

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
MESTRADO ACADÊMICO EM ODONTOLOGIA
LUCIANO POUSA CARTAFINA**

**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA BIÓPSIA PROSTÁTICA
SATURADA, COM RETIRADA DE DEZOITO FRAGMENTOS COMPARADA COM
A DE DOZE FRAGMENTOS**

**UBERABA - MG
2024**

LUCIANO POUSA CARTAFINA

**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA BIÓPSIA PROSTÁTICA
SATURADA, COM RETIRADA DE DEZOITO FRAGMENTOS COMPARADA COM
A DE DOZE FRAGMENTOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia - Mestrado Acadêmico da Universidade de Uberaba, área de concentração Biopatologia, como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Bertulucci Rocha Rodrigues.

UBERABA - MG

2024

Catálogo elaborado pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

C24a Cartafina, Luciano Pousa.
Avaliação da acurácia diagnóstica da biópsia prostática saturada, com retirada de dezoito fragmentos comparada com a de doze fragmentos / Luciano Pousa Cartafina. – Uberaba (MG), 2024.
54 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Uberaba.
Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração em Biopatologia.
Orientadora: Profa. Dra. Denise Bertulucci Rocha Rodrigues.

1. Próstata – Câncer. 2. Tumores. 3. Câncer em homens. 4. Câncer - Diagnóstico. I. Rocha. Denise Bertulucci. II. Universidade de Uberaba. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração em Biopatologia. III. Título.

CDD: 616.99463

LUCIANO POUSA CARTAFINA

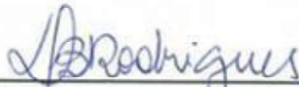
**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA BIÓPSIA PROSTÁTICA
SATURADA, COM RETIRADA DE DEZOITO FRAGMENTOS COMPARADA COM
A DE DOZE FRAGMENTOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia - Mestrado Acadêmico da Universidade de Uberaba, área de concentração Biopatologia, como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Bertulucci Rocha Rodrigues.

Aprovado (a) em: 04/03/2024

BANCA EXAMINADORA:



Prof.ª Dr.ª Denise Bertulucci Rocha Rodrigues
Orientadora
Universidade de Uberaba



Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Pinto
Universidade de Uberaba

EMERSON
ABDULMASSIH WOOD
DA SILVA

Assinado de forma digital por
EMERSON ABDULMASSIH WOOD
DA SILVA
Data: 2024.03.06 00:40:16 -0300

Prof. Dr. Emerson Abdulmassih Wood da Silva
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Às minhas amadas mulheres, mais a Nina,
que dividiram comigo minhas angústias, medos,
fraquezas, cansaço, sempre me dando força,
esperança, fé, convicção do caminho certo,
a paz e a certeza da vitória.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus pela oportunidade, saúde, perseverança e disposição para realização deste meu projeto nessa altura da vida, após 46 anos de dedicação a Urologia.

Às minhas filhas, Maria Isabela e Maria Luísa, juntamente com minha amada esposa Dina Teresa, pelas noites juntos em busca do melhor.

À Dra. Denise, que aceitou ser minha orientadora e confiou em mim, me oferecendo sua experiência e conhecimento científico, além de um coração repleto de compreensão, caridade e doação.

Aos mestres queridos que tive o privilégio de conhecer e conviver, além de aprender muito em todos os sentidos: Dr. César Penazzo Lepri, Dra. Denise Tornavoi de Castro, Dr. Geraldo Thedei Junior, Dr. João Paulo Silva Servato, Dr. Marcelo Rodrigues Pinto, Dr. Marcelo Sivieri Araujo, Dra. Maria Angélica Hueb de Menezes Oliveira, Dra. Ruchele Dias Nogueira e Dra. Sanívia Aparecida de Lima Pereira.

Ao querido Dr. e amigo Chamberttan Desidério da Silva, que com paciência, zelo, conhecimento, profissionalismo e sobretudo com um imenso coração, me ajudou nesse processo de subir mais um degrau na escala do conhecimento.

Ao amigo Prof. Dr. Virmondes Rodrigues Junior pelas contribuições pontuais nas nossas análises e orientação precisa.

À Biomédica Gabriela Terra que tão prontamente se dispôs a ajudar e contribuiu de forma importante nas pesquisas bibliográficas.

Às minhas companheiras de jornada nessa formação, que colaboraram tanto em sala de aula como fora dela, sempre me estendendo a mão. Agradeço o convívio enriquecedor e afetuoso, me senti um jovem estudante novamente.

Às secretárias da Pós-Graduação, Flávia e Lana, por toda ajuda, paciência e boa vontade, me auxiliando em todas as necessidades.

A todos os amigos que me incentivaram nessa conquista.

À Universidade de Uberaba, um celeiro de grandes mestres que aqui desenvolvem seu trabalho elevando o nível e o nome dessa instituição.

Enfim, a todos que de alguma forma incentivaram ou contribuíram para a realização desse projeto

“Toda pesquisa é um permanente início-reinício em ciclos convergentes que representam a expressão pessoal cada vez mais livre, produtiva e construtiva em prol do benefício de todos.”

Cerato SMM.

RESUMO

O carcinoma da próstata (CaP) representa um importante causa de morbidade e mortalidade no mundo atual, sendo a segunda causa de mortalidade no sexo masculino. É o tumor maligno mais frequente nos homens com idade superior a 50 anos de idade e a sua incidência tende a crescer nas próximas décadas com o aumento da expectativa de vida. O diagnóstico é realizado através do exame dos fragmentos obtidos por meio da biópsia desse órgão em pacientes com elevação do antígeno específico prostático (PSA), sem causa aparente ou com o toque retal alterado. O objetivo no trabalho é avaliar a acurácia da biópsia de próstata com retirada de 18 fragmentos em comparação a de 12 fragmentos, como realizado de rotina, no diagnóstico do CaP. Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e observacional, com análise de prontuários de 100 pacientes que realizaram a biópsia prostática de 18 fragmentos e 99 pacientes que realizaram a de 12 fragmentos. Observou-se fatores como: idade, valores de PSA, relação PSA l/t, volume da próstata, STUI e escala ISUP. Na análise dos resultados a biópsia com retirada de 18 fragmentos revelou-se precisa em todos os parâmetros avaliados, com um valor de $p = 0,002$ no teste Qui-quadrado. Concluiu-se que a acurácia diagnóstica da biópsia de 18 fragmentos tem uma associação significativa em pacientes com suspeita de câncer de próstata já no primeiro exame.

Palavras-chave: Antígeno Prostático Específico. Biópsia. Biópsia guiada por imagem. Diagnóstico. Neoplasias de Próstata. Saúde do homem.

ABSTRACT

Prostate carcinoma (CaP) represents an important cause of morbidity and mortality in the world today, being the second cause of mortality in males. It is the most common malignant tumor in men over 50 years of age and its incidence tends to increase in the coming decades with increased life expectancy. The diagnosis is made through the examination of fragments obtained through a biopsy of this organ in patients with elevated prostate specific antigen (PSA), without an apparent cause or with an altered rectal examination. The objective of the study is to evaluate the accuracy of prostate biopsy with the removal of 18 fragments compared to 12 fragments, as routinely performed, in the diagnosis of PCa. This is a retrospective, cross-sectional and observational study, analyzing the medical records of 100 patients who underwent a prostate biopsy of 18 fragments and 99 patients who underwent a prostate biopsy of 12 fragments. Factors such as: age, PSA values, PSA l/t ratio, prostate volume, LUTS and ISUP scale were observed. When analyzing the results, the biopsy with the removal of 18 fragments proved to be accurate in all evaluated parameters, with a value of $p = 0.002$ in the Chi-square test. It was concluded that the diagnostic accuracy of the biopsy of 18 fragments was verified, showing that it should be applied to patients suspected of having prostate cancer during the first examination.

Keywords: Biopsy. Diagnosis. Men's Health. Image-Guided Biopsy. Prostate-Specific Antigen. Prostatic Neoplasms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição da idade nos grupos de 12 fragmentos e 18 fragmentos. Representação de média +- desvio padrão	35
Figura 2. Distribuição da associação entre o número de fragmentos da biópsia e número de pacientes com diagnóstico de câncer de próstata, classificada em ausente e presente	36
Figura 3. Avaliação dos níveis de PSA total em A, avaliação da relação L/T (%) na figura 3B e a distribuição de pacientes	37
Figura 4. Avaliação do volume da próstata (cm ³) nos grupos de 12 fragmentos e 18 fragmentos, com e sem CaP, respectivamente. (**p<0,05, realizado teste de Mann Whitney para comparação)	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização dos grupos de pesquisa34

Tabela 2- Avaliação da efetividade da biópsia para o diagnóstico do câncer de próstata, em pacientes que não apresentavam STUI (sintomas do trato urinário inferior) 39

Tabela 3- Avaliação da efetividade da biópsia para o diagnóstico do câncer de próstata, segundo a avaliação ISUP, lobo direito40

Tabela 4- Avaliação da efetividade da biópsia para o diagnóstico do câncer de próstata, segundo a avaliação ISUP, lobo esquerdo41

LISTA DE ABREVIATÖES

CaP	câncer / carcinoma de próstata
LMA	leucemia mieloide aguda
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EUA	Estados Unidos da América
HPC1	Hereditary Prostatic Cancer 1
PCAP	Predisposing for Prostate Cancer
DHT	5-alfa-dihidrotestosterona
IGF-1	fator de crescimento insulina - símile 1
GH	hormônio do crescimento
HPB	hiperplasia benigna da próstata
STUI	sintomas do trato urinário inferior
PSAt	antígeno prostático específico total
PSA	antígeno prostático específico
SBU-SP	Sociedade Brasileira de Urologia - secção São Paulo
FDA	Food and Drug Administration
PSAI	antígeno prostático específico livre
PSAI/PSAt	relação antígeno prostático específico livre sobre antígeno prostático específico total
USTRP	ultrassonografia transretal da próstata
NIP	neoplasia intraepitelial prostática
ASAP	proliferação atípica de pequenos ácinos

SUMÁRIO

Levantamento Bibliográfico	14
Artigo que será submetido à Revista Einstein	22
Introdução	23
Objetivo.....	29
Metodologia	30
Análise Estatística.....	33
Resultados	34
Discussão.....	42
Conclusão.	45
Referências	46

O câncer de próstata (CaP) é a segunda neoplasia mais comum do homem, atrás apenas do câncer de pele não melanoma, e sua incidência vem aumentando continuamente nas últimas décadas (SARRIS, A.B. et al., 2018). Segundo a Global Cancer Statistics (Globocan), excluindo o câncer de pele não melanoma, estimou-se no mundo para o ano de 2020, 19,3 milhões de casos novos de câncer e 9,9 milhões de mortes. Destes, respectivamente 10,1 milhões (52,3%) e 5,5 milhões (55,5%) foram em homens (WANG et al, 2022). O câncer de próstata representa 29% dos diagnósticos de câncer a cada ano entre a população masculina no nosso país, sendo que um em cada seis homens será diagnosticado com esta doença durante a vida. Ainda, no Brasil, a estimativa é de 65.840 casos de câncer de próstata sejam diagnosticados no país anualmente entre os anos de 2020 a 2022, sendo equivalente a 62,95 casos novos/100 mil homens (PELOSO-CARVALHO et al., 2021). Para o triênio 2023 a 2025 são esperados 71730 casos novo de câncer de próstata, correspondendo a 67,86 casos novos a cada 100 mil homens (MINISTÉRIO DA SAÚDE-INCA-2022).

Existem fatores de risco bem conhecidos para o desenvolvimento do CaP, dentre os quais: o envelhecimento, o risco da doença aumenta com a idade, que está diretamente relacionada ao envelhecimento do tecido prostático e ao processo de sua restauração; histórico familiar, pois ter um familiar de primeiro grau com a doença aumenta em três vezes a chance de desenvolvê-la, dois familiares aumenta em cinco vezes a chance e três familiares aumenta em 11 vezes a chance de apresentar o CaP; estilo da vida da população ocidental caracterizado por dieta altamente calórica e sedentarismo; testículos produtores de testosterona; etnia, sabe-se que homens negros tem incidência duas a três vezes maior que em homens brancos, pois apresentam mais polimorfismos moleculares que conferem maior agressividade ao tumor, maior sensibilidade androgênica; e consumo de cigarro, um grave problema de saúde pública, responsável por 71% das mortes por câncer de pulmão (OMS, 2022). O cigarro além de contribuir para o aparecimento de vários tipos de câncer: Leucemia Mieloide Aguda; câncer da cavidade oral, faringe, esôfago, laringe, traqueia, brônquios, pulmão, pâncreas, fígado, colo uterino, cólon, reto, trato urinário entre outros, no CaP aumenta em 61% o risco de morte e de reincidência desse tipo de

tumor (Center for Disease, 2020). O cigarro eletrônico também possui seu papel nesse meio, associado às doenças respiratórias, responsável ainda em aumentar a ocorrência de doenças relacionadas ao cigarro comum, como o câncer de próstata (Harvard University, 2018). Existem mais de 80 substâncias nocivas à saúde identificadas neste dispositivo para fumantes, destacando-se metais pesados e substâncias cancerígenas, sendo responsável pela morte de 433 pessoas em 2022. Nesse mesmo ano, a diretoria colegiada da ANVISA reafirmou a proibição da comercialização, importação e propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, melhorando a fiscalização e orientação da população. Em contrapartida, evidências científicas apontam que a atividade física melhora a capacidade funcional, a composição corporal, a atividade das células matadoras naturais (natural killer), o estado de humor e a qualidade de vida em pacientes com câncer (Chung et al, 2011; Klein et al, 2000; Schurman et al, 2002).

O risco estimado do CaP varia de 6,3 a 83,4 casos por 100 mil homens, sendo maior a incidência nas Américas, Europa Oriental, Países Escandinavos, Austrália e África, deste modo o número de casos de câncer de próstata varia geograficamente, com áreas de maior ou menor prevalência (Center et al, 2012). Na cidade de Shanghai (China), a incidência de novos casos por ano é de 0,8 por 100.000 habitantes, enquanto em algumas cidades dos EUA, como Atlanta, a doença é identificada em 100 por 100.000 habitantes, o que corresponde à uma incidência 120 vezes maior (Zaridze & Boyle, 1987). Países como EUA, Canadá, Brasil, África do Sul, Bielorrússia, Bulgária e Eslováquia tem alta incidência de câncer de próstata e altas taxas de mortalidade, enquanto estas são marcadamente menores em países asiáticos. Nos EUA, a diferença é bastante evidente e mostra que a população negra apresenta maior incidência e mortalidade por câncer de próstata em relação a população branca, cerca de 70%. Esta, por sua vez, tem taxas consideravelmente mais altas que a população de origem asiática, na qual observa-se melhor qualidade de vida e hábitos alimentares saudáveis (Sarma et al, 2006).

Na patologia do câncer de próstata, o primeiro gene foi localizado no cromossomo 1 (1q 24-25), denominado HPC1 (Hereditary Prostate Cancer), no ano de 1996. Após dois anos, foi descrito um segundo locus, no cromossomo 1 (1q 42-43), denominado PCAP (Predisposing for Cancer Prostate). Os homens portadores de mutação BRCA 1 têm um risco três vezes maior de desenvolver câncer de próstata

do que os não portadores; para BRCA 2, este risco é ainda mais elevado, chegando a ser oito vezes maior quando comparado a não portadores (Eeles et al, 1998; Smith et al, 1996). Além disso, as mutações em BRCA também aumentam as chances de desenvolver outros tipos de câncer, como pâncreas, colón e melanoma (Messina et al, 2020).

A testosterona exerce um importante papel na evolução do carcinoma de próstata, encontrada nas células do epitélio e do estroma prostático, onde é reduzida pela 5-alfa-redutase para sua forma mais ativa a 5-alfa-dihidrotestosterona. A DHT se liga ao receptor de andrógeno, ativando os elementos de resposta dos genes-alvos e promovendo a proliferação celular, considerando que, no CaP, ocorrem alterações na proliferação e na diferenciação das células que compõem o epitélio da glândula. O crescimento e a manutenção do epitélio prostático normalmente são regulados pela testosterona e pela vitamina D, o andrógeno estimula a proliferação celular, enquanto os metabólitos da vitamina D inibem (Russel et al, 1998). Ambas as vias interagem em vários níveis com o eixo do fator de crescimento insulina - simile 1, sendo que alterações nas mesmas têm sido relacionadas ao câncer prostático. O IGF-1 é produzido predominantemente pelo fígado sob ação do GH e sob estímulo da insulina. Ele é responsável pelo aumento da proliferação celular e pela inibição da apoptose no câncer prostático. No estado de restrição calórica, fortemente protetora contra o desenvolvimento de neoplasias, os níveis de IGF-1 e insulina encontram-se diminuídos. Por outro lado, pacientes obesos tendem a apresentar níveis maiores de insulina e conseqüentemente níveis maiores de IGF-1, o que, segundo estudos realizados em camundongos, favoreceria o crescimento de implante de tumores de próstata (Ozden et al, 2004; Ruijter et al, 1999; Stattin et al, 2000).

Outro fator a ser considerado na promoção do câncer prostático é a alimentação, o consumo de gorduras saturadas, principalmente presentes na carne vermelha e laticínios seriam alguns desses fatores predisponentes para o desenvolvimento do câncer. Aminas heterocíclicas, provenientes do cozimento em altas temperaturas por tempo prolongado de carnes vermelhas, parecem ter efeito carcinogênico sobre a próstata (Norrish et al, 1999). Em contrapartida, algumas substâncias são realmente protetoras para a próstata, como a vitamina E, o selênio, a dieta rica em fibras e os exercícios físicos regulares (Tymchuk et al, 2002). A ingestão de γ -tocoferol, um dos principais componentes da vitamina E, presente em

grande quantidade nos alimentos ricos em soja, diminui em cinco vezes o risco de desenvolvimento do câncer de próstata em indivíduos ao redor dos 50 anos. O licopeno, substância antioxidante presente em grande quantidade no tomate, na goiaba e melancia, está sendo relacionado a um aumento da conexina, uma substância que age sobre as junções intercelulares, diminuindo a proliferação celular. Demonstrou-se ainda um efeito sinérgico entre o licopeno e a 1,25-dihidroxitamina D3 sobre a proliferação e diferenciação das células epiteliais (Campos-Fernandes et al, 2009; Helzlsouer et al, 2000).

Sabe-se que o câncer de próstata é uma doença absolutamente assintomática em sua fase inicial, enquanto nos casos de doença muito avançada os sintomas podem ser confundidos com a manifestação benigna da doença, HPB e sintomas do trato urinário inferior.

Cerca de 70% a 80% do câncer de próstata origina-se na zona periférica desse órgão, e em geral são multifocais, podendo ser macroscopicamente identificados em apenas um quarto dos casos, caracterizando-se por tumor sólido, de consistência endurecida e coloração branco-amarelada, necrose e hemorragia são excepcionais (McNeal et al, 1988). O advento e a introdução na prática clínica do PSA em conjunto com o exame de toque retal, trouxe a possibilidade de diagnosticar lesões malignas enquanto ainda localizadas na próstata, o que permite na maioria das vezes, tratamento curativo (Etzioni et al, 2008). O valor de referência do PSA oscila com a idade, sendo mais elevado em indivíduos mais idosos. E, também em casos de afecções prostáticas, tais como: infarto prostático, prostatites agudas e crônicas, manipulações prostáticas e uretrais, ejaculação, exercícios com bicicleta entre outros (Catalona et al, 1991). A SBU-SP recomenda o exame em homens a partir dos 45 anos de idade, e em negros e em homens com histórico familiar a partir dos 40 anos de idade. É importante afirmar a necessidade de fazer o exame completo, PSA e toque retal, visto que 20% dos cânceres prostáticos não serão detectados ao realizar apenas o PSA, à medida que apenas 8% dos tumores não serão identificados ao concluir o exame completo (SBU-SP, 2022).

O PSA sintetizado no epitélio ductal e nos ácinos prostáticos foi primeiramente identificado no líquido seminal, em 1971, que por sua aparente especificidade foi utilizado como um marcador de vítimas de estupro, em medicina legal (Graves et al, 1985; Hara et al, 1971). Em 1979, Wang et al isolaram do tecido prostático, uma

proteína batizada de “antígeno prostático específico” (PSA) e descobriram que suas características imunológicas eram idênticas às da encontrada no líquido seminal (LOPES et al, 1990). No ano seguinte, 1980, desenvolveu-se o primeiro teste sorológico para medir o PSA sérico humano, liberado, em 1986 pelo Food and Drug Administration (FDA) americano, para uso clínico e, que até os dias de hoje, é um valioso instrumento para diagnóstico precoce e avaliação de seguimento clínico ou cirúrgico de pacientes com câncer de próstata detectado (Kuriyama et al, 1980; Lopes et al, 1980).

Para o diagnóstico de CaP em pacientes com suspeita, considere PSA elevado e toque retal alterado, realiza-se a biópsia prostática. A primeira descrição de biópsia de próstata, com a utilização da agulha de Vim Silvermann dirigida digitalmente ao nódulo palpável, foi realizada em 1937 e passou por grandes aperfeiçoamentos até os dias de hoje. Indica-se a biópsia prostática também em pacientes mais jovens, com idade abaixo dos 55 anos e que tenham PSA acima de 2,5 ng/mL, em pacientes com densidade do PSA acima de 0,15 e velocidade anual do PSA acima de 0,75 ng/mL, e ainda naqueles pacientes com relação PSAi/PSAt abaixo de 25% (Catalona et al, 1998; Hodge et al, 1989; Ragde et al, 1988).

Após o surgimento da biópsia prostática, descrita anteriormente, um feito valioso foi o advento da ultrassonografia transretal da próstata (USTRP), em 1981, na qual os nódulos palpáveis puderam ser vistos e biopsiados com mais precisão, e com a utilização de material apropriado. Pesquisas realizadas propuseram a biópsia randomizada, sistemática e aleatória com 6 punções na linha para-sagital, revolucionando a técnica de biópsia para o diagnóstico do câncer prostático, ficando esta técnica mundialmente reconhecida e aprovada como biópsia sextante (Hodge et al, 1989). Todavia, com o amplo emprego do PSA os urologistas necessitavam repetir biópsias com frequência naqueles pacientes que persistiam com o PSA em níveis elevados após a primeira biópsia negativa. Estudos subsequentes relataram um ganho no diagnóstico de câncer entre 20 e 35% quando utilizavam um maior número de punções, bem como as vantagens das técnicas de biópsia prostática com maior número de fragmentos, geralmente 10 a 13 amostras, envolvendo sempre as faces latero-laterais deste órgão (Eskew et al, 1997; Presti Jr et al, 2000).

Em 2003, aproximadamente 190.000 novos casos de câncer de próstata foram detectados nos EUA, sendo que a maioria tinha PSA elevado, acima de 4 ng/mL como

principal dado suspeito. O índice poderia ser maior se para a indicação da biópsia prostática, caso fosse levado em conta artigos recentes que mostram a alta incidência (entorno de 35%), de câncer prostático em homens abaixo de 60 anos, com PSA entre 2,5 e 4 ng/mL (Thompson et al, 2004).

Esquemas estendidos de biópsia prostática por agulha, de 12 ou 18 fragmentos, aumentam a probabilidade do diagnóstico de câncer de próstata em estágio inicial e devem ser adotados para pacientes jovens com PSA abaixo de 10 ng/mL, toque retal sem nódulos e em caso de re-biópsia (Pepe & Aragona, 2005).

Apesar da grande maioria dos tumores serem diagnosticados na primeira biópsia, 70% a 80% dos pacientes deixam dúvidas quando esta resulta negativa. Entre 15% a 30% dos cânceres de próstata o diagnóstico é realizado com a re-biópsia quando seguidos os fatores preditivos para positividade do exame. Os fatores preditivos e indicativos para uma re-biópsia são:

- 1- PSA em elevação e com velocidade acima de 0,75 ng/mL/ano.
- 2- NIP de alto grau, 16% das biópsias com NIP de alto grau tem câncer de próstata ou vão desenvolvê-lo, por isto esses casos exigem acompanhamento mais cauteloso e novas biópsias.
- 3- ASAP, na primeira biópsia, 40% têm ou irão desenvolver CaP, necessitando de nova biópsia em até 8 meses.
- 4- Densidade do PSA, é calculado pelo PSA_t dividido pelo volume prostático, se o resultado for maior que de 0,15 é classificado como risco de apresentar CaP e abaixo de 0,15 é considerado com menor chance de apresentar o CaP.
- 5- Relação PSA_i/PSA_t, abaixo de 25% associar a presença de CaP e acima de 25% uma maior chance de não apresentar esta doença (Lopez-Corona et al, 2003).

A recomendação é, preferencialmente, realizar a nova biópsia com pelo menos seis semanas da inicial, se houver indicação de terceira ou quarta re-biópsias, aguardar oito semanas. Não há maior índice de complicações quando seguidas essas recomendações. A indicação de uma terceira ou quarta re-biópsias depende da suspeita clínica e dos fatores preditivos, sendo a detecção de câncer de próstata em torno de 5% nesses casos. Deve-se parar na quarta re-biópsia consecutiva, salvo em situações especiais (Djavan et al, 2001). Quanto ao número exato de fragmentos, não

existe um consenso na re-biópsia, entretanto, mais da metade dos diagnósticos foi feito nos novos fragmentos além dos sextantes (Applewhite et al, 2002). Deve-se colher fragmentos extras das regiões periféricas e suas adjacências onde houver NIP (lesão não invasiva da próstata, que apresenta anormalidades genéticas, perda de controle das funções celulares e características fenotípicas de câncer invasivo, 16% evoluem para CaP) ou ASAP (células prostáticas atípicas, cujos critérios morfológicos são insuficientes para um diagnóstico definitivo de CaP, significa que há algo anormal acontecendo, e 40% evoluem para carcinoma de próstata). A coleta de mais fragmentos (biópsia estendida ou de saturação), além de aumentar a chance de positividade, fornece mais e melhores dados da extensão extracapsular do tumor (Naya et al, 2004).

A biópsia prostática deve ser realizada através do USTRP, pistola de Biopsy movida a mola, com agulha padrão TRU=CUT 18, e transdutor “end fire”, paciente sedado ou anestesiado em decúbito lateral esquerdo com as coxas fletidas, em jejum de oito horas, com preparo intestinal de véspera, em uso de antibióticos de amplo espectro. Atenção especial para pacientes diabéticos, imunodeprimidos, em uso recente de corticoides, com sintomas do trato urinário importantes, pacientes com próstatas volumosas, pacientes anticoagulados e paciente com valvulopatias (Djavan et al, 2001).

As complicações da biópsia prostática poderão ser imediatas ou tardias. As imediatas consistem em: sangramento retal em 2,1%, hematúria em 62% e episódios vasovagais em 2,8%, enquanto as tardias: febre em 2,9%, hematospermia em 9,8%, disúria persistente em 7,2%, infecção em 2,5%, prostatite aguda em 1,8% e uro-sepsis em 0,1% (Solha et al, 2013). O aumento de fragmentos na biópsia prostática (10 ou 15 fragmentos), não aumentou a taxa de complicações (Berger et al, 2004).

A realização da biópsia com 18 fragmentos obtidos através da punção prostática sextante guiada pelo ultrassom transretal e sedação do paciente, já no primeiro momento, aumenta a chance do diagnóstico do câncer prostático nos pacientes a ela submetidos. Possibilitando, ainda, avaliar se este aumento para 18 fragmentos poderá aumentar a chance de diagnosticar mais doença em grupos específicos: em relação a idade, histórico familiar, faixa de PSA, volume prostático obtido através do ultrassom transretal e toque retal alterado.

Sendo assim, o presente trabalho investigou a acurácia no diagnóstico de câncer de próstata de pacientes submetidos a biópsia com 18 fragmentos em comparação com a biópsia de 12 fragmentos, correlacionando fatores como idade, valores de PSA, relação PSA l/t, volume da próstata, STUI e escala ISUP (classificação da gravidade do tumor segundo a escala de Gleason), além de procurar evitar re-biópsia e complicações inerentes ao ato, trazendo ao paciente mais conforto, segurança, tranquilidade e diminuição de gastos.

Artigo que será submetido à Revista Einstein (São Paulo).

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a segunda neoplasia mais comum do homem, atrás apenas do câncer de pele não melanoma, e sua incidência vem aumentando continuamente nas últimas décadas (4). Representa 29% dos diagnósticos de câncer a cada ano entre a população masculina no nosso país, sendo que um em cada seis homens será diagnosticado com câncer de próstata durante a vida (22). No Brasil, em 2019, foi o câncer que ocupou o segundo lugar em letalidade, foram 15.963 óbitos, e somente no ano de 2020 foram diagnosticados 98 mil novos casos (23).

Existem fatores de risco bem conhecidos para o desenvolvimento do CaP, dentre os quais: o envelhecimento, o risco da doença aumenta com a idade que está diretamente relacionada ao envelhecimento do tecido prostático e ao processo de sua restauração; histórico familiar, pois ter um familiar de primeiro grau com a doença aumenta em três vezes a chance de desenvolvê-la, dois familiares aumenta em cinco vezes a chance e três familiares aumenta em 11 vezes a chance de apresentar o CaP; estilo da vida da população ocidental caracterizado por dieta altamente calórica e sedentarismo; testículos produtores de testosterona; etnia, sabe-se que homens negros tem incidência duas a três vezes maior que em homens brancos, pois apresentam mais polimorfismos moleculares que conferem maior agressividade ao tumor, maior sensibilidade androgênica; e consumo de cigarro, um grave problema de saúde pública, responsável por oito milhões de mortes/ano no mundo, com 47 substâncias comprovadamente cancerígenas, aumente em 61% o risco de morte em pacientes com CaP e eleva em 61% a reincidência deste tipo de tumor, (17; 18; 39; 41; 48).

Outro fator a ser considerado na promoção do câncer prostático é a alimentação, o consumo de gorduras saturadas, principalmente presentes na carne vermelha e laticínios seriam alguns desses fatores predisponentes para o desenvolvimento do câncer. Aminas heterocíclicas, provenientes do cozimento em altas temperaturas por tempo prolongado de carnes vermelhas, parecem ter efeito carcinogênico sobre a próstata (32). Em contrapartida, algumas substâncias são realmente protetoras para a próstata, como a vitamina E, o selênio, a dieta rica em fibras e os exercícios físicos regulares (47). A ingestão de γ -tocoferol, um dos principais componentes da vitamina E, presente em grande quantidade nos alimentos ricos em soja, diminui em cinco vezes o risco de desenvolvimento do câncer de próstata em indivíduos ao redor dos 50 anos. O licopeno, substância antioxidante presente em grande quantidade no tomate, na goiaba e melancia, está sendo relacionado a um aumento da conexina, uma substância que age sobre as junções intercelulares, diminuindo a proliferação celular. Demonstrou-se ainda um efeito sinérgico entre o licopeno e a 1,25-dihidroxitamina D3 sobre a proliferação e diferenciação das células epiteliais (5; 20).

Sabe-se que o câncer de próstata é uma doença absolutamente assintomática em sua fase inicial, enquanto nos casos de doença muito avançada os sintomas podem ser confundidos com a manifestação benigna da doença, Hiperplasia Benigna da Próstata (HPB) e sintomas do trato urinário inferior (STUI) (29).

O advento e a introdução na prática clínica do antígeno prostático específico (PSA) em conjunto com o exame de toque retal, trouxe a possibilidade de diagnosticar lesões malignas, enquanto, ainda localizadas na próstata, o que permite na maioria das vezes, tratamento curativo (15). O valor de referência do PSA oscila com a idade, sendo mais elevado em indivíduos mais idosos. E, também em casos de afecções

prostáticas, tais como: infarto prostático, prostatites agudas e crônicas, manipulações prostáticas e uretrais, ejaculação, exercícios com bicicleta entre outros (7). É importante afirmar a necessidade de fazer o exame completo, PSA e toque retal, visto que 20% dos cânceres prostáticos não serão detectados ao realizar apenas o PSA, à medida que apenas 8% dos tumores não serão identificados ao concluir o exame completo (43).

Para o diagnóstico de CaP em pacientes com suspeita, considere PSA elevado e toque retal alterado, realiza-se a biópsia prostática, indicada também em pacientes mais jovens, com idade abaixo dos 55 anos e que tenham PSA acima de 2,5 ng/mL, em pacientes com densidade do PSA acima de 0,15 e velocidade anual do PSA acima de 0,75 ng/mL, e ainda naqueles pacientes com relação PSAI/PSAt abaixo de 25% (6).

Após o surgimento da biópsia prostática, um feito valioso foi o advento da ultrassonografia transretal da próstata (USTRP), em 1981, na qual os nódulos palpáveis puderam ser vistos e biopsiados com mais precisão, e com a utilização de material apropriado. Pesquisas realizadas propuseram a biópsia randomizada, sistemática e aleatória com 6 punções na linha para-sagital, revolucionando a técnica de biópsia para o diagnóstico do câncer prostático, ficando esta técnica mundialmente reconhecida e aprovada como biópsia sextante (21). Todavia, com o amplo emprego do PSA os urologistas necessitavam repetir biópsias com frequência naqueles pacientes que persistiam com o PSA em níveis elevados após a primeira biópsia negativa. Estudos subsequentes relataram um ganho no diagnóstico de câncer entre 20 e 35% quando utilizavam um maior número de punções, bem como as vantagens das técnicas de biópsia prostática com maior número de fragmentos, geralmente 10 a 13 amostras, envolvendo sempre as faces latero-laterais deste órgão (14; 35).

Esquemas estendidos de biópsia prostática por agulha, de 12 ou 18 fragmentos, aumentam a probabilidade do diagnóstico de câncer de próstata em estágio inicial e devem ser adotados para pacientes jovens com PSA abaixo de 10 ng/mL, toque retal sem nódulos e em caso de re-biópsia (34).

Apesar da grande maioria dos tumores serem diagnosticados na primeira biópsia, 70% a 80% dos pacientes deixam dúvidas quando esta resulta negativa. Entre 15% a 30% dos cânceres de próstata o diagnóstico é realizado com a re-biópsia quando seguidos os fatores preditivos para positividade do exame. Os fatores preditivos e indicativos para uma re-biópsia são: 1- PSA em elevação e com velocidade acima de 0,75 ng/mL/ano. 2- NIP de alto grau, 16% das biópsias com NIP de alto grau tem câncer de próstata ou vão desenvolvê-lo, por isto esses casos exigem acompanhamento mais cauteloso e novas biópsias. 3- ASAP, na primeira biópsia, 40% tem ou vão desenvolver CaP, necessitando de nova biópsia em até 8 meses. 4- Densidade do PSA, que é calculado pelo PSA_t dividido pelo volume prostático, se o resultado for maior que de 0,15 é classificado como risco de apresentar CaP e abaixo de 0,15 é considerado com menor chance de apresentara o CaP. 5- Relação PSA_i/PSA_t , abaixo de 25% associar a presença de CaP e acima de 25% uma maior chance de não apresentar esta doença (28).

A recomendação é, preferencialmente, realizar a nova biópsia com pelo menos seis semanas da inicial, se houver indicação de terceira ou quarta re-biópsias, aguardar oito semanas. Não há maior índice de complicações quando seguidas essas recomendações. A indicação de uma terceira ou quarta re-biópsias depende da suspeita clínica e dos fatores preditivos, sendo a detecção de câncer de próstata em torno de 5% nesses casos. Deve-se parar na quarta re-biópsia consecutiva, salvo em situações especiais (11). Quanto ao número exato de fragmentos, não existe um

consenso na re-biópsia, entretanto, mais da metade dos diagnósticos foi feito nos novos fragmentos além dos sextantes (1). Deve-se colher fragmentos extras das regiões periféricas e suas adjacências onde houver NIP (lesão não invasiva da próstata, que apresenta anormalidades genéticas, perda de controle das funções celulares e características fenotípicas de câncer invasivo, 16% evoluem para CaP) ou ASAP (células prostáticas atípicas, cujos critérios morfológicos são insuficientes para um diagnóstico definitivo de CaP, significa que há algo anormal acontecendo, e 40% evolui para carcinoma de próstata). A coleta de mais fragmentos (biópsia estendida ou de saturação), além de aumentar a chance de positividade, fornece mais e melhores dados da extensão extracapsular do tumor (31).

A biópsia prostática deve ser realizada através do USTRP, pistola de Biopty movida a mola, com agulha padrão TRU=CUT 18, e transdutor “end fire”, paciente sedado ou anestesiado em decúbito lateral esquerdo com as coxas fletidas, em jejum de oito horas, com preparo intestinal de véspera, em uso de antibióticos de amplo espectro. Atenção especial para pacientes diabéticos, imunodeprimidos, em uso recente de corticoides, com sintomas do trato urinário importantes, pacientes com próstatas volumosas, pacientes anticoagulados e paciente com valvulopatias (12).

As complicações da biópsia prostática poderão ser imediatas ou tardias. As imediatas consistem em: sangramento retal em 2,1%, hematúria em 62% e episódios vaso-vagais em 2,8%, enquanto as tardias: febre em 2,9%, hematospermia em 9,8%, disúria persistente em 7,2%, infecção em 2,5%, prostatite aguda em 1,8% e uro-sepsis em 0,1% (44). O aumento de fragmentos na biópsia prostática (10 ou 15 fragmentos), não aumentou a taxa de complicações (2).

A realização da biópsia com 18 fragmentos obtidos através da punção prostática sextante guiada pelo ultrassom transretal e sedação do paciente, já no

primeiro momento, aumenta a chance do diagnóstico do câncer prostático nos pacientes a ela submetidos. Possibilitando, ainda, avaliar se este aumento para 18 fragmentos poderá aumentar a chance de diagnosticarmos mais doença em grupos específicos: em relação a idade, histórico familiar, faixa de PSA, volume prostático obtido através do ultrassom transretal e toque retal alterado.

OBJETIVO

Investigar a acurácia no diagnóstico de câncer de próstata de pacientes submetidos a biópsia com 18 fragmentos em comparação com a biópsia de 12 fragmentos, correlacionando fatores como idade, valores de PSA, relação PSA l/t, volume da próstata, STUI e escala ISUP (classificação da gravidade do tumor segundo a escala de Gleason), além de procurar evitar re-biópsia e complicações inerentes ao ato, trazendo ao paciente mais conforto, segurança, tranquilidade e diminuição de gastos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e observacional com análise de prontuários de 100 pacientes que realizaram a biópsia de 18 fragmentos e 99 pacientes que realizaram a biópsia de 12 fragmentos. Essa análise dos prontuários foi realizada em pacientes na clínica particular do Dr. Luciano Pousa Cartafina, Promed Medicina Diagnóstica e Lamedh - Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia, após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa. O projeto foi submetido no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Uberaba sob número de CAAE: 68835223.8.0000.5145 e foi aprovado com número de parecer: 6.089.265.

Os dados coletados foram planilhados no Microsoft Excel: data de nascimento, número de fragmentos, PSA total (ng/ml), Relação PSA l/t (%), consistência da próstata, volume aproximado da próstata (cm³), hipótese diagnóstica, sintomas do trato urinário inferior (STUI), presença de neoplasia nos lobos direito e esquerdo, escore de Gleason, escala ISUP e classificação de NIP. Esses dados foram examinados em relação ao diagnóstico do câncer de próstata comparando a acurácia da biópsia de 18 fragmentos com a de 12 fragmentos, que atualmente é a preconizada. Para comparação da acurácia, correlacionou-se fatores como idade, valores de PSA, relação PSA l/t, volume da próstata, STUI e escala ISUP.

A relação PSA l/t é obtida por meio da divisão do PSA livre pelo PSA total encontrados no exame de sangue, enquanto o volume da próstata obtém-se através da ultrassonografia transretal.

O grupo foi composto por 199 pacientes do sexo masculino, com suspeita de câncer de próstata. Após o diagnóstico esses pacientes foram divididos em 4 grupos:

Grupo 1: pacientes que realizaram biópsia de próstata de 12 fragmentos e foram diagnosticados sem neoplasia.

Grupo 2: pacientes que realizaram biópsia de próstata de 12 fragmentos e foram diagnosticados com neoplasia.

Grupo 3: pacientes que realizaram biópsia de próstata de 18 fragmentos e foram diagnosticados sem neoplasia.

Grupo 4: pacientes que realizaram biópsia de próstata de 18 fragmentos e foram diagnosticados com neoplasia.

Após o resultado fornecido pelo serviço de anatomopatologia, os pacientes foram agrupados em: ausente (pacientes que não apresentaram neoplasia maligna) e presente (pacientes que apresentaram câncer de próstata). As amostras coletadas para as biópsias foram realizadas por um único médico especialista na área e o exame realizado por dois patologistas especializados na detecção desta doença, que se revezam no serviço de anatomopatologia, eliminando possíveis vieses.

Os pacientes com biópsia positiva para câncer de próstata, tanto com número de 12 fragmentos como de 18 foram ainda agrupados em pacientes que apresentavam STUI e analisados segundo a ausência ou presença de um ou mais sintomas, classificados em quatro categorias: ausente, leve, moderado, severo. Os sintomas mais comuns de STUI relacionam-se a fase de armazenamento (irritativo) e esvaziamento (obstrutivo) da bexiga, sendo eles: frequência miccional aumentada, polaciúria, nictúria, urgência miccional, urge-incontinência, desconforto vesical - para armazenamento, e jato urinário fraco, hesitação inicial, jato urinário descontínuo, sensação de esvaziamento vesical incompleto, gotejamento terminal, disúria - no esvaziamento.

A escala ISUP também foi aplicada nos grupos de pacientes com presença de CaP, sendo utilizada desde 2014 no diagnóstico do grau do câncer de próstata, seguindo o Padrão de Gleason, e ainda para auxiliar na melhor compreensão do comportamento da doença. O ISUP subdivide-se assim em grupos de risco em relação ao diagnóstico: ISUP 1 = 3+3, ISUP 2 = 3+4, ISUP 3 = 4+3, ISUP 4 = 4+4 e ISUP 5 = 4+5, 5+4, 5+5.

A escala de Gleason foi criada em 1960, baseada na cito arquitetura tecidual analisada em microscópio comum em pequeno aumento, observando a diferenciação glandular em seus diferentes graus e comparando as células do câncer com as células normais da próstata. Criou-se dois graus distintos na lâmina examinada, podendo às vezes ter um terceiro padrão celular (grau). Para a classificação, utiliza-se os dois padrões de displasia mais frequentes na lâmina, iniciando pelo de maior proporção. A nota é estabelecida pela soma de graus, a partir do mais presente na lâmina até o de menor proporção, surgindo um terceiro padrão, este será descrito no laudo pelo patologista. O primeiro número atribuído é o grau mais presente no tumor, por exemplo, se a pontuação de Gleason for escrita como 3 + 4 = 7, significa que a maior parte do tumor é de grau 3 e a menor parte de grau 4, e eles são adicionados para uma pontuação de Gleason 7. O grau 1 é o mais diferenciado, menos agressivo e com melhor prognóstico e o grau 5 é o pior, mais indiferenciado, mais agressivo e com um prognóstico ruim. Atualmente, os graus 1 e 2 caíram em desuso, abolidos pela Sociedade Internacional de Patologia, por desconsiderarem a pontuação como grave, podendo inferir super tratamento.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando os programas Graphpad Prism 8.0 e JAMOV 2.2.5. Na verificação da distribuição normal das variáveis quantitativas foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas que apresentarem distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão e aquelas que apresentarem distribuição não normal foram expressas em mediana com valores mínimo e máximo e percentis. As variáveis que apresentarem distribuição normal e variância semelhante serão analisadas pelos testes "t" de *Student* para comparação de dois grupos ou análise de variância para três ou mais grupos. As variáveis que apresentarem distribuição normal com variância não homogênea ou distribuição não normal foram analisadas pelos testes de Mann-Whitney (T) para comparação de dois grupos independentes ou Kruskal-Wallis para três ou mais grupos. As variáveis qualitativas foram expressas em frequências, e as associações entre elas foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher. Para verificação do tamanho do efeito aplicou-se o teste phi de contingência. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando a probabilidade for menor 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

O estudo foi composto por 199 pacientes do sexo masculino, com suspeita de câncer de próstata, destes 99 realizaram a biópsia de próstata de 12 fragmentos e os outros 100 realizaram a biópsia de 18 fragmentos. Dos pacientes submetidos a biópsia de próstata de 12 fragmentos, 54 não apresentaram neoplasia e tinham média de idade de 68 anos (+-12,72), enquanto os demais 45 que foram identificados com neoplasia tinham média de idade de 68,6 anos (+- 12,03). Em relação aos pacientes que realizaram biópsia de próstata de 18 fragmentos, um total de 33 foi descrito sem neoplasia e com uma média de idade de 67,2 anos (+-10,29) e o grupo que apresentou diagnóstico de neoplasia foi composto de 67 pacientes com média de idade de 73,3 anos (+-9,28).

Tabela 1- Caracterização dos Grupos de Pesquisa

Número de Fragmentos	Neoplasia	N	Média Idade	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
12	Ausente	54	68.0	12.72	43	93
	Presente	45	68.6	12.03	42	101
18	Ausente	33	67.2	10.29	41	87
	Presente	67	73.3	9.28	50	97

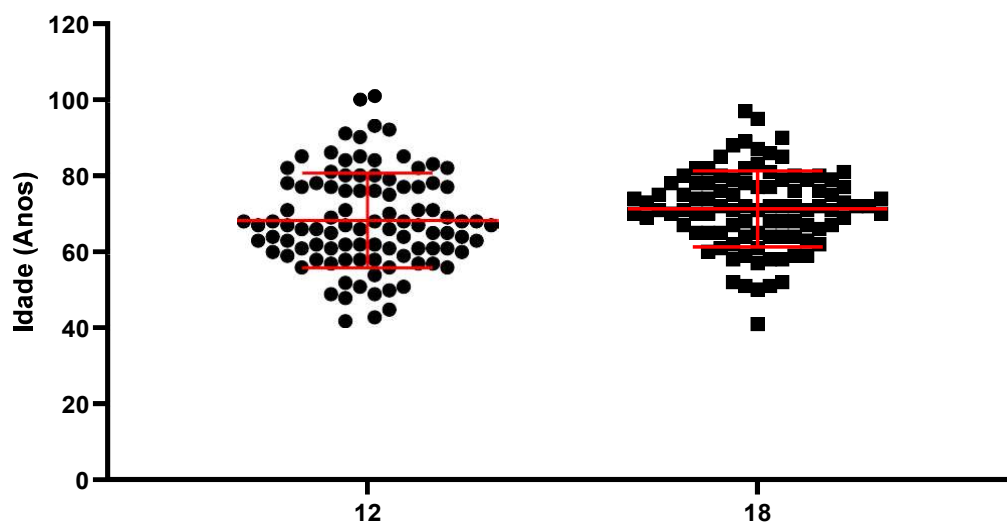


Figura 1. Distribuição da idade nos grupos de 12 fragmentos e 18 fragmentos. Representação de média \pm desvio padrão.

Ao avaliar se existe uma associação entre o número de fragmentos da biópsia e o número de pacientes com câncer de próstata detectável, verificou-se uma associação significativa entre o número de fragmentos da biópsia e a detecção da presença de neoplasia (teste de χ^2 ; $p = 0.002$). Para confirmar se havia êxito, foi realizado o teste phi de contingência que avalia o efeito dessa variável no resultado, verificando que o efeito existe, mas é fraco com coeficiente de contingência de 0,217 (Figura 2).

Tabelas de Contingência

Número de Fragmentos		Neoplasia		Total
		Ausente	Presente	
12	Observado	54	45	99
	% em coluna	62.1 %	40.2 %	49.7 %
18	Observado	33	67	100
	% em coluna	37.9 %	59.8 %	50.3 %
Total	Observado	87	112	199
	% em coluna	100.0 %	100.0 %	100.0 %

	Valor	gl	p	Valor
χ^2	9.39	1	0.002	Coefficiente de Contingência 0.212
N	199			Coefficiente Phi 0.217
				V de Cramér 0.217

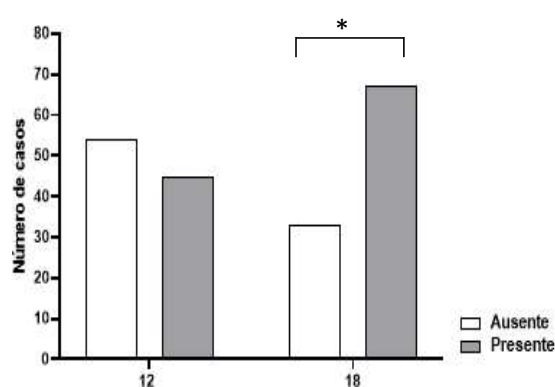


Figura 2. Distribuição da associação entre o número de fragmentos da biópsia e número de pacientes com diagnóstico de câncer de próstata, classificada em ausente e presente.

Após essa verificação do efeito, realizamos a comparação de outros fatores, associados entre os grupos que possuíam ou não neoplasias nas biópsias de 12 ou 18 fragmentos. Quando avaliamos os valores de PSA total, verificamos que os grupos que possuem neoplasia (Presente = P) apresentaram níveis significativamente maiores quando comparados ao respectivo grupo que não possuía neoplasia (Ausente = A), ou seja, 12 fragmentos com neoplasia significativamente maior que 12 sem neoplasia (Mann Whitney com $p = 0,0357$) e o mesmo válido para 18 fragmentos (Mann Whitney; $p = 0,0302$), figura 3A. Quando avaliamos a relação entre o PSA livre e o total (l/t%), verificou-se que os grupos que não apresentaram neoplasia, obtiveram uma relação maior entre os PSA livre e total, independentemente do número de fragmentos avaliados na biópsia (Teste de Mann Whitney com $p = 0,0055$ -12Ax12P; Mann Whitney com $p < 0,0001$ -18Px18A), figura 3B. Realizamos uma correlação entre os níveis de PSA livre e total, por Spearman, onde verificamos valor de $r = 0,5921$,

demonstrando uma correlação positiva e forte, com intervalo de confiança de 0,4906 a 0,6778, e um valor de $p < 0,0001$. Observamos a distribuição dos pacientes conforme a figura 3C.

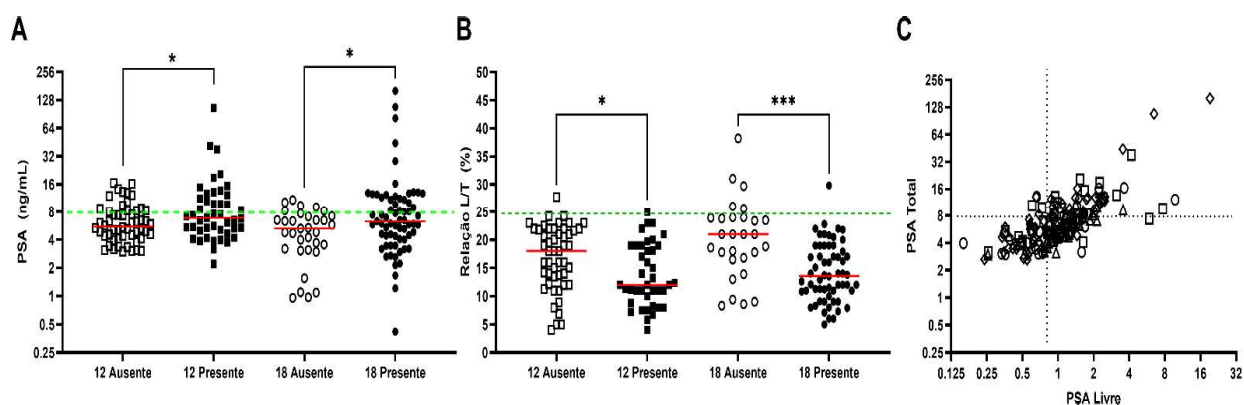


Figura 3. Avaliação dos níveis de PSA total em A, avaliação da relação L/T (%) na figura 3B e a distribuição de pacientes na figura 3C. (* e ***= $p < 0,05$, realizado teste de Mann Whitney para comparação).

Avaliou-se ainda o volume da próstata (figura 4) comparando os grupos citados anteriormente, verificou-se que o grupo que não possui neoplasia e realizou biópsia de 18 fragmentos apresenta um volume de próstata significativamente maior que o grupo de 18 fragmentos que apresentou neoplasia (Mann Whitney, $p = 0,0070$).

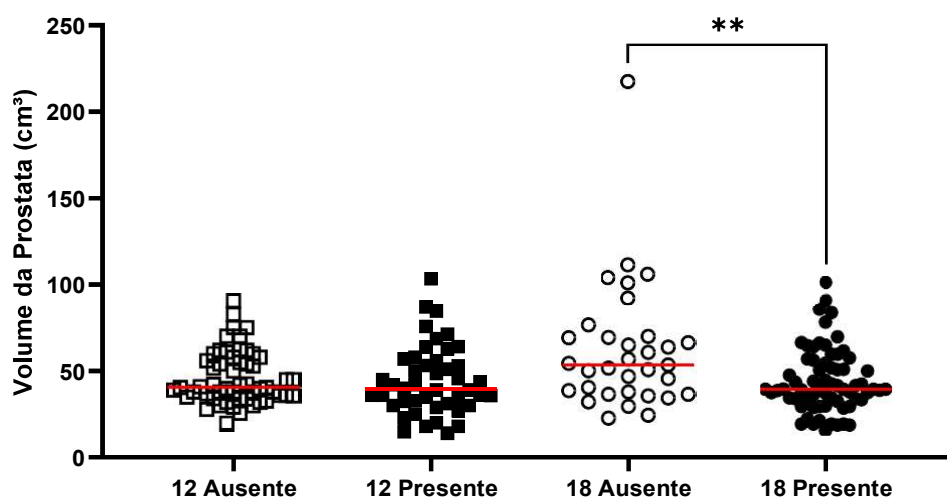


Figura 4. Avaliação do volume da próstata (cm³) nos grupos de 12 fragmentos e 18 fragmentos, com e sem CaP, respectivamente. (**p<0,05, realizado teste de Mann Whitney para comparação).

Além de verificar se a biópsia com a retirada de 18 fragmentos tinha mais efetividade do que a de 12 fragmentos para o diagnóstico do câncer de próstata, comparamos a efetividade dela em detectar a neoplasia mesmo quando o paciente não apresentava STUI (sintomas do trato urinário inferior). A biópsia de 18 fragmentos foi positiva para câncer em 13 pacientes sem STUI, enquanto que, a com a retirada de 12 fragmentos não foi verificado nenhum caso de câncer prostático. Quando se observou STUI leve, a biópsia de 12 fragmentos se mostrou mais efetiva, detectando neoplasia em 26 pacientes contra 10 pacientes no grupo da biópsia de 18 fragmentos. Nesses casos a presença do nódulo prostático presente no toque digital retal, nos pacientes com retirada de 12 fragmentos fez a diferença a favor desta. Em relação ao STUI moderado, quanto a presença da neoplasia, de 38 pacientes com neoplasia, 30 deles foram detectados através da biópsia de 18 fragmentos e 8 por meio da biópsia de 12 fragmentos, nos mostrando a presença de mais câncer em pacientes com mais

sintomas. Os valores de detecção do STUI severo foram bem similares, a biópsia de 12 fragmentos detectou 11 pacientes com neoplasia enquanto a biópsia de 18 fragmentos detectou 14 pacientes (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação da efetividade da biópsia para o diagnóstico do câncer de próstata, em pacientes com CaP que apresentavam ou não queixas de STUI (sintomas do trato urinário inferior).

		Número de Fragmentos			
Neoplasia	STUI		12	18	Total
Presente	Ausente	n	0	13	13
		%	0%	100 %	100 %
	Leve	n	26	10	36
		%	72.2 %	27.8 %	100 %
	Moderado	n	8	30	38
		%	21.1 %	78.9 %	100%
	Severo	n	11	14	25
		%	44 %	56 %	100%
	Total	n	45	67	112
		%	40.2 %	59.8 %	100%

Tabelas de Contingência

Averiguou-se ainda o efeito das biópsias na constatação da neoplasia em pacientes utilizando como referência a escala ISUP, dividindo a próstata em lobo direito e esquerdo. No que se refere ao lobo direito, a biópsia de 12 fragmentos verificou efetividade maior que a de 18 em identificar a presença de neoplasia, sendo 13,4%% e 7,1%% respectivamente com ISUP 1. Com ISUP 2, 3 e 4, a biópsia de 18

fragmentos em relação a de 12 fragmentos, mostrou-se mais efetiva no diagnóstico do câncer de próstata de evolução mais sombria. (tabela 3).

Tabela 3: Avaliação da acurácia da biópsia para o diagnóstico do câncer de próstata, segundo a avaliação ISUP, lobo direito.

		ISUP Lobo Direito							
Neoplasia	Biópsia		1	2	3	4	5	Ausente	Total
Presente	12	n	15	13	6	3	1	7	45
		%	13,4%	11,6%	5,4%	2,7%	0,9%	6,3%	40,2%
	18	n	8	20	14	9	1	15	67
		%	7,1%	17,9%	12,5%	8,0%	0,9%	13,4%	59,8%
Total		n	23	33	20	12	2	22	112
		%	20,5%	29,5%	17,9%	10,7%	1,8%	19,0%	100%

Tabelas de Contingência

A respeito do lobo esquerdo, o resultado referente a ausência de CaP se mantém. Em contrapartida, quando na presença de neoplasia observamos uma diferença significativa na detecção da doença no que diz respeito à biópsia de 18 fragmentos com 59,8% e a de 12 fragmentos com 40,2%. Já nas categorias de ISUP, a biópsia de 18 fragmentos se mostrou mais efetiva em todas, exceto no ISUP 2, em que observamos a biópsia de 12 fragmentos detectando neoplasia em 51,6% e a de 18 em 48,4% (tabela 4).

Tabela 4: Avaliação da acurácia da biópsia para o diagnóstico do câncer de próstata, segundo a avaliação ISUP, lobo esquerdo.

		ISUP Lobo Esquerdo							
Neoplasia	Biópsia		1	2	3	4	5	Ausente	Total
Presente	12	N	3	16	8	2	2	14	45
		%	27,3%	51,6%	38,1%	25%	40%	38,9%	40,2%
	18	N	8	15	13	6	3	22	67
		%	72,7%	48,4%	61,9%	75%	60%	61,1%	59,8%
	Total	N	11	31	21	8	5	36	112
		%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabelas de Contingência

DISCUSSÃO

No presente estudo, dos 99 pacientes submetidos à biópsia de 12 fragmentos, 45 foram diagnosticados com CaP e 54 pacientes foram negativos para a doença. É de conhecimento da Comunidade Médica Internacional, que o CaP é a segunda neoplasia mais comum do homem, atrás somente do câncer de pele não melanoma, com sua incidência aumentando continuamente nas últimas décadas, sendo a idade um dos fatores de risco (2), juntamente com a hereditariedade, etnia e testículos produtores de testosterona (17; 18; 39; 41; 48). A grande variação na incidência na doença, sugere que estilo de vida e alimentação apresentam um papel importante na patogênese desta doença.

No presente trabalho a média de idade observada foi de 68,6 anos (+/-12,03) e 73,3 anos (+/-9,28) nos pacientes com CaP na biópsia com retirada de 12 e 18 fragmentos respectivamente, e, na tabela ISUP a biópsia de 18 fragmentos mostrou que detectamos cânceres com pior prognóstico quando esta é realizada. A idade é um dos fatores de risco para o CaP como nos mostra a literatura (4), assim como a pontuação maior na escala de Gleason (50), conforme observado em nosso estudo.

Em nosso estudo, dos 100 pacientes submetidos à biópsia com retirada de 18 fragmentos, 67 foram diagnosticados com CaP e 33 foram negativos para a doença. A literatura médica, relata a necessidade da biópsia saturada com 18 fragmentos e assim como em re-biópsias, em pacientes com CaP de baixo risco e que apresentam NIP de alto grau ou ASAP, assim como nos pacientes de difícil diagnóstico, com biópsias prévias negativas para Cap e PSA alto e em constante elevação (28). A grande possibilidade de cura do câncer prostático, está no diagnóstico precoce, e o

aumento na retirada de fragmentos prostáticos, oferecendo a chance de mais diagnósticos da doença.

Em nosso estudo observamos que existe uma associação entre o número de fragmentos (18x12) e o número de pacientes que apresentaram CaP, em cada grupo distinto, verificamos uma associação significativa no diagnóstico de CaP, naqueles pacientes que foram submetidos à biópsia prostática com retirada de 18 fragmentos. Estudos prospectivos ou subsequentes, mostraram um ganho de 30 a 35% no diagnóstico do câncer, retirando um número maior de fragmentos, geralmente 10 a 13 amostras que envolviam sempre as faces látero-laterais da próstata (14; 35). E quando estendidos de 12 ou 18 fragmentos, aumentam a probabilidade do diagnóstico de câncer de próstata em estágio inicial (34). Assim, em nosso estudo a biópsia prostática saturada com retirada de 18 fragmentos confirmou acurácia superior à de 12 fragmentos, sugerindo também ser precisa na presença de ASAP, NIP, velocidade e densidade do PSA e relação PSAI/t. Além de ser um procedimento rápido (5 a 8 minutos) e seguro, as poucas complicações que surgiram não foram além das observadas na literatura mundial, como hemospermia, sangramento retal e um caso de febre, sem necessidade de internação.

Quando analisamos o PSA em nosso estudo, verificamos que os nossos achados estão em acordo com a literatura mundial (7). O PSA apresentou níveis significativamente maiores nos pacientes que apresentaram CaP, quando comparados ao grupo que não possuía neoplasia maligna, tanto na biópsia com a retirada de 12, como na de 18 fragmentos. A utilidade da porcentagem do PSA I/t é uma ferramenta que vem agregar mais valores no diagnóstico do câncer prostático, pois se a relação for maior que 25% o menor é a chance de o paciente apresentar CaP, e se esta relação for menor que 25% maior é a chance de apresentar essa

doença (26). Os nossos achados confirmaram os dados da literatura mostrando uma correlação positiva e forte.

Ao avaliar o volume da glândula prostática, verificamos que o grupo que não tinha neoplasia e realizou biópsia de 18 fragmentos apresentou um volume de próstata significativamente maior que o grupo de 12 fragmentos com neoplasia, sugerindo que próstatas grandes tem maior chance de serem biopsiadas devido a um valor maior do PSA, resultante de elementos benignos da glândula, e não de câncer significativo. De acordo com a literatura, a menor taxa de detecção do CaP em grandes próstatas (acima de 50 cc), se deve a menor taxa de tecido amostrado. Cânceres de pequeno volume (0,5 cc), foram duas vezes mais frequentes em glândulas maiores que 50 cc (9), justamente o que foi encontrado em nossas análises.

Ao avaliarmos STUI e CaP, foi nítida a vantagem da retirada de 18 fragmentos em relação a retirada de 12, tanto em relação a ausência de sintoma do trato urinário inferior (STUI), como em relação os dados de pacientes com STUI moderado.

Utilizou-se, ainda, a tabela de ISUP, que permite um melhor entendimento do comportamento do CaP diagnosticado, avaliando com mais segurança o prognóstico e o desfecho da doença. A próstata foi dividida em lobo direito e lobo esquerdo para melhor avaliação dos achados, mostrando que a biópsia de 18 fragmentos possibilitou maior segurança e precisão diagnóstica. Nossos resultados apontam a superioridade da biópsia com retirada de 18 e não de 12 fragmentos prostáticos, confirmada já no diagnóstico do CaP na primeira biópsia. Quando a re-biópsia for necessária, a retirada de 18 fragmentos prostáticos trará mais acertos no diagnóstico do CaP, nos encorajando a continuar com o nosso propósito de retirar 18 fragmentos prostáticos em pacientes suspeitos, para diagnosticar o mais precocemente possível esta doença tão agressiva, não dominada por completo, apesar do avanço da medicina.

CONCLUSÃO

Em termos gerais, o estudo mostrou que a biópsia de 18 fragmentos apresenta vantagens sobre a biópsia de 12 fragmentos. E que esta deve ser preconizada pela chance de oferecer, já no primeiro procedimento, o diagnóstico de CaP, trazendo ao paciente a chance de tratamento precoce, com-menor gasto para o sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

- 1- Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough, DL. **Results of the 5 Region Prostate Biopsy Method: The Repeat Biopsy Population.** J Urol. 2002;168(2): 500-503.
- 2- Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, et al. **Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores.** J Urol. 2004;171(4): 1478-1480.
- 3- Berton P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, et al. **Am J Hum Genet, 1998;62: 1416-1424.**
- 4- Brawley OW. **Trends in prostate cancer in the United States.** J Natl Cancer Inst Monogr. 2012;45: 152-156.
- 5- Campos-Fernandes JL, Bastien L, Nicolaiew N, Robert G, Terry S, Vacherot F, et al. **Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy.** Eur Urol. 2009;55: 600-609.

- 6- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. **Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation** of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998;279(19): 1542-1547.
- 7- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. **Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test of prostate cancer.** N Engl J Med. 1991;234(17): 1156-1161.
- 8- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. **International variation in prostate cancer incidence and mortality rates.** Eur Urol. 2012;61(6): 1079-1092.
- 9- Chen ME, Troncoso P, Tang K, Babaian RJ, Johnston D. **Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation.** Urology. 1999;53(5): 951-960.
- 10- Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. **Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force.** Ann Intern Med. 2011;155(12): 827-838.
- 11- Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. **Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop?** J Urol. 2001;166(5): 1679-1683.

12- Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. **Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective european prostate cancer detection study.** J Urol. 2001;166(3): 856-860.

13- Eeles RA, Durocher F, Edwards S, Teare D, Badzioch M, Hamoudi R, et al. **Linkage analysis of chromosome 1 q markes in 136 prostate câncer families.** Am J Hum Genet. 1998;62: 653-658.

14- Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. **Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextante method for diagnosing carcinoma of the prostate.** J Urol. 1997;157(1): 199-202.

15- Etzioni R, Gulati R, Falcon S, Penson DF. **Impact of PSA screening on the incidence of advanced stage prostate cancer in the United States: a surveillance modeling approuch.** Med Decis Making. 2008;28(3): 323-331.

16- Graves HC, Sensabaugh GF, Blake ET. **Postcoital detection of a male-specific serum protein. Application to the investigations of rape.** N Engl J Med. 1985;12(6): 338-343.

17- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. **The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies.** Can J Urol. 2008;15(1): 3866-3871.

- 18- Hanash KA, Al-Othaimen A, Kattan S, Lindstedt E, Al-Zahrani H, Merdad T, et al. **Prostatic carcinoma: a nutritional disease? Conflicting data from the Kingdom of Saudi Arabia.** J Urol. 2000; 164(5): 1570-1572.
- 19- Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama. **Some physio-chemical characteristics seminoprotein, an antigenic component specific for human plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion.** Nihon Hoigaku Zasshi. 1971. 25(4): 322-324.
- 20- Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, et al. **Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer.** J Natl Cancer Inst. 2000;92(24): 2018-2023.
- 21- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. **Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.** J Urol. 1989. 142(1): 71-75.
- 22- INCA, Instituto Nacional de Câncer. Cancer incidence in Brazil. 2011.
- 23- INCA, Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2020: incidência de câncer de no Brasil.** 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.

- 24- Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, Coltman C. **SELECT: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial: rationale and design.** Prostate Cancer Prostatic Dis. 2000;3(3): 145-151.
- 25- Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, et al. **Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay.** 1980;40(12): 4658-4662.
- 26- Lee BH, Moussa AS, Li J, Fareed K, Jones JS. **Percentage of free prostate-specific antigen: implications in modern extended scheme prostate biopsy.** Urology. 2011;77(4): 899-903.
- 27- Lopes AD, Davis WL, Rosenstraus MJ, Uveges AJ, Gilman SC. **Immunohistochemical and pharmacokinetic characterization of the site-specific immunoconjugate CYT – 356 derived from antiprostata monoclonal antibody 7E11-C5.** Cancer Res. 1980. 50(19): 6423-6429.
- 28- Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW. **A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session.** J Urol. 2003;170(4): 1184-1188.
- 29- McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. **Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread.** Am J Surg Pathol. 1988. 12(12): 897-906.

- 30- Messina C, Cattrini C, Soldato D, Vallome G, Caffo O, Castro E, et al. **BRCA mutations in prostate cancer: prognostic and predictive implications.** J Oncol. 2020; Sep 7:2020:4986365.
- 31- Naya Y, Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ. **A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer.** J Urol. 2004;171(6): 2203-2208.
- 32- Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT. **Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer.** JNCI. 1999;91(23): 2038-2044.
- 33- Ozden E, Gögüs C, Tulunay O, Baltaci S. **The long core needle with an end-cut technique for prostate biopsy: does it really have advantages when compared with standard needles?** Eur Urol. 2004;45(3): 287-291.
- 34- Pepe P, Aragona F. **Prostate needle biopsy: 12 vs. 18 cores - is it necessary?** Urol Int. 2005;74(1): 19-22.
- 35- Presti Jr JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. **The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial.** J Urol. 2000;163(1): 163-166.
- 36- Ragde H, Aldape HC, Bagley Jr CM. **Ultrasound-guided prostate biopsy. Biopsy gun superior to aspiration.** Urology. 1988;32(6): 503-506.

- 37- Ruijter E, Van de Kaa C, Miller G, Ruiter D, Debruyne F, Schalken J. **Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma**. *Endocr Ver.* 1999; 20(1): 22-45.
- 38- Russell PJ, Bennett S, Stricker P. **Growth factor involvement in progression of prostate cancer**. *Clin Chem.* 1998;44(4): 705-723.
- 39- Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP, Dunn RL, Cooney KA, Schottenfeld D et al. **Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men**. 2006. *J Urol*;176(3): 1108-1113.
- 40- Schuurman AG, Goldbohm RA, Brants HAM, van den Brandt PA. **A prospective cohort study on intake retinol, vitamins C and E, and carotenoids and prostate cancer risk (Netherlands)**. *Cancer Causes Control.* 2002;13(6): 573-582.
- 41- Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB et al. **Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States**. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(18): 1280-1283.
- 42- Smith JR, Freije D, Carpten JD, Grönberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. **Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search**. *Science.* 1996;274(5291): 1371-1374.

- 43- Sociedade Brasileira de Urologia. SBU-SP. **Estimativas mostram que 1 em cada aproximadamente 10 homens poderão desenvolver câncer de próstata.** 2022. Disponível em: <https://sbu-sp.org.br/publico/sociedade-brasileira-de-urologia-de-sp-alerta-para-o-aumento-de-casos-de-cancer-de-prostata>
- 44- Solha RS, Ajzen S, De Nicola H, Shigueoka DC, Castro HAS. **Morbidade da biópsia da próstata transretal guiada por ultrassonografia.** Radiol Bras. 2013;46(2): 71-74.
- 45- Stattin P, Bylund A, Rinaldi S, Biessy C, Déchaud H, Stenman UH, et al. **Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study.** J Natl Cancer Inst. 2000. 92(23): 1910-1917.
- 46- Thompson IA, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. **Prevalence of prostate câncer among men with a prostate-specific antigen level = 4.0 ng/ml.** N Engl J Med. 2004; 350(22): 2239-2246.
- 47- Tymchuk CN, Barnard RJ, Ngo TH, Aronson WJ. **Role of testosterone, estradiol, and insulin in diet - and exercise - induced reductions in serum - stimulated prostate cancer cell growth n vitro.** Nutr Cancer. 2002;42(1): 112-116.

- 48- Van Weerden WM, Van Steenbrugge GJ, Van Kreuningen A, Moerings EP, de Jong FH, Schröder. **Assessment of the critical level of androgen for growth response** of transplantable human prostatic carcinoma (PC-82) in nude mice. *J Urol.* 1991;145(3): 631-634.
- 49- Wang L, Lu b, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. **Prostate câncer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019.** *Front Public Health.* 2022; 16(10).
- 50- Wang X, Zhang Y, Ji Z, Yang P, Tian Y. **Old men with prostate câncer have higher risk of Gleason score upgrading and pathological upstaging after initial diagnosis: a systematic review and meta-analysis.** *World J Surg Oncol.* 2021;19(8): <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02127-3>.
- 51- Zaridze DG, Bouyle P. **Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology.** *Br J Urol.* 1987;59(6): 439-502.