de 59,5% que , no grupo com próstatas de quaisquer volumes , foi superior ao valor de AUC dos demais parâmetros ; enquanto naqueles com volumes menores que 50 cc apresentou o menor valor de AUC em relação aos demais. Lin e cols. (103) obtiveram para este parâmetro AUC de 64%. Kurita e cols. (110) demonstraram AUC de 68,4% . Rietbergen e cols. (111) , numa grande série com 1.202 pacientes, chegaram ao valor de 77% para AUC da DPSA. Novamente não observamos análise discriminativa na literatura revisada.

6.7.3 Curva ROC da relação PSA Livre / PSA Total no grupo geral

A curva ROC obtida para este parâmetro, a partir de seus valores de corte específicos, revelou uma AUC de 61,5%. Seu ponto de corte mais acima e a esquerda da curva, que identificou o seu MVC, foi 0,15. A SigC apresentou um $P = 0,12$, demonstrando que esta curva não foi diferente de 50% e, portanto, não foi discriminativa (Figura 10). Djavan e cols. (30), na análise de 559 pacientes, encontraram uma AUC de 77,8%. No outro estudo (85) com 1.051 pacientes o valor obtido foi de 74,2%. Akduman e cols. (100), na sua série de 105 pacientes, obtiveram uma AUC de 55,3% independente do volume prostático e de 61,5% para aquele grupo com próstatas menores que 50 cc. Mesma tendência observada por Kurita e cols. (110) que, avaliando 297 pacientes, chegaram uma AUC de 74,8% (independente do volume prostático) e de 88,5% para próstatas com volumes menores que 40 cc.

6.7.4 Curva ROC da densidade do PSA da zona de transição no grupo geral

A curva ROC obtida para este parâmetro, a partir de seus valores de corte específicos, revelou uma AUC de 74,6%. Seu ponto de corte mais acima e a esquerda da curva, que identificou o seu melhor valor do ponto de corte, foi 0,35 ng/ml/cc. A SigC apresentou $P = 0,001$, demonstrando que esta curva foi a única, no grupo geral, diferente de 50% e, portanto, foi discriminativa (Figura 11). Comparativamente, revelou possuir também a maior AUC entre todos os parâmetros além, é claro, da curva ROC mais

superior e à esquerda (Figura 12) . Suas medidas de desempenho adquirem portanto , maior significado que àquelas dos demais parâmetros uma vez que foram as únicas a indicar a capacidade discriminativa deste teste diagnóstico a partir da elaboração de sua curva ROC (Tabela 13) . Zlotta e cols. (28) obtiveram um alto valor para AUC da DPSAZT : 94,6%. Para Djavan e cols. (30) o valor obtido foi de 82,7% (a maior das AUCs) , sendo que para a combinação dos dois principais parâmetros , PSALT e DPSAZT , o valor da AUC foi ainda maior : 88,1%. No seu estudo de 1.051 pacientes (85) o valor da AUC foi 82,7% (novamente o maior dentre todos os parâmetros). Maeda e cols. (31) observaram uma AUC de 76,3% , a maior entre os parâmetros que avaliara. Akduman e cols. (100) , na seqüência de avaliação de seus 105 pacientes , encontraram AUC de 55% para qualquer volume prostático e de 64,2% para próstatas com volumes menores que 50 cc . Já Lin e cols. (103) , seguindo seus 477 pacientes em 4 centros diferentes , além de demonstrarem o menor valor de AUC para DPSAZT (63%) não perceberam diferença entre este e a DPSA (AUC=64%). Mesmo achado descrito no trabalho de Rietbergen e cols. (111) que , analisando 1.202 pacientes , não encontraram diferença estatisticamente significativa (P=0.44) entre a AUC da DPSAZT (79%) e aquela da DPSA (77%) . No entanto , Kurita e cols. (110) , em sua série de 297 pacientes , obtiveram AUC de 76,4% (independente do volume prostático) e de 81,7% para próstatas com volumes maiores que 40 cc, contrariando assim a tendência observada para a curva ROC deste parâmetro pelo estudo de Akduman e cols.

6.8 CURVAS RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS (ROC) DO PSA SÉRICO E DE CADA PARÂMETRO DE PSA NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO

6.8.1 Curva ROC do PSA sérico no grupo com toque retal negativo

A curva ROC obtida para este parâmetro , a partir de seus valores de corte específicos , no grupo TR negativo , revelou uma AUC de 44,3%. Seu ponto de corte mais acima e a esquerda da curva , que identifica o seu melhor valor do ponto de corte , foi 5,0 ng/ml . A SigC apresentou $P=0,75$, demonstrando que esta curva não foi diferente de 50% e , portanto , não foi discriminativa (Figura 13). O estudo de Maeda e cols. (31), com 92 pacientes e que representa uma das poucas séries que realizaram análise em separado de um grupo com TR negativo (59 pacientes) , apresentou para este parâmetro uma AUC de 50,4%. Kikuchi e cols. (98) , analisando 126 pacientes com TR negativo (do total de 147 pacientes com PSA intermediário), encontrou AUC de 56,6% para o PSA. Nenhum destes autores fez menção à avaliação da SigC em suas análises.

6.8.2 Curva ROC da densidade do PSA no grupo com toque retal negativo

A curva ROC obtida para este parâmetro , a partir de seus valores de corte específicos , no grupo TR negativo revelou uma AUC de 55,3 % . Seu ponto de corte mais acima e a esquerda da curva , que identificou o seu MVC foi 0,15 ng / ml / cc . A SigC apresentou um $P=0,28$, demonstrando

que esta curva não foi diferente de 50 % e , portanto , não foi discriminativa (Figura 14). A literatura apresenta a AUC das curvas ROC da DPSPA variando de 76,1 a 80,4 % , também com ausência de registro da SigC (31,98).

6.8.3 Curva ROC da relação PSA Livre / PSA Total no grupo com toque retal negativo

A curva ROC obtida para este parâmetro , a partir de seus valores de corte específicos no grupo TR negativo , revelou uma AUC de 66,3 % . Seu ponto de corte mais acima e à esquerda da curva , que identificou o seu MVC , foi 0,15 . A SigC apresentou um $P = 0,06$, demonstrando que esta curva não foi diferente de 50 % e , portanto , não foi discriminativa (Figura 15). No estudo de Maeda e cols. (31) não consta a análise deste parâmetro , mas Kikuchi e cols. (98) , em seus 126 pacientes , observaram AUC de 64% .

6.8.4 Curva ROC da densidade do PSA da zona de transição no grupo com toque retal negativo

A curva ROC obtida para este parâmetro , a partir de seus valores de corte específicos no grupo TR negativo , revelou uma AUC de 70,3 % . Seu ponto de corte mais acima e à esquerda da curva , que identificou o seu MVC , foi 0,35 ng/ml/cc . A SigC apresentou $P = 0,008$, demonstrando que esta curva foi a única , no grupo TR negativo , diferente de 50 % e , portanto , foi discriminativa (Figura 16) . Comparativamente , revelou possuir também a

maior AUC entre todos os parâmetros além , é claro , da curva ROC mais superior e à esquerda (Figura 17) . Suas medidas de desempenho adquirem portanto , maior significado que àquelas dos demais parâmetros uma vez que foram as únicas a indicar a capacidade discriminativa deste teste diagnóstico a partir da elaboração de sua curva ROC (Tabela 14) . A literatura apresenta a AUC das curvas ROC da DPSAZT variando de 80,0 a 86,8 % superando nestas séries as AUCs de outros parâmetros de PSA e , mais uma vez , não apresentando registro da SigC (31,98).

6.9 VALOR DO PONTO DE CORTE DA DENSIDADE DO PSA DA ZONA DE TRANSIÇÃO NO GRUPO GERAL

6.9.1 Fornecido pelo cálculo do gráfico de percentis da DPSAZT no grupo geral

O estudo prospectivo desenvolvido por Djavan (30) , com 559 pacientes que apresentavam PSA em níveis intermediários , foi o primeiro a utilizar os gráficos de percentis para sugerir o melhor ponto de corte da DPSAZT . Dessa forma , os limites superiores e inferiores das caixas (“boxes” do gráfico BoxPlot) representam os percentis 75 e 25 , respectivamente. A linha escura dentro da caixa representa a mediana . O número central é a média . Uma vez estabelecida a diferença estatisticamente significativa entre os gráficos dos sub-grupos , a partir da análise não-paramétrica de suas medianas , pode-se inferir pela determinação do percentil 25 do desfecho em estudo (sub-grupo : CaP) qual o melhor valor do

ponto de corte (correspondendo aos valores entre o percentil 25 para câncer e o percentil 75 para doença benigna) . Por esta análise , no nosso estudo o melhor valor do ponto de corte da DPSAZT é 0,36 ng/ml/cc (Figura 18) . Os resultados foram muito próximos àqueles encontrados na literatura (29,30)

6.9.2 Fornecido pelo cálculo das curvas ROC da DPSAZT no grupo geral

O gráfico da curva ROC é claro na determinação do melhor valor do ponto de corte . O MVC do parâmetro DPSAZT , no grupo geral , foi determinado pelo ponto mais acima e a esquerda da curva ROC específica deste parâmetro : 0,35 ng/ml/cc (Figura 19) . O próprio estudo original de Kalish e cols. (27) não apresentou um valor de corte ideal. No entanto Zlotta e cols. (28) , na série de 192 pacientes , sugeriram o valor de 0,35 ng/ml/cc como MVC. Em outra série , com 559 pacientes , Djavan e cols. (30) só não adotaram este valor por não aceitar a perda de detecção de 25% dos CaP (em razão da sensibilidade respectiva : 75%) , sugerindo então um MVC com 95% de sensibilidade : 0,25 ng/ml/cc. Maeda e cols. (31) sugerem o MVC de 0,30 ng/ml/cc. Horninger e cols. (84) , avaliando 308 pacientes voluntários , indicaram o valor de 0,22 ng/ml/cc na DPSAZT como um critério de indicação de biópsia . Na sua série mais recente , com 820 pacientes , Djavan e cols. (85) encontraram MVC de 0,26 ng/ml/cc. Moon e cols. (97) , na pequena série de 67 pacientes , determinaram o valor de 0,35 ng/ml/cc. O mesmo achado de Michielsen e cols. (99) , em seu menor grupo de 59 pacientes , que obtiveram MVC também de 0,35 ng/ml/cc. Anastasi e cols. (109) , na análise de 104 pacientes , encontraram o valor de 0,34 ng/ml/cc como MVC

enquanto Kurita e cols. (110) obtiveram como MVC o valor de 0,30 ng/ml/cc. Já o estudo de Reitbergen e cols. (111) , com 1.202 pacientes , fornece um valor ainda mais baixo : 0,27 ng/ml/cc.

6.10 VALOR DO PONTO DE CORTE DA DENSIDADE DO PSA DA ZONA DE TRANSIÇÃO NO GRUPO COM TOQUE RETAL NEGATIVO

6.10.1 Fornecido pelo cálculo do gráfico de percentis da DPSAZT no grupo com TR negativo

Da mesma forma como anteriormente descrito , os limites superiores e inferiores das caixas (“boxes” do gráfico BoxPlot) representam os percentis 75 e 25 , respectivamente. Uma vez estabelecida a diferença estatisticamente significativa entre os gráficos dos sub-grupos , a partir da análise não-paramétrica de suas medianas , pode-se inferir pela determinação do percentil 25 do desfecho em estudo (sub-grupo : CaP) qual o melhor valor do ponto de corte (correspondendo aos valores entre o percentil 25 para câncer e o percentil 75 para doença benigna) . Por esta análise , no nosso estudo e em seu grupo TR negativo o melhor valor do ponto de corte da DPSAZT é 0,37 ng/ml/cc (Figura 20) . Os resultados não encontram paralelo na literatura em razão da inexistência desta análise , neste grupo , previamente .

6.10.2 Fornecido pelo cálculo das curvas ROC da DPSAZT no grupo com TR negativo

O MVC do parâmetro DPSAZT , no grupo TR negativo , foi determinado pelo ponto mais acima e a esquerda da curva ROC específica deste parâmetro : 0,35 ng/ml/cc (Figura 21) . O único valor referido na literatura como o de melhor ponto de corte , para este grupo, é aquele do estudo de Maeda e cols. (31) que , na análise de 59 pacientes com PSA intermediário e TR negativo , encontraram um MVC de 0,30 ng/ml/cc .

6.11 ANÁLISE DE SIGNIFICÂNCIA

6.11.1 Análise das diferentes áreas sob as curvas

As áreas sob as curvas foram calculadas e descritas separadamente para cada um dos diferentes parâmetros utilizados . Na análise isolada de uma determinada curva ROC , quanto mais ela se aproxima do ângulo superior esquerdo maior é o poder preditivo do teste . Das áreas sob as curvas ROCs , aquela que mais se aproximou do ângulo superior entre todos os parâmetros foi a da DPSAZT , tanto no grupo geral quanto no grupo TR negativo . A análise de comparação das diferentes AUC , realizadas pelo método de Hanley e McNeil (87,88) a partir dos coeficientes de correlação corrigidos para as AUC , demonstrou que a DPSAZT foi mais significativo preditor de CaP que o PSA sérico e que a DPSA em ambos os

grupos . No entanto , em nenhum dos grupos sua AUC foi diferente daquelas do PSAL/T do ponto de vista estatístico desta análise (Tabelas 15 e 16). Maeda e cols. (31) , utilizando este mesmo modelo de análise estatística para comparação das áreas sob as curvas , encontrou diferenças significativas entre PSA x DPSA (P = 0,01) e PSA x DPSAZT (P = 0,05) , mas não entre DPSA x DPSAZT (P = 0,30) .

As mesmas diferenças foram apontadas pelo trabalho de Zlotta e cols. (29) , o qual utilizou a análise de McNemar. Já no estudo de Djavan e cols. (30) , também valendo-se deste último método , demonstrou-se diferença estatisticamente significativa tanto entre as AUC da DPSA x DPSAZT (P = 0,011) quanto entre as AUC da PSAL/T x DPSAZT (P = 0,027). Na avaliação de Kikuchi e cols. (98) , em 126 pacientes com níveis intermediários de PSA sérico , a AUC da DPSAZT provou ser a maior entre todos os parâmetros e apresentou diferenças estatisticamente significativas no comparação com os demais . Já o estudo multicêntrico de Lin e cols. (103) , com seus 477 pacientes , mesmo afirmando que a mínima diferença entre as AUCs dos diferentes parâmetros sugeriria pouca evidência da utilidade da DPSAZT , falha em demonstrar esta assertiva uma vez que não analisa a performance estatística dos testes através dos valores de P associados (não obtidos nas séries avaliadas) . Reitbergen e cols. (111) , na sua série de 1.202 pacientes , também utilizaram o método de Hanley e McNeil (87,88) e não observaram diferenças significativas entre as AUCs (P = 0,44) de ambos os parâmetros : DPSA e DPSAZT.

6.11.2 Análise multivariada

Os resultados obtidos no modelo de análise por regressão logística múltipla para prever CaP, aplicando o procedimento de seleção “stepwise”, baseado nas quatro variáveis e após a exclusão das variáveis não significativas, quais sejam PSA e DPSA, demonstrou que a DPSAZT e a relação PSA Livre/Total foram os mais poderosos e significativos preditores de CaP. Considerando os valores obtidos nos melhores pontos de corte das curvas ROC originais, a Odds Ratio foi de 9,07 ($P = 0,032$) para a DPSAZT e de 7,45 ($P = 0,027$) para a relação PSA Livre/Total. Já na avaliação utilizando os pontos de corte de maior especificidade da curva ROC, a Odds Ratio foi de 13,71 ($P = 0,005$) e 6,33 ($P = 0,069$) respectivamente, demonstrando a superioridade estatística da DPSAZT na predição do CaP (Tabelas 17 e 18). Djavan e cols. (30), na análise pelo mesmo método, encontraram os mesmos parâmetros restantes e constataram também que a DPSAZT superou a PSAL/T na predição do CaP ($P = 0,001$). O estudo de Kikuchi e cols. (98), seguindo o mesmo modelo de regressão, confirmou a DPSAZT como o único preditor significativo e o mais poderoso.

Considerações Finais

A necessidade de estudos de custo-efetividade fica evidente na medida em que os principais componentes deste teste diagnóstico envolvem a realização de dois procedimentos que, por sua vez, possuem seus custos específicos; ainda que possa se inferir um menor custo no momento em que se considera a economia decorrente da menor indicação de ultrassonografias trans-retais com biópsias, com seus custos e riscos associados – certamente de maior relevância.

A necessidade também da reprodutibilidade dos resultados, bem como o aumento da confiabilidade estatística ilimitada dos mesmos, impõe a realização futura de séries mais numerosas adicionando variáveis de custo nos parâmetros envolvidos. Estes mesmos estudos poderão estabelecer, com mais propriedade e quiçá definitivamente, o melhor ponto de corte deste parâmetro ora estudado: DPSAZT.

Somado a isto, novos conceitos de utilização deste parâmetro tais como a possível capacidade preditiva de estadiamento patológico (29,116,119) e a sua utilização como indicador da necessidade de re-biópsia tem sido objeto de novos e não tão recentes estudos (85,117,118).

Por fim, uma análise à qual certamente não se furtará o presente método diagnóstico é àquela relacionando-o ao PSA complexado aos inibidores de proteases e, conseqüentemente, a comparação deste com os seus novos parâmetros daí oriundos (112-115,120).

7 CONCLUSÕES

1. O parâmetro de PSA denominado DPSAZT demonstrou possuir um poder estatístico de aumento da especificidade , valor preditivo positivo , valor preditivo negativo e acurácia que , além de similares às medidas de desempenho verificadas na avaliação comparativa com PSAL/T foram , em algumas análises , superiores àquele último .
2. A DPSAZT foi o mais importante preditor de CaP entre todos os parâmetros avaliados .
3. No grupo geral , a sensibilidade foi de 82,5 % e a especificidade foi de 56,9 % .
4. No grupo TR negativo , a sensibilidade foi de 76,9 % e a especificidade foi de 55 % .
5. No grupo geral , o valor preditivo positivo foi de 38,8 % , o valor preditivo negativo foi de 90,6 % e a acurácia foi de 63,2 % .
6. No grupo TR negativo , o valor preditivo positivo foi de 35,7 % , o valor preditivo negativo foi de 88 % e a acurácia foi de 60,3 % .
7. O melhor valor do ponto de corte , com a melhor sensibilidade e especificidade na curva ROC , estabelecido pelo nosso estudo foi o valor de 0.35 ng./ml./cc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crawford ED , DeAntoni EP . PSA as a screening test for prostate cancer . *Urol Clin N Amer* , 1993 , nov. , vol. 20 , 4 : 637-46 .
2. Catalona WJ , Smith DS , Ratliff TL . Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* , 1991 , 324:1156-1161.
3. Benson MC , Whang IS , Pantuck A . Prostate specific antigen density : a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* , 1992 ,147: 815 .
4. Seaman E , Whang IS , Olsson CA , Katz A , Cooner WH , Benson MC . PSA density (PSAD) . Role in patient evaluation and management. *Urol Clin N Amer* , 1993 , 20(4): 653.
5. Stamey TA , McNeal JE . Adenocarcinoma of the prostate. In: *Campbell's Urology* 6th ed. Edited by PC Walsh , AB Retik , TA Stamey and ED Vaughan Jr. Philadelphia : WB Saunders Co. , 1992 , vol. 2 , chapt. 29 , pp. 1159-1221 .
6. Boring CC , Squires TS , Tong T . Cancer statistics , 1992 . *Cancer* , 1992 , 42 : 19 .
7. Parker SL , Tong T , Bolden S and Wingo , PA . Cancer statistics , 1996 . *Cancer* , 1996 , 46 : 5 .
8. Hara M , Inorre T , Fukuyama T . Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *J Legal Med* , 1971 , 5:322.

9. Li TS , Beling CG . Isolation and characterization of two specific antigen of human seminal plasma . *Fertil Steril* , 1973 , 24:134.
10. Sensabaugh GF . Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci* , 1978 , 23:106.
11. Wang MC , Valenzuela IA , Murphy GP . Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* , 1979 , 17:159 .
12. Papsidero LD , Wang MC , Valenzuela LA . A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* , 1980 , 40:2428 .
13. Stamey TA , Yang N , Hay AR . Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* , 1987 , 317:909.
14. Oesterling JE , Chan DW , Epstein JI . Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy . *J Urol* , 1988 , 139:766.
15. Noldus J , Stamey TA . Limitations of serum prostate specific antigen in predicting peripheral and transition zone cancer volumes as measured by correlation coefficients . *J Urol* , 1996 , jan. , vol. 155 : 232-7 .
16. Partin AW and Oesterling JE . The clinical usefulness of prostate specific antigen : update 1994 . *J Urol* , 1994 , 152 : 1358
17. Glenski WJ , Klee GG , Bergstralh EJ . Prostate specific antigen : establishment of the referenca range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination , ejaculation and time on serum concentrations . *Prostate* , 1992 , 21:99 .

18. Carter HB , Pearson JD . Prostate specific antigen velocity and repeated measures of prostate specific antigen . *Urol Clin N Amer* , 1997 , 24 : 333 .
19. Bedushi MC , Oesterling JE . Prostate specific antigen density . *Urol Clin N Amer* , 1997 , 24 : 323.
20. Scardino MA , Weaver R , Hudson MA . Early detection of prostate cancer . *Hum Pathol* 1992 ; 23 : 211-22 .
21. Benson MC , Whang IS , Olsson CA , McMahon DJ , Cooner WH . The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* , 1992 , part 2 , 147 : 817 .
22. Partin AW , Carter HB , Chan DW . Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer : influence of tumor differentiation , tumor volume and benign hyperplasia . *J Urol* , 1990 , 143:747-752.
23. Sershon PD , Barry MJ , Oesterling JE. Serum PSA values in men with histologically confirmed BPH versus patients with organ-confined prostate cancer [abstract]. *J Urol* , 1993 , 149 : 421A .
24. Oesterling JE , Jacobsen SJ , Chute CG , Guess HA , Girman CJ , Panser LA , Lieber MM . Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy man : establishment of age-specific reference ranges . *JAMA* , 1993 , 270 : 860-864 .
25. Dalkin BL , Ahmann F , Southwick P . Derivation of normal prostate-specific antigen (PSA) level by age [abstract]. *J Urol* , 1993 , 149:55A .

26. Collins GN , Lee RJ , McKelvie GB. Relationship between prostate specific antigen , prostate volume and age in the benign prostate . Br J Urol , 1993 , 71: 445 .
27. Kalish J , Cooner WH , Graham SD . Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAZT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate . Urology , 1994 , 43 : 601 .
28. Zlotta AR , Djavan B , Marberger M , Schulman CC . Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction . J Urol ,1997, 157:1315-21.
29. Zlotta AR , Djavan B , Petein M , Susani M , Marberger M , Schulman CC. Prostate specific antigen density of the transition zone for predicting pathological stage of localized prostate cancer in patients with serum prostate specific antigen less than 10,0 ng/ml. J Urol , 1998 ; 160 : 2089-2095.
30. Djavan B , Zlotta AR , Byttemier G , Shariat S , Omar M , Schulman CC, Marberger M . Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer . J Urol , 1998 , aug. , vol. 160 : 411-19 .
31. Maeda H , Arai Y , Ishitoya S , Okubo K , Aoki Y, Okada T . Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume as an indicator of prostate cancer . J Urol , 1997 , dec. , vol. 158 : 2193-6.
32. Schellhammer PF , Wright GL . Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers . Urol Clin N Amer , 1993 , nov. , vol. 20 , 4 : 597-606 .

33. Catalona WJ , Smith DS , Wolfert RL , Wang TJ , Rittenhouse HG , Ratliff TL, Nadler RB . Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening . *JAMA* , 1995 , 274: 1214 .
34. Bangma CH , Rietbergen JBW , Kranse R , Blijenberg BG , Petterson K , Schröder FH . The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population . *J Urol* , 1997 , 157 : 2191 .
35. Morote J , Raventós CX , Lorente JA , Lopez-Pacios MA , Encabo G , de Torres I , Andreu J . Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10.0 ng / ml . *J Urol* , 1997 , 158 : 502 .
36. Partin AW , Catalona WJ , Southwick PC. Analysis of percentage free prostate-specific antigen for prostate cancer detection : influence of total PSA , prostate volume , and age . *Urology* , 1996 , 48:55-58.
37. Catalona WJ , Partin AW , Slawin KM . Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostate disease: a prospective multicenter clinical trial . *JAMA* , 1998 , 279: 1542-1547 .
38. Carter HB , Morrell CH , Pearson JD . Estimation of prostatic growth using serial prostate specific antigen measurements in men with and without prostate disease . *Cancer Res* , 1992 , 52:3323-3328.

39. Carter HB , Pearson JD , Metter JE . Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease . JAMA , 1992 , 267:2215-2220.
40. Carter HB , Pearson JD . Prostate specific antigen velocity and repeated measures of prostate specific antigen . Urol Clin N Amer , 1997 , 24 : 333 .
41. Brawer MK . Prostate specific antigen : critical issues . Urology , 1994, 44 : 9 .
42. Brawer MK , Beattie J , Wender MH . Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen : results of the second year . J Urol , 1993 , 150:106.
43. Martinez CAL. Valor preditivo da velocidade do PSA sobre parâmetros clínicos e anátomo-patológicos iniciais de prognóstico em pacientes com câncer localizado da próstata . [tese de Doutorado].São Paulo ; 2000. 90 p.
44. Lee F , Littrup PJ , Torp-Pedersen S . Prostate cancer comparison of transrectal ultrasonic versus digital rectal examination for screening . Radiology , 1988 , 168 : 389-394.
45. Cooner WH , Mosley BR , Rutherford CL . Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography , digital rectal examination and prostate specific antigen . J Urol , 1990 , 143:1146.
46. Catalona WJ , Richie JP , Ahmann FR . Comparison of digital retal examination and serum prostate specific antigen in the early detection and prostate cancer . J Urol , 1994 , 151:1283-1290.
47. Bretton PR , Evans WP , Borden JD , Castellanos RD . The use of prostate specific antigen density to improve the sensitivity of prostate specific antigen in detecting prostate carcinoma . Cancer , 1994 , 74 : 2991 .

48. Scheckowitz EM , Resnick MI . Imaging of the prostate . Urol Clin N Amer, 1995 , 321-32 .
49. Melo EA , Rios LAS , Mattos Jr. D. The influence of age and prostatic volume on serum prostate specific antigen levels in patients with benign prostatic hyperplasia . Braz J Urol , 2000 , 26(6):596-601.
50. Optenberg SA ,Thompson IA . Economics of screening for carcinoma of the prostate . Urol Clin N Amer , 1990 , 17: 719-737.
51. Prorok PC , Connor RJ , Baker SG . Statistical considerations in cancer screening programs . Urol Clin N Amer , 1990 , 17:699-708.
52. Andriole GL , Catalona WJ . Using PSA to screen for prostate cancer. Urol Clin N Amer , 1993 , 20(4): 647-651.
53. Catalona WJ , Richie JP , deKernion JB , Ahmann FR , Ratliff TL , Dalkin BL, Kavoussi LR , MacFarlane MT , Southwick PC . Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer : receiver operating characteristic curves . J Urol , 1994 , 152 : 2031 .
54. Terris MK , Stamey TA . Determination of prostate volume by transrectal ultrasound . J Urol , 1991 , may , 145 : 984-7 .
55. Greene DR , Egawa S , Hellerstein DK , Scardino PT . Sonographic measurements of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia . Urology , 1990 , oct. , vol. 34 , 4 : 293-9 .
56. Peeling WB , Griffiths GJ . Ultrasonic imaging of the prostate . In Fitzpatrick JM , Krane RJ (Eds.) : The Prostate . Edinburgh , Churchill Livingstone , 1989 , chapter 34 , page 196.

57. Strasser H , Janetschek G , Reissigl A , Bartsch G . Prostate zones in three-dimensional transrectal ultrasound . *Urology* , 1996 , 47 (4) : 485-90 .
58. Villers A , Terris MK , McNeal JE , Stamey TA . Ultrasound anatomy of the prostate : the normal gland and anatomical variations . *J Urol* , 1990 , 143:732-738.
59. Denicol NT. Rastreamento da hiperplasia prostática e neoplasia maligna de próstata em pacientes da grande Porto Alegre.[dissertação de Mestrado].Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul ; 1998. 92 p.
60. Adami HO , Baron JA , Rothman KJ . Ethics of a prostate cancer screening trial . *Lancet* , 1994 , 343: 958-960.
61. Chodak GW . Questioning the value of screening for prostate cancer in asymptomatic men . *Urology* , 1993 , 42:116-118.
62. Denis LJ. To screen or not to screen ? *Prostate Suppl* , 1992 , 4:63-70.
63. Gerber GS , Chodak GW . Routine screening for cancer of the prostate . *J Natl Cancer Inst* , 1991 , 83 : 329-335.
64. Gohagan JK , Kramer BS , Greenwald P . Screenig for prostate cancer. *Am J Prev Med* , 1994 , 10:245-246.
65. Hinman FJr. Screening for prostatic carcinoma. *J Urol* , 1991, 145:126-130.
66. US Preventive Services Task Force : Screening for prostate cancer: commentary on the recommendations of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination . *AM J Prev Med* , 1994 , 10:187-193.
67. Barry MJ , Fleming C , Coley CM . Should Medicare provide reimbursement for prostate specific antigen testing for early detection of prostate cancer ? Part IV : Estimating the risks and benefits of an early detection program. *Urology* , 1995 , 46: 445-461

68. Hanley JA , McGregor G . Screening for cancer of the prostate : an evaluation of benefits , unwanted health effects and costs. Conseil d'évaluation des technologies de la santé due Québec. Montreal , CETS , 1995
69. Krahn MD , Mahoney JE , Eckman MH . Screening for prostate cancer: a decision analytic view. *JAMA* , 1995 , 272: 773-780.
70. Littrup PJ , Goodman AC , Mettlin CJ .The benefit and cost of prostate cancer early detection. *CA Cancer J Clin* , 1993 , 43: 134-149.
71. Littrup PJ , Lee F , Mettlin C . Prostate cancer screening : current trends and future implications. *CA* , 1992 , 42 : 198.
72. Catalona WJ . Screening for prostate cancer : enthusiasm [editorial] . *Urology* , 1993 , 42:113-115.
73. Slawin KM , Ohori M , Dilliogluligil O , Scardino PT . Screening for prostate cancer : an analysis of early experience. *CA Cancer J Clin* , 1995 , 45:134-147.
74. Lowsley OS . The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat* , 1912 , 13:299-349.
75. McNeal JE . Regional morphology and pathology of the prostate . *Am J Clin Pathol* , 1968 , 49:347-357.
76. McNeal JE . Anatomy of the prostate : an historical survey of divergent views . *Prostate* , 1980 , 1:3-13.
77. Watanabe H . Transrectal ultrasonography of the prostate . *J Urol* , 1975 , 114 : 734 .
78. Jones WT , Resnick MI . Transrectal ultrasonography . *Curr Probl Urol* , 1991 , 1 : 39 .

79. Harada K . Clinical evaluation of inside echo patterns in gray scale prostatic echography . J Urol , 1980 , 124 : 216
80. Lee F , Torp-Pedersen ST , McLeary RD . Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound . Urol Clin N Amer , 1989 , 16 : 663-73 .
81. Lepor H , Wang B , Shapiro E . Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate specific antigen levels . Urology , 1994 , 44 : 199 .
82. Scaletsky R , Koch MO , Eckstein CW , Bicknell SL , Gray GF , Smith Jr JA . Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen . J Urol , 1994 , 152 :129 .
83. Hammerer PG , McNeal JE , Stamey TA . Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate . J Urol , 1995 , 153:111-4.
84. Horninger W , Reissigl A , Klocker H . Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels . Prostate , 1998 , 37:133.
85. Djavan B , Zlotta A , Remzi M , Ghawidel K , Basharkhah A , Schulman CC, Marberger M . Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy : a prospective study of 1,051 men . J Urol , 2000 , 163:1144-1149.
86. Berger M , Luz Jr. PN , Neto BS , Koff WJ . Statistical validation of the International Prostatic Sympton Score (I-PSS) in portuguese. Braz J Urol , 1999 , 25(2) : 225-234.
87. Hanley JA , McNeil BJ . The meaning and use of area under a receiver operating characteristics (ROC) curve . Radiology , 1982 ;143 : 29-35.

88. Hanley JA , McNeil BJ . A method of comparing the areas under receiver operating characteristics curves derived from the same cases. *Radiology* , 1983 ; 148 : 839-844.
89. Fishman JR , White RWV. Prostate cancer: screening, diagnosis and staging. In Krane RJ , Siroky MB , Fitzpatrick JM , editors. Philadelphia: J.B.Lippincott ; 1994 ; p.939-955 .
90. Zlotta AR , Djavan B , Damoun M , Roumeguere T , Petein M , Entezari K, Marberger M , Schulman CC . The importance of measuring the prostatic transition zone : na anatomical and radiological study . *BJU Int* , 1999 , 84(6):661-6.
91. Baltaci S , Yagci C , Aksoy H , Elhan AH , Gögüs O . Determination of transition zone volume by transrectal ultrasound in patients with clinically benign prostatic hyperplasia : agreement with enucleated prostate adenoma weight . *J Urol* , 2000 , 164:72-75.
92. Fonseca FP , Veneziano DB , Betti RC , Okawa CO . Serum levels of prostate-specific antigen in patients screened for prostate cancer . *Braz J Urol* , 2001 , 27(1): 32-36.
93. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil : INCa (Instituto Nacional do Câncer) , Ministério da Saúde , 1999.
94. Sakamoto W , Iwata H , Kamikawa S , Tsurusaki K , Sugimoto T , Nakatama H , Sugimura K , Yamamoto K , Kishimoto T . Role of the transition zone for elevating serum prostate-specific antigen in benign prostatic hyperplasia . *Int J Urol*, 1998 Mar ; 5(2):163-6.

95. Kibel AS , Krithivas K , Shamel LB , Kantoff PW , DeWolf WC. Constitutive expression of high levels of prostate-specific antigen the absence of prostate carcinoma. *Urology* , 1996 , 48(5):741-6.
96. Aarnink RG , De la Rosette JJ , Huynen AL , Giesen RJ , Debruyne FM . Standardized assessment to enhance the diagnostic value of prostate volume; Part II : Correlation with prostate-specific antigen level. *Prostate* , 1996 , 29(5):327-33.
97. Moon DG , Cheon J , Kim JJ , Yoon DK , Koh SK . Prostate-specific antigen adjusted for the transition zone volume versus free-to-total prostate-specific antigen ratio in predicting prostate cancer. *Int J Urol* , 1999 , 6(9):455-62.
98. Kikuchi E , Nakashima J , Ishibashi M , Ohigashi T , Asakura H , Tachibana M, Murai M. Prostate specific antigen adjusted for transition zone volume : the most powerful method for detecting prostate carcinoma . *Cancer* 2000 ; 89(4) : 842-849.
99. Michielsen DPJ , De Boe VR , Braeckman JG , Keuppens FI . Specificity and accuracy of TRUS-measured PSA-density and transition zone-PSA in the diagnosis of prostate cancer . *Eur J Ultr* , 1998 ; 8 (2) : 125-128 .
100. Akduman B , Alkibay T , Tuncel A , Bozkirli I I . The value of percent free prostate specific antigen , prostate specific antigen density and transition zone prostate specific antigen density in Turkish men . *Can J Urol* , 2000 Oct ; 7(5): 1104-1109.
101. Zlotta AR , Djavan B , Roumeguère T , Marberger M , Schulman CC. Transition zone volume on transrectal ultrasonography is more accurate and reproducible than the total prostate volume. *Brit J Urol* , 1997 , suppl. ; 80:926-930.

102. Zlotta AR , Schulman CC . Use of transrectal ultrasonography in prostate pathology: determination and clinical usefulness of the prostate transition zone. *Rev Med Brux* , 1998 Jun ; 19(3):119-23.
103. Lin DW , Gold MH , Ransom S , Ellis WJ , Brawer MK . Transition zone prostate specific antigen density : lack of use in prediction of prostatic carcinoma. *J Urol* , 1998 Jul ; 160(1) : 77-81.
104. Kurita Y , Suzuki A , Masuda H , Ushiyama T , Suzuki K , Fujita K . Transition zone volume-adjusted prostate specific antigen value predicts extracapsular carcinoma of the prostate in patients with intermediate prostate-specific antigen levels. *Eur Urol* , 1998 ; 33(1) : 32-8.
105. Gohji K , Nomi M , Egawa S , Morisue K , Takenaka A , Okamoto M , Fujii A . Detection of prostate carcinoma using prostate specific antigen, density , and the density of the transition zone in Japanese men with intermediate serum prostate specific antigen concentrations. *Cancer* , 1997 May ; 79(10): 1969-76.
106. Ribeiro EP , Moritz RP . Repeated prostate biopsies in men who persist with clinical suspicion of prostate cancer. *Braz J Urol* , 2000 , 26(6):602-608.
107. Roumeguere T , Zlotta AR , Djavan BR , Marberger M , Schulman CC . PSA level of the transitional zone : a new marker especially reliable for the detection of prostatic cancer. *Acta Urol Belg* , 1997 , 65(1):5-9.
108. Horninger W , Reissigl A , Rogatsch H , Volgger H , Studen M , Klocker H, Bartsch G. Prostate cancer screening in Tyrol , Austria : experience and results . *Eur Urol* , 1999 , May-Jun ; 35(5-6):523-538.

109. Anastasi G , Magno C , Carmignani A , Inferrera A , Petrelli A , Broccio G. Validity of PSA density of the transition zone in the diagnosis of prostate cancer . Arch Ital Urol Androl , 2000 , Dec ; 72(4):190-3.
110. Kurita Y , Terada H , Masuda H , Suzuki K , Fujita K . Prostate specific antigen (PSA) value adjusted for transition zone volume and free PSA (gamma-seminoprotein)/PSA ratio in the diagnosis of prostate cancer in patients with intermediate PSA levels. Br J Urol , 1998 , aug;82(2):224-30.
111. Rietbergen JBW , Kranse R , Hoedemaeker RF , Kruger AEB , Bangma CH, Kirkels WJ , Schröder FH . Comparison of prostate-specific antigen corrected for total prostate volume and transition zone volume in a population-based screening study . Urology , 1998 , 52(2):237-246.
112. Brawer MK , Meyer GE , Letran JL , Partin AW. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. Urology, 1998 , 52:372-378.
113. Sokoll LJ , Bruzek DJ , Cox JL . Is complexed PSA alone clinically useful? J Urol , 1998 , 159(Pt 2) : 895A.
114. Brawer MK , Cheli CD , Neaman IE , Goldblatt J , Smith C , Schwartz MK , Bruzek DJ , Morris DL , Sokoll LJ , Chan DW , Yeung KK , Partin AW , Allard WJ. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. J Urol , 2000 , 163:1476-1480.
115. Okegawa T , Kinjo M , Watanabe K , Noda H , Kato M , Miyata A , Murata A , Yoshii M , Nutahara K , Higashihara E . The significance of the free-to-

complexed prostate-specific antigen (PSA) ratio in prostate cancer detection in patients with a PSA level of 4.1-10.0ng/ml. *BJU Int* , 2000 ; 85 : 708-14.

116. Furuya Y , Ohta S , Sato N , Kotake T , Sugano I , Nagao K , Masai M . Prostate-specific antigen density adjusted for the transition zone for staging clinically localized prostate cancer in Japanese patients with intermediate serum prostate-specific antigen levels . *Anticancer Res* , 2001 , Mar-Apr ; 21 (2B) : 1317-1320.

117. Letran JL , Blase AB , Loberiza FR , Meyer GE , Ransom SD , Brawer MK. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy : use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol* , 1998 , August , 160: 426-429.

118. Fowler JE , Bigler AS , Miles D , Yalkut DA . Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J Urol* , 2000 , March , 163 : 813-818.

119. Egawa S , Suyama K , Soh S , Kuwao S , Uchida T , Koshiba K . Inadequacy of free prostate specific antigen parameters in the prediction of pathologic extent of prostate cancer in Japanese men . *Urology* , 1998 , 52(2) : 230-236.

120. Finne P , Zhang WM , Auvinen A , Leinonen J , Maattanen L , Rannikko S , Tammela TLJ , Stenman UH . Use of the complex between prostate specific antigen and alfa-1-protease inhibitor for screening prostate cancer . *J Urol* , 2000 , December , 164 : 1956-1960.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO (Consentimento Livre e Esclarecido)

PROTOCOLO : Avaliação da dosagem sérica do Antígeno Prostático Específico (PSA) ajustado pelo volume da zona de transição na detecção precoce do câncer de próstata.

PATROCINADOR : Serviço de Urologia do HCPA

INVESTIGADOR : Dr. Marcos Dias Ferreira

ORIENTADOR : Prof. Dr. Walter José Koff

1 . Introdução :

Neste momento você está tendo a opção de participar de um estudo para a avaliação de um novo método de detecção precoce do câncer de próstata . O investigador irá responder qualquer dúvida que você tenha sobre este consentimento ou sobre o estudo. Por favor, leia cuidadosamente este consentimento e não hesite em perguntar sobre qualquer dúvida.

2. Proposta do Estudo:

Existem atualmente vários métodos de tentativa de detecção precoce do câncer de próstata disponíveis nos serviços de urologia. Entre eles podemos citar alguns já conhecidos : a dosagem sérica do PSA (o exame de sangue) , o toque retal (o exame com o dedo no ânus) , a ultrassonografia transretal da próstata (exame de ecografia pelo ânus) e outros índices utilizados pelos urologistas a partir destes já relacionados . Este novo estudo avaliará mais um método proposto para aumentar a chance de detecção precoce do câncer da próstata , utilizando alguns destes exames já citados (como o exame de sangue e a ecografia da próstata).

3. Duração do estudo e número de participantes:

A duração esperada deste estudo é de 04 meses . Está prevista a participação de aproximadamente 150 pacientes distribuídos nas 03 grandes equipes do Serviço de Urologia . Destes, serão selecionados para avaliação apenas os que preencherem determinados critérios de seleção .

4. Procedimentos a serem seguidos:

Você deverá comparecer ao ambulatório de Urologia , na Zona 08 deste hospital para realizar a primeira avaliação da Quinzena da Próstata (após ter previamente agendado sua consulta) . Depois desta primeira consulta , onde lhe serão fornecidos alguns questionários para preenchimento além de exames físico e laboratoriais (coleta de sangue) , você será então encaminhado para um retorno nas semanas subseqüentes . Após esta segunda consulta , **se houver indicação** , você será encaminhado para a realização de uma ecografia da próstata (por via trans-retal) com o objetivo principal de se proceder a uma punção biópsia (retirada de mínimos fragmentos , através de uma agulha fina , para avaliação microscópica) . Por fim , em seu próximo retorno , dependendo do resultado de sua avaliação urológica , você será (**ou não**) encaminhado para tratamento.

5. Desconfortos e riscos:

A coleta de sangue para os exames laboratoriais pode causar dor no local da coleta bem como provocar pequenos hematomas . Em casos raros , uma infecção no local da coleta poderá ocorrer . Em pessoas sensíveis , a coleta por si só , pode causar desmaios . Quanto ao exame de toque retal , também pode provocar mal-estar e desmaios em pessoas mais sensíveis . Por fim , o exame de ecografia prostática trans-retal com bi-

ópsia , além de ser um pouco desconfortável , pode ocasionar algum pequeno sangramento por via anal e/ou uretral (pelo canal da urina) .

6. Confidencialidade dos dados (sigilo):

A menos que requerido judicialmente , apenas o investigador e os médicos envolvidos em seu atendimento , além de você mesmo , terão acesso aos dados confidenciais de seu prontuário médico e dados que o identifiquem pelo nome . Você não será identificado em nenhum relato ou publicação resultante deste estudo . Assinando este consentimento você estará autorizando para estas pessoas o acesso ao seu prontuário médico e aos seus dados .

7. Alternativas de detecção precoce:

As alternativas ao presente método proposto são aquelas já citadas que , inclusive , já lhe foram oferecidas desde o início de sua primeira consulta na “ Quinzena da Próstata ” ; lembrando : o escore de sintomas , o toque retal e o exame do PSA .

8. Benefícios aos participantes:

Você poderá detectar precocemente a presença de doenças na sua próstata , inclusive e principalmente o câncer . Todos os testes labo-

ratoriais , avaliações ecográficas e cuidados médicos requeridos como parte deste estudo não implicarão em nenhum custo para você . Outros pacientes podem vir a se beneficiar dos resultados deste estudo , em especial pela possibilidade de redução das indicações de biópsia da próstata . Você terá disponível em seu prontuário os dados referentes a esta avaliação , em especial , e a todas as outras que porventura venham a ser indicadas e realizadas dentro das rotinas internacionais de investigação de doenças prostáticas .

9. Pessoas para contato:

O investigador e seus auxiliares irão responder a todas as suas dúvidas . Se você tiver dúvidas adicionais , durante o decorrer do estudo , sobre seus direitos como participante do estudo , em caso de algum dano relacionado ao estudo ou qualquer outro problema que surgir , você pode contatar : Dr. Marcos Dias Ferreira , fone: 9963 0260 ou Prof. Dr. Walter J. Koff , fone: 316 8286 .

10. Participação voluntária:

A sua decisão de participar neste estudo é inteiramente voluntária e a recusa em participar não envolverá nenhuma penalidade ou perda de benefícios aos quais você tenha direito .

Além disso , você pode sair do estudo em qualquer momento , sem qualquer penalidade ou perda de benefícios .

11. Consentimento para participação no estudo:

Eu li este termo de consentimento cuidadosamente e entendo e concordo com todos os pontos . Todas as perguntas levantadas foram respondidas satisfatoriamente e minhas dúvidas esclarecidas . Eu recebi uma cópia deste termo de consentimento . Eu compreendo que sou livre para sair do estudo em qualquer momento , sem afetar meu tratamento futuro .

Eu concordo em participar deste estudo .

- paciente ASSINATURA -

- paciente NOME -

- INVESTIGADOR -

Porto Alegre , de de .

(Preenchimento pelo paciente , de próprio punho)