



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

HORÁCIO ALVARENGA MOREIRA

**UM NOVO ÍNDICE PARA DETECÇÃO DO CÂNCER DE  
PRÓSTATA (RAZÃO ENTRE DENSIDADE DO PSA E PSA  
LIVRE SOBRE O PSA TOTAL)**

HORÁCIO ALVARENGA MOREIRA

**UM NOVO ÍNDICE PARA DETECÇÃO DO CÂNCER DE  
PRÓSTATA (RAZÃO ENTRE DENSIDADE DO PSA E PSA  
LIVRE SOBRE O PSA TOTAL)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Sílvio Henrique Maia de Almeida.

Co-orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio de Freitas Rodrigues.

Londrina  
2015

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da  
Universidade Estadual de Londrina**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**

M838u Moreira, Horácio Alvarenga.

Um novo índice para detecção do câncer de próstata (razão entre densidade do PSA e PSA livre sobre o PSA total) / Horácio Alvarenga Moreira. – Londrina, 2015.

53 f. il.

Orientador: Silvio Henrique Maia de Almeida.

Coorientador: Marco Aurélio de Freitas Rodrigues.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2015.

Inclui bibliografia.

1. Próstata – Câncer – Diagnóstico – Teses. 2. Biópsia – Complicações e sequelas – Teses. 3. Aparelho genital masculino – Doenças – Teses. I. Almeida, Silvio Henrique Maia de. II. Rodrigues, Marco Aurélio de Freitas. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU 616.65-006.6

HORÁCIO ALVARENGA MOREIRA

**UM NOVO ÍNDICE PARA DETECÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA  
(RAZÃO ENTRE DENSIDADE DO PSA E PSA LIVRE SOBRE O PSA  
TOTAL)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Sílvio Henrique Maia de Almeida  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Emerson Pereira Gregório  
Pontifícia Universidade Católica de Londrina – PUC-PR

---

Prof. Dr. Luiz Edison Slongo  
Universidade Federal do Paraná – UFPR

---

Prof. Dr. Antonio Paulo Alexandrino  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 02 de abril de 2015.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Sílvio Henrique Maia de Almeida, professor adjunto da Disciplina de Urologia da Universidade Estadual de Londrina, pela orientação segura, amizade e exemplo de dedicação acadêmica.

Ao Prof. Dr. Emerson Pereira Gregório, professor de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de Londrina, pelo estímulo, ideia original e conhecimento de Bioestatística que permitiram que este trabalho pudesse ser concluído.

Aos Professores Dr. Lauro Brandina e Dr. Marco Aurélio de Freitas Rodrigues pela inspiração e exemplos.

Aos demais Professores da Disciplina de Urologia da Universidade Estadual de Londrina, Antônio Fernandes Neto, Antônio Paulo Alexandrino e Frederico de Carvalho Fraga.

Ao Prof. Dr. Décio Sabbatine Barbosa, pela dedicação com que desempenha a Coordenação do Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

A CAPES pelo apoio a pesquisa científica no país e por disponibilizar via internet um grande número de periódicos para consulta dos artigos na íntegra.

Aos meus pais Olavo Travassos Moreira e Emiliana Alvarenga Moreira pelo estímulo e esforços que nunca pouparam para que meus sonhos se realizassem.

À minha esposa, Cristiane Brenzan Alvares Moreira, pelo carinho, auxílio, dedicação e paciência em todas as horas.

Aos meus filhos, Tomás, Tais e Manoela, pelos momentos de alegria proporcionados pela convivência.

*Viva o dia, confia o mínimo no amanhã.  
Não pergunte, saber é proibido, não  
brinque.  
É melhor apenas lidar com o que cruza o  
seu caminho.  
Se muitos invernos terá ou se este é o  
último  
Seja sábio, beba seu vinho e para o curto  
prazo re-escala suas esperanças.  
Mesmo enquanto falamos, o tempo  
cuiumto está fugindo de nós.  
Viva o dia, confia o mínimo no amanhã.  
Podemos sempre ser melhores. Basta  
pensarmos melhor.*

*Modificado do Poema Carpe Diem,*

**Horácio – Filósofo Romano**

MOREIRA, Horácio Alvarenga. **Um novo índice para detecção do câncer de próstata (razão entre densidade de PSA e PSA livre sobre PSA total)**. 2015. 53 f. [Tese] – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

## RESUMO

**Introdução e objetivo:** O antígeno prostático específico (PSA) é o mais importante marcador para diagnóstico de câncer de próstata (CaP), porém, em pacientes com níveis intermediários de PSA (entre 2,5 e 20,0 ng/ml), existe uma grande dificuldade para diferenciar casos de CaP daqueles com Hiperplasia Benigna da Próstata (HPB). Apesar do risco considerável de neoplasia, a maior parte destes pacientes, quando investigados por biópsia prostática, apresenta HPB. Desta maneira, biópsias de próstata são realizadas desnecessariamente e as mesmas não são isentas de complicações como prostatite, abscesso, sepses e até óbito. Introduziu-se a porcentagem do PSA livre (%PSAL) e densidade do PSA (DPSA) com o objetivo de aumentar a detecção do CaP (sensibilidade) e diminuir o número de biópsias desnecessárias (especificidade), porém, a utilização isolada destas ferramentas produzem resultados insatisfatórios. Modelos matemáticos como regressão logística com múltiplas variáveis (MRLM) e redes neural artificial apresentam melhores resultados. Entretanto, a complexidade destes cálculos inviabilizam a sua aplicabilidade na prática clínica diária. Baseado na premissa de que quanto menor a porcentagem do PSA e quanto maior a densidade do PSA maior a probabilidade do paciente ter CaP, o objetivo do presente estudo foi avaliar se um NOVO ÍNDICE (NI), obtido pela divisão do valor da densidade do PSA pela relação PSA livre/total, é superior ao uso isolado do PSA, %PSAL, a um MRLM e a DPSA para detecção do CaP. **Método:** Estudo de avaliação de teste diagnóstico a partir de um banco de dados de três estudos prospectivos, realizados no período de 2002 a 2009, no Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Hospital do Câncer de Londrina e em cinco clínicas privadas de Londrina-PR, envolvendo 709 homens. Extraiu-se, deste banco de dados, as seguintes variáveis: idade, resultado do exame de toque retal, PSA total, PSA livre, volume da próstata, %PSAL, DPSA e resultado da biópsia de próstata (CaP ou HPB). Dos 709 homens, 466 (162 com CaP e 304 com HPB) tinham dosagem do PSA entre 2,5 e 20 mg/ml e apresentavam, simultaneamente, todas as variáveis acima mencionadas. A capacidade do NI em melhorar a detecção do CaP foi avaliada por análise univariada e multivariada e através de curva ROC. **Resultados:** O NI apresentou uma acurácia de 76,9% e esta foi superior a do PSA (57,4%), %PSAL (71,2%) e DPSA (73,5%) na discriminação entre CaP e HPB, na faixa de PSA entre 2,5 e 20 ng/ml, aumentando assim a detecção do CaP e diminuindo o número de biópsia de próstata desnecessárias. O NI apresentou uma acurácia semelhante ( $p=0,2036$ ) a de um MRLM (78,6%). Para uma sensibilidade de 95%, para detecção do CaP, a especificidade (biópsias evitadas) do PSA, %PSAL, DPSA, NI e MRLM foram respectivamente: 8,22%, 18,42%, 20,07%, 20,39% e 26,97%. **Conclusão:** O NI proporcionou uma melhor discriminação entre CaP e HPB do que o uso isolado do PSA, %PSAL e DPSA. Também apresentou uma acurácia semelhante a de um MRLM, em pacientes com níveis de PSA entre 2,5 e 20 ng/ml.

**Palavras-chave:** Câncer de próstata, Prevalência, Câncer de próstata-biópsia, PSA. Câncer de próstata-diagnóstico.

MOREIRA, Horácio Alvarenga. **A New Indice to detect prostate cancer (Ratio between PSA density and PSA free under the total PSA)**. 2015. 53 p. [Thesis] – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

## ABSTRACT

**Introduction and objective:** Prostatic specific antigen (PSA) is the most important marker for the diagnosis of prostate cancer (CaP). However, in patients with intermediate levels of PSA (between 2.5 and 20, 0 ng/ml), it is difficult to differentiate cases of CaP from those of benign hyperplasia of the prostate (BPH). Despite the considerable risk of neoplasia, most of these patients when investigated by prostate biopsy present BPH. Therefore, unnecessary prostate biopsies are regularly performed and they are associated with complications such as prostatitis, abscess, sepsis and even death. The percentage of free PSA (%PSA) and density (DPSA) were introduced, aiming to increase CaP detection (sensitivity) and decrease the number of unnecessary biopsies (specificity). However the utilization of these tools separately, produced unsatisfactory results. Mathematical models with logistic regression with multiple variables (MRLM) and artificial neural network (RNN) present better results, nonetheless, the complexity of these calculations makes its clinical practical applicability limited. Considering the premise that the lower the percentage of the PSA and higher the PSA density greater the probability of the patient of having cancer, the objective of this study was to evaluate whether a new index (NI), obtained by dividing the value of the PSAD by the % PSA, is superior of PSA, %PSA, MRLM and DPSA for detection of CaP. **Method:** Study of evaluation of a diagnostic test utilizing data obtained from databases of three prospective studies, performed between 2002 and 2009 at Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Hospital do Câncer de Londrina and five private practice clinics in Londrina, Paraná, which included 709 men. From this database the following variables were extracted: age, description of the digital rectal examination, total PSA, free PSA, prostate volume, %PSAL, DPSA and the result of the prostate biopsy (CaP or BPH). From these 709 men, 466 (166 with CaP and 304 with BPH) had PSA levels between 2.5 and 20 ng/ml and, simultaneously all variables mentioned above were available in their charts. The capacity of this NI to improve CaP detection was evaluated by univariate and multivariate analysis and also by a ROC curve. **Results:** The NI demonstrated an accuracy of 76.9% which was superior to the PSA(57.8%), %PSA(71.2%) and DPSA(73,5%) in discriminating between CaP and BPH, when PSA was between 2,5 and 20 ng/ml, increasing the detection of CaP e decreasing the number of unnecessary biopsies. The NI showed an accuracy similar ( $p=0, 2036$ ) to a MRLM (78, 6%). For a sensibility of 95% for the detection of CaP, the specificity (avoided biopsies) of the PSA, %PSAL, DPSA, NI and MRLM were 8,22%, 18,42%, 20,07%, 20,39% and 26,9%, respectively. **Conclusion:** The NI warranted a better discrimination between CaP and BPH than isolated PSA, %PSA and DPSA. Also, presented accuracy similar to MRLM in patients with PSA between 2,5 and 20 ng/ml.

**Key words:** Prostate cancer. Prevalence. Prostate cancer-biopsy. PSA. Cancer prostate-diagnosis.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Diagrama demonstrando a saída dos participantes, de acordo com ausência das variáveis nas fichas dos pacientes .....24
- Figura 2** – Gráfico em *BOX-PLOT* da Relação PSA livre / PSA total (RPLT), e densidade do PSA (ng/ml/cc) em pacientes com CaP e controles com HPB .....27
- Figura 3** – Gráfico em *BOX-PLOT* do novo índice (ÍNDICE) em pacientes com CaP e controles com HPB.....28
- Figura 4** – Curvas ROC (receiver operating curves) produzidas pelas variáveis PSAT (PSA total), %PSAL (percentagem do PSA livre), DPSA (densidade do PSA), NI (novo índice) e MRLM (modelo de regressão logística multivariada).....29

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Primeiro quartil (P25), Mediana e Terceiro quartil (P75) da idade (anos), concentração do PSA sérico (ng/ml), porcentagem do PSA livre (%PSAL), volume total da próstata (VTP) (cc), densidade do PSA (DPSA) (ng/ml/cc) e novo índice (ÍNDICE) em pacientes com HPB e CaP .....	26
<b>Tabela 2</b> – Relação entre exame de toque retal suspeito para neoplasia e o diagnóstico de CaP .....	28
<b>Tabela 3</b> – Modelo de regressão logística multivariada (MRLM) com as variáveis significantes .....	29
<b>Tabela 4</b> – Área abaixo da curva ROC (acurácia global), sensibilidade e especificidade para os pontos de corte que produziram as melhores taxas de sensibilidade e especificidade (ponto de corte mais acima e a esquerda da curva) das variáveis PSAT (PSA total), %PSAL (porcentagem do PSA livre), DPSA (densidade do PSA), NI (novo índice) e MRLM (modelo de regressão logística) para detecção do CaP (câncer de próstata) .....	30
<b>Tabela 5</b> – Especificidades do PSAT (PSA total), %PSAL (porcentagem do PSA livre), DPSA (densidade do PSA), NI (novo índice) e MRLM (modelo de regressão logística) para valores arbitrários de sensibilidade para detecção do câncer de próstata .....	31
<b>Tabela 6</b> – Comparação das áreas abaixo da curva ROC (acurácia global) das diferentes variáveis: PSAT (PSA total), %PSAL (porcentagem do PSA livre), DPSA (densidade do PSA), NI (novo índice) e MRLM (modelo de regressão logística) para detecção do CaP (câncer de próstata) .....	32
<b>Tabela 7</b> – Verossimilhança para NOVO ÍNDICE .....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ASAP	Glândulas Atípicas
°C	Graus Centígrados
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
cc	Centímetros cúbicos
cm	Centímetros
DP	Desvio Padrão
DPSA	Densidade do PSA
E	Especificidade
et al.	e outros
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IC	Intervalo de Confiança
kg	Quilo
mg	Miligramas
ml	Mililitros
Nº	Número
ng/ml	Nanogramas por mililitro
ng/ml/ano	Nanogramas por mililitro por ano
ng/ml/cc	Nanogramas por mililitro por centímetros cúbicos
P25	Percentil 25 (primeiro quartil)
P75	Percentil 75 (terceiro quartil)
PCA3	Prostate Cancer Gene 3
PIN	Neoplasia Intra-epitelial
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAL	Antígeno Prostático Específico Livre
PSAT	Antígeno Prostático Específico Total
PSALT	Antígeno Prostático Específico Livre Sobre Total
r	Coeficiente de correlação
RPLT	Relação PSA Livre Sobre Total
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNN	Rede Neural Artificial
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
S	Sensibilidade

Vol.	Volume
®	Marca Registrada
&	e
%PSAL	Porcentagem do Antígeno Prostático Específico Livre
UTR	Ultrassonografia Transretal
VTP	Volume Total Prostático

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>1 JUSTIFICATIVA</b> .....	18
<b>2 OBJETIVO</b> .....	19
<b>3 MÉTODOS</b> .....	20
3.1 DELINEAMENTO.....	20
3.2 INDIVÍDUOS.....	20
3.2.1 Amostra e Critérios de Inclusão.....	20
3.2.2 Critérios de Exclusão.....	20
3.3 VARIÁVEIS PREDITORAS .....	21
3.4 VARIÁVEIS DE DESFECHO .....	21
3.5 ÉTICA.....	21
3.6 METODOLOGIA DE EXECUÇÃO.....	22
3.6.1 Dosagem do PSA total e PSA livre.....	22
3.6.2 Ultrassonografia Transretal e Biópsia Prostática.....	22
3.6.3 Toque Retal .....	23
3.6.4 Cálculo das variáveis.....	23
3.7 QUESTÕES ESTATÍSTICAS .....	23
3.7.1 Tamanho da Amostra .....	23
3.7.2 Enfoque Analítico .....	24
<b>4 RESULTADOS</b> .....	26
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	34
<b>CONCLUSÃO</b> .....	38
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	39

<b>ANEXOS</b> .....	43
ANEXO I – Resumo da Dissertação de Mestrado do Emerson P. Gregório.....	44
ANEXO II – Resumo da Tese de Doutorado do Antonio Fernandes Neto.....	46
ANEXO III – Resumo da Tese de Doutorado do Emerson P. Gregório.....	48
ANEXO IV – Aprovação – Comitê de Ética em pesquisa.....	49
ANEXO V – Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos .....	50
ANEXO VI – Parecer Consubstanciado do CEP .....	52

## INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tumor mais frequente no homem e é a forma mais comum de câncer não-cutâneos em homens brasileiros. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que no ano de 2014 ocorreram 68.800 casos novos de CaP no Brasil, o que representa uma incidência de 68 casos novos a cada 100 mil homens; com maior incidência na Região Sul com estimativa de 91,24 casos por cada 100 mil homens, seguido pelo Sudeste, onde estima-se 78 casos por cada 100 mil homens (1). A prevalência do CaP varia de acordo com a etnia (2,3,4), sendo a prevalência em afrodescendentes de 9,6% e em brancos 5,6%. Os outros fatores de risco, além da etnia, são a idade e a história familiar (5,6).

A incidência mundial de CaP aumentou 25 vezes, nos últimos anos devido às políticas de rastreamento (1). Há 20 anos o risco de um homem de 50 anos desenvolver CaP era 9,5% e o risco de morrer pelo tumor era 2,9%, mas o diagnóstico histológico deste tumor em necrópsias acontecia em até 42% dos pacientes (7).

Esta diferença decorre da evolução frequentemente indolente desse tumor. Atualmente o risco de diagnóstico de CaP durante a vida é de 16,2% e o risco de morte pela neoplasia aumentou para 11% (3). Por esse comportamento indolente a taxa de mortalidade por câncer de próstata é pequena, se comparada com outros tipos de neoplasias. Um homem com um adenocarcinoma prostático de baixo grau (Escore de Gleason < 7) tem um risco de morte em 20 anos de 6/1000 pessoas-ano; já um homem com tumor de alto grau (Escore de Gleason  $\geq 7$ ) apresenta 121/1000(8).

O desafio do diagnóstico, consiste não apenas distinguir neoplasia maligna de hiperplasia benigna, mas procurar identificar precocemente o paciente cujo tumor tem maior potencial de agressividade, permitindo que o tratamento específico seja oportuno, necessário e com baixa morbidade, além de aumentar a expectativa de vida com qualidade (9,10).

Com este objetivo, Slongo et al desenvolveram uma pesquisa na qual foi analisado o número e a porcentagem de fragmentos comprometidos por CaP e comparou-os com o estágio cirúrgico. Descobriram que quanto mais fragmentos,

assim como maior a porcentagem do fragmento acometido, maior o estágio cirúrgico e portanto, pior o prognóstico (11).

O antígeno prostático específico total (PSAT), aliado ao exame digital da próstata conhecido como Toque Retal (TR), constitui a principal ferramenta para identificar casos suspeitos de CaP e, portanto, com indicação da realização de biópsia prostática (10).

O TR de um urologista experiente apresenta sensibilidade 48-59% e especificidade 89-92%, aumentando a certeza diagnóstica em homens afrodescendentes 9,6% (prevalência pré-teste) para 40%, assim como em homens brancos de 5,6% (prevalência pré-teste) para 28% diante de TR alterado (13,14). Gregório et al destacam que em homens com baixo risco, PSAT < 10 (média de 5,2 ng/dl) e idade média de 67 anos; o toque retal apresentou sensibilidade de 50% e especificidade de 71,1%, com aumento da certeza diagnóstico de 9,6% para 17% (15).

Em uma revisão de pacientes com indicação de biópsia prostática a importância da realização do TR foi confirmada, através da concordância da alteração do TR com a presença de biópsia positiva em 50% dos casos. Em 14% a 18% dos pacientes com biópsia positiva somente o TR estava alterado e 31% dos pacientes com biópsia positiva apresentavam valores de PSAT normais para a idade (16,17).

A presença de alteração no TR constitui forte indicação da presença de doença avançada. Por outro lado, em um seguimento de até 8 anos de pacientes com alteração do TR, com primeira biópsia negativa, a probabilidade de desenvolvimento de CaP somente 3% desses (18).

O PSA total (PSAT) é o marcador tumoral mais utilizado para diagnóstico de CaP, apesar das baixa especificidade e razão de verossimilhança positiva (19).

Entretanto, a sensibilidade e especificidade do PSAT não são ainda suficientes para torná-lo um marcador ideal para CaP, uma vez que, valores elevados de PSA também podem ser observados em condições benignas como HPB e prostatite (11).

Mais de 80% dos homens que apresentam PSAT elevado (maior que 4 ng/ml) encontram-se na faixa entre 4,0 e 10,0 ng/ml, chamada de “zona cinzenta”

(19). Apesar do risco considerável de neoplasia, dois terços destes pacientes, quando investigados por biópsia prostática, apresentam condições benignas. Devido a estes fatores e a considerável sobreposição de pacientes com CaP e HPB, um grande número de biópsias prostáticas desnecessárias é realizado nesta faixa de PSAT (21). Expondo estes pacientes à complicações como sangramento, prostatites, sepses e até morte (20).

A sensibilidade e especificidade do PSAT variam de acordo com o ponto de corte. Se utilizarmos o corte 2,5 ng/dl há aumento da sensibilidade, mas perda de especificidade. Este valor de PSAT por exemplo, aumenta a certeza diagnóstica em homens afrodescendentes de 9,6% para apenas 11% (23). Ao utilizar o corte de 4,0 há perda da sensibilidade e melhora da especificidade, apesar de manter baixa razão de verossimilhança, aumentando a certeza diagnóstica em homens afrodescendentes de 9,6% (prevalência pré-teste) para 13% (22).

A associação do TR alterado com PSAT  $\geq 2,5$  ng/dl aumenta a certeza diagnóstica em homens afrodescendentes de 9,6% para 38%; e em homens brancos de 5,6% para 26%. Já o TR alterado com o PSAT  $\geq 4,0$  aumenta certeza diagnóstica de CaP em homens afrodescendentes para 44% e em homens brancos para 31% (23).

Os níveis sanguíneos do PSAT não se mantêm estáveis ao longo da vida, com tendência de elevação sérico com o aumento da idade. Há necessidade de utilizar valores distintos para diferentes idades e etnias, população de alto risco, afim de evitar que biópsias desnecessárias sejam realizadas ou que tumores deixem de serem detectados em tempo oportuno (24).

Recentemente, várias estratégias têm sido introduzidas para melhorar a sensibilidade (melhorar a detecção do CaP) e a especificidade (reduzir o número de biópsias desnecessárias) do PSAT. Entre elas destacam-se: a densidade do PSA (DPSA), velocidade de aumento do PSA, ajuste do PSA de acordo com a idade, determinação de formas moleculares de PSA (livre e conjugado a proteínas) (21,14).

A DPSA consiste na divisão do valor plasmático do PSAT pelo volume prostático estimado pela Ultrassonografia Transretal (UST). Os valores da DPSA estão diretamente relacionados com a agressividade tumoral e com a taxa de recorrência após o tratamento. Em pacientes com aumento intermediário PSAT (4-

20 mg/dl) e toque retal negativo, uma densidade do PSAT igual ou maior que 0,15 evitaria biopsia em 49% dos pacientes. (25).

Um estudo brasileiro avaliou o valor da DPSA em pacientes com PSAT entre 2,6-10 ng/dl, dos quais 28,6% tinham CaP. A DPSA > 0,15 atingiu sensibilidade de 70% e especificidade de 74%. Portanto a DPSA > 0,15 aumenta a possibilidade de diagnóstico (26).

A porcentagem de PSA livre (%PSALT) deve ser utilizada quando o PSA total encontra-se entre 4-10 mg/dl; sendo controverso o uso quando o valor do PSAT for menor que 4 (27,28). Há relação indireta entre a %PSALT e volume prostático e volume tumoral. Se a relação for < 10% há aumento de risco de CaP, com probabilidade de 56%; entretanto se a relação for > 25% a probabilidade é somente 8% de diagnóstico de CaP (29).

Faria et al analisaram dados de 17000 homens brasileiros para avaliar o impacto da utilização da %PSALT  $\leq 15\%$  em pacientes com PSAT entre 2,5-3,9 ng/dl. A relação aumentou a taxa de detecção de CaP em 3,7% dos casos, podendo ser um complemento útil para indicação de biópsia em paciente com PSAT < 4,0 ng/dl (30).

Porém, a utilização do PSAT e dos diversos conceitos derivados dele isoladamente, ainda produzem resultados insatisfatórios e longe dos desejáveis, na difícil tarefa de discriminar pacientes com CaP daqueles com doença benigna, principalmente na chamada “zona cinzenta” do PSAT (entre 4- 10 ng/dl). A combinação dos diversos conceitos derivados do PSAT em conjunto produz os melhores resultados.

Desta forma, muitos autores têm utilizado o recurso da combinação destes diferentes conceitos através de análise multivariada (análise de regressão logística multivariada) e criado nomogramas (31,32), com o objetivo de aumentar a sensibilidade e especificidade para detecção do CaP. Também através de programas de inteligência artificial, com a utilização destes mesmos conceitos, criar as redes neural artificial (RNN) (33).

Sthefan comparou o emprego de modelo de regressão logística na construção de nomogramas e rede neural artificial construídos com as mesmas variáveis, o modelo de regressão logística multivariada (MRLM) produziu acurácia de até 90%

para o diagnóstico de CaP em pacientes com PSAT entre 4 e 10 ng/ml. Desta forma os MRLM representam o método que produz a melhor acurácia na detecção de CaP. (34,35).

## 1 JUSTIFICATIVA

A elaboração de um modelo de regressão logística multivariado necessita de cálculos matemáticos complexos de difícil incorporação na prática clínica diária. Então, partindo-se do conhecimento de que a maior probabilidade de diagnosticar CaP é diretamente proporcional a D PSA e inversamente proporcional RPLT, o presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a capacidade de um novo índice (NI) resultante do razão da D PSA pela RPLT, para melhorar a capacidade clínica em prever os resultados das biópsias de próstata.

## 2 OBJETIVO

Comparar a acurácia de um novo índice (resultado da razão entre DPSA pela RPLT) com o PSA, densidade do PSA total, porcentagem do PSA livre isoladamente e com um modelo de regressão logística multivariada, construídos com estas mesmas variáveis mais o achado do toque retal e idade, em predizer resultados de biópsia de próstata positiva para CaP, na faixa de PSA entre 2,5 e 20 ng/ml.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO

Estudo de avaliação de teste diagnóstico mensurando simultaneamente o volume da próstata (através de UTR da próstata), o PSAT e % PSAL (dosados no sangue), criando um Novo Índice obtido pelo resultado da razão da DPSA pela RPLT em pacientes com câncer e doença benigna da próstata (diagnosticados por biópsia prostática guiada por UTR). Considerou-se a biópsia prostática como o padrão ouro para diagnóstico diferencial entre HPB e CaP.

#### 3.2 INDIVÍDUOS

##### 3.2.1 Amostra e Critérios de Inclusão

A amostra do estudo foi obtida a partir de um banco de dados de três estudos prospectivos, de avaliação de teste diagnóstico para detecção do câncer de próstata, realizados no período de 1999 a 2009, em pacientes oriundos dos ambulatórios de urologia da Universidade Estadual de Londrina, Hospital do Câncer de Londrina e de cinco clínicas privadas da cidade de Londrina (Anexos 1,2,3).

Os participantes dos estudos foram homens que, no momento da biópsia prostática, apresentavam dosagem de PSAT entre 2,5 e 20 ng/ml, mensuração do PSA livre e medida do volume da próstata, realizado através de ultrassonografia transretal de próstata, com biópsia de no mínimo 06 fragmentos.

##### 3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes em uso de cateter vesical de demora, em retenção urinária, com sinais clínicos de prostatite aguda ou infecção urinária, com história de câncer de próstata ou cirurgia prostática prévia de qualquer natureza e pacientes em uso de manipulações hormonais como finasterida ou dutasterida (estes critérios, acima mencionados, já faziam parte dos critérios de exclusão dos três estudos

prospectivos previamente relatados), além dos casos que não apresentavam as variáveis em estudo.

### 3.3 VARIÁVEIS PREDITORAS

1. PSA total (PSAT)
2. Porcentagem do PSA livre (%PSAL)
3. Densidade do PSA (DPSA)
4. Novo Índice: Razão entre DPSA e RPLT.
5. Modelo de regressão logística multivariado

### 3.4 VARIÁVEIS DE DESFECHO

1. Hiperplasia Benigna da Próstata (HPB)
2. Câncer de Próstata (CaP)

### 3.5 ÉTICA

Os exames realizados (TR, dosagem sérica de PSAT, PSA livre e UST com biópsia da próstata) fazem parte da rotina de investigação de pacientes com PSAT elevado e/ou TR com suspeita de câncer de próstata.

Os projetos de pesquisa e os respectivos termos de consentimentos informados, dos três estudos prospectivos acima mencionados, dos quais os dados foram obtidos, foram elaborados de acordo com as diretrizes da Resolução N° 196/96 Sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina ( Anexo 4).

Todos os homens participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto de pesquisa do estudo atual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE:

(Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE: 38248714.4.0000.0020) (Anexo 5).

### 3.6 METODOLOGIA DE EXECUÇÃO

#### 3.6.1 Dosagem de PSA Total e PSA Livre

Coleta de sangue venoso periférico, sem anticoagulante, para dosagem de PSAT e PSAL, foi realizada após confirmação de cultura urinária negativa e antes de qualquer manipulação prostática como toque retal, UTR, biópsia ou qualquer procedimento endoscópico.

A concentração sérica do PSA total e PSA livre foram dosadas, na mesma amostra de sangue, utilizando os “Kits” comercialmente disponíveis no Brasil (Hybritech Tandem-R e Abbot AxSYM).

#### 3.6.2 Ultrassonografia Transretal e Biópsia Prostática

UST com biópsia prostática foi realizada com o paciente em decúbito lateral esquerdo e o VTP foi calculado da seguinte maneira: (volume =  $0,52 \times$  diâmetro transverso  $\times$  diâmetro anteroposterior  $\times$  diâmetro longitudinal). As distâncias tri-axiais foram medidas no seu maior diâmetro.

Todos os pacientes incluídos no estudo, foram submetidos à biópsia de no mínimo 6 fragmentos e de eventual área suspeita durante a UST. Para realização da biópsia de próstata guiada por UST, foi utilizada pistola automática de 22 mm e agulha de biópsia prostática de 25cm x 18 gauge. Os pacientes receberam antibióticos profiláticos por 2 dias antes e 5 dias após a biópsia.(36).

O produto da biópsia foi submetido a exame anatomopatológico pela coloração de hematoxilina-eosina e os achados histopatológicos foram classificados como HPB ou positivos para CaP. Exames estes realizados pelos serviços de patologia da Universidade Estadual de Londrina, Instituto do Câncer de Londrina e do Laboratório Micropar.

### 3.6.3 Toque Retal

O TR foi realizado em pacientes na posição de dorsolitotomia. O TR foi classificado como normal ou suspeito para neoplasia. O simples aumento da glândula como ocorre na HPB foi considerado normal, a propósito desse estudo.

### 3.6.4 Cálculo das Variáveis

A relação PSA livre/total foi obtida dividindo-se o valor da concentração sérica do PSA livre pelo valor da concentração sérica do PSA total. A porcentagem do PSA livre (%PSAL) foi obtido pela multiplicação por 100 a RPLT. A densidade do PSA (DPSA) foi expressa em ng/ml/cc e calculada pela divisão do valor do PSA total pelo volume total da próstata (VTP). O Novo Índice (NI) foi calculado pela divisão do valor da DPSA pela RPLT.

## 3.7 QUESTÕES ESTATÍSTICAS

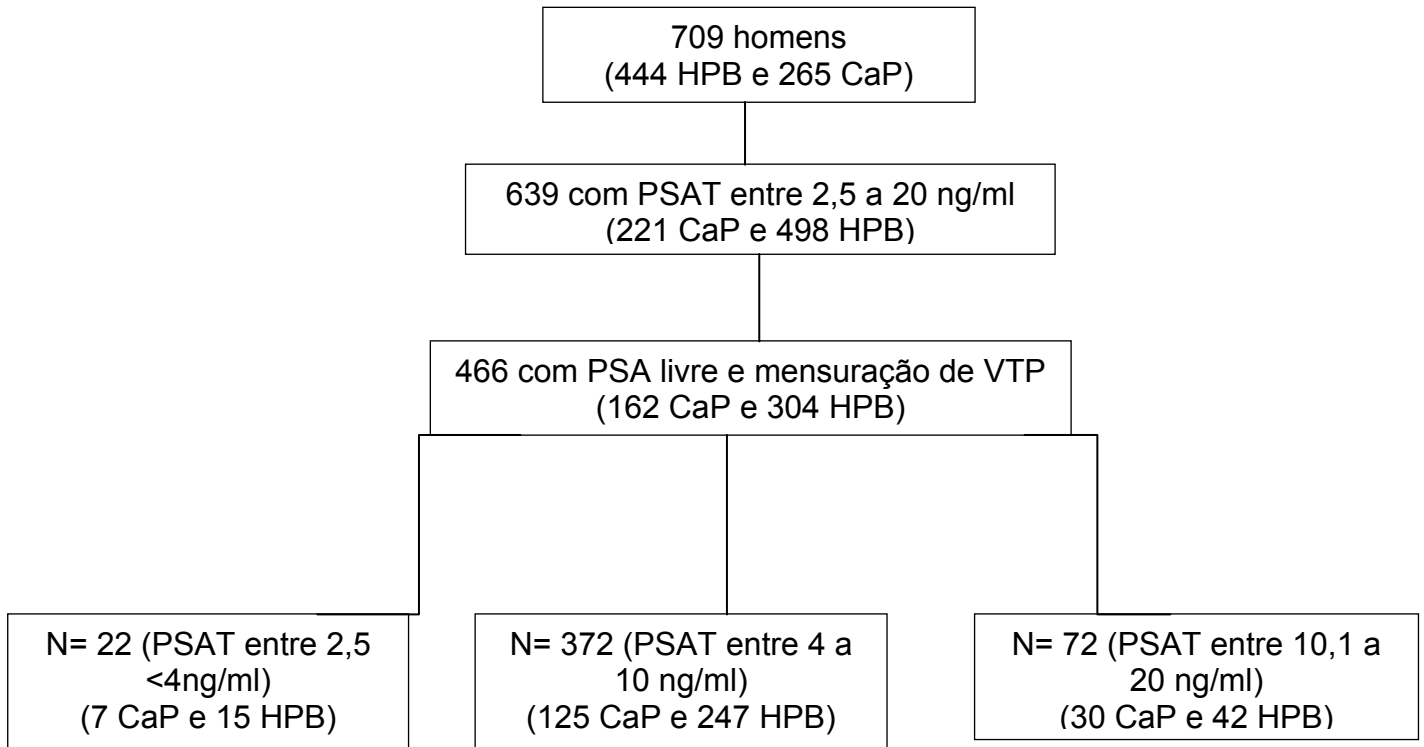
### 3.7.1 Tamanho da Amostra

A população de pacientes dos três estudos foi de 709 homens sendo 444 homens com HPB e 265 pacientes com CaP.

Dos 709 pacientes, 639 homens apresentaram dosagem do PSAT entre 2,5 e 20 ng/ml (221 com CAP e 418 com HPB) e destes 466 homens apresentaram dosagem do PSA livre e a mensuração do volume total da próstata, através da UTR, sendo 162 pacientes com câncer de próstata e 304 homens com doença benigna da próstata.

Destes 466 homens, 22 pacientes apresentavam dosagem do PSA entre 2,5 e 3,99 ng/ml (7 com CaP e 15 com HPB), 372 pacientes apresentavam PSAT entre 4 e 10 ng/ml (125 com CaP e 247 com HPB) e 72 pacientes apresentavam PSAT entre 10,1 e 20,0 ng/ml (30 com CaP e 42 com HPB). A figura 1 sumariza a sequência de definição da amostra final.

**Figura 1** – Diagrama demonstrando a saída dos participantes, de acordo com ausência das variáveis nas fichas dos pacientes



### 3.7.2 Enfoque Analítico

Toda a análise estatística foi realizada considerando  $p < 0,05$  como sendo estatisticamente significativa e com um intervalo de confiança de 95%.

A mediana e os quartis foram calculados, nos casos de HPB e CaP em relação às diferentes variáveis como: idade (anos), VTP (cc), PSAT (ng/ml), % PSAL, DPSA (ng/ml/cc) e NI. As medianas destas diferentes variáveis foram comparadas nos casos de HPB e CaP utilizando o teste de *Mann-Whitney U* para comparar os dois grupos (HPB e CaP).

Um modelo de análise de regressão logística multivariada (MRLM) foi utilizado para avaliar a capacidade das diferentes variáveis (idade, exame de TR suspeito para neoplasia, VTP, PSAT, DPSA e %PSAL), em prever CaP.

Como método de seleção das variáveis utilizou-se a regressão *stepwise*, considerando como significativo  $p < 0,05$  e remoção da variável do modelo quando  $p > 0,10$ . O MRLM permitiu calcular a probabilidade preditiva de CaP para cada paciente individualmente.

O programa estatístico Medcalc (*Medcalc for Windows version 9.5.2.0 - Medcalc Software, Mariakerke, Belgium*) foi utilizado para demonstrar o melhor ponto de corte para cada variável preditora (PSAT, DPSA, %PSAL, MRLM e NOVO ÍNDICE) assim como para calcular as suas respectivas sensibilidades (S) e especificidades (E) para predizer CaP.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) foi utilizada para demonstrar graficamente as Sensibilidade (S) e Especificidade (E) das diferentes variáveis preditoras. As áreas abaixo da curva ROC (acurácia global) das cinco variáveis preditoras também foram calculadas e comparadas, aos pares, pelo programa Medcalc.

As áreas abaixo da curva ROC (acurácia global) dos diferentes testes diagnósticos foram comparadas entre si através do mesmo programa estatístico conforme descrito por Hanley & McNeil (37). Para cálculo da S, E e da acurácia global utilizou-se a probabilidade preditiva para CaP fornecida pelo Modelo de Regressão Logística Multivariado (MRLM).

#### 4 RESULTADOS

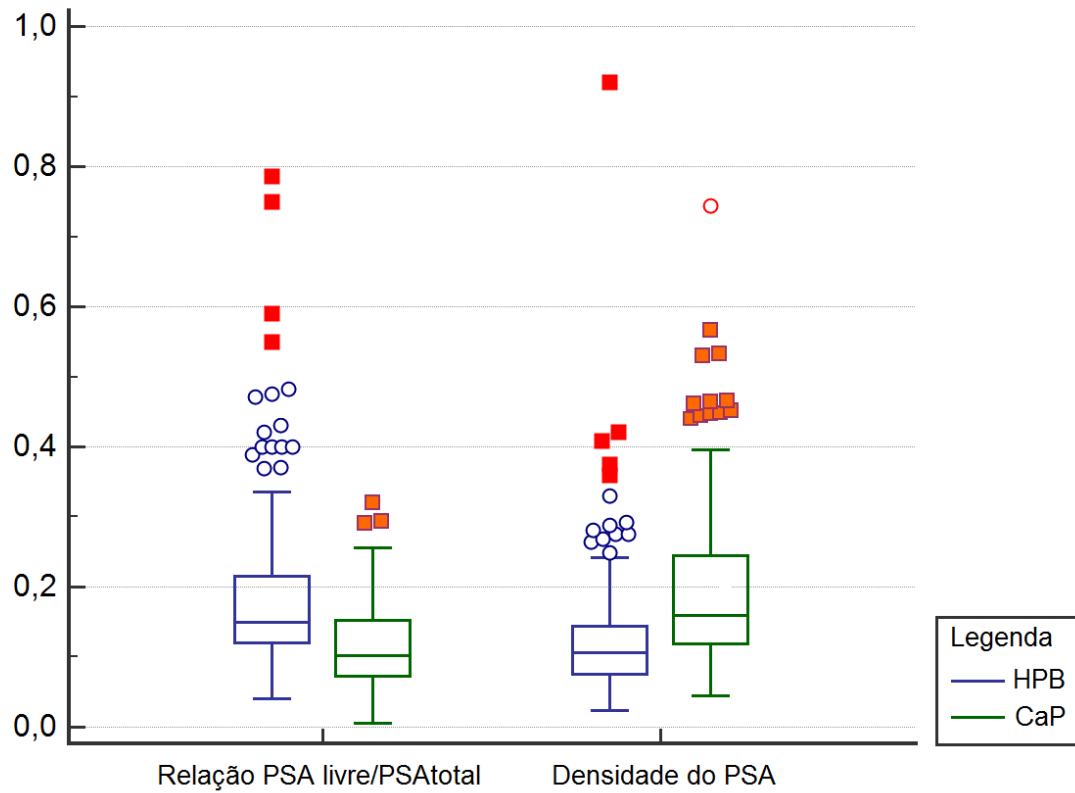
Dos 466 pacientes participantes do estudo, que apresentavam dosagem do PSAT entre 2,5 e 20 ng/ml, o CaP foi diagnosticado em 162 pacientes (34,8%) e a HPB foi diagnosticada em 304 pacientes (65,2%). As características deste pacientes e a comparação entre os 2 grupos (CaP e HPB) são apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1** – Primeiro quartil (P25), Mediana e Terceiro quartil (P75) da idade (anos), concentração do PSA sérico (ng/ml), porcentagem do PSA livre (%PSAL) (%), volume total da próstata (VTP) (cc), densidade do PSA (DPSA) (ng/ml/cc) e novo índice (ÍNDICE) em pacientes com hiperplasia benigna da próstata (HPB) e câncer da próstata (CaP)

Variável	HPB - 304 pacientes (65,2%)			CaP - 162 pacientes (34,8%)			Valor de p*
	P2	Mediana	P75	P25	Mediana	P75	
Idade	58,00	64,00	70,00	60,00	66,00	72,00	<b>0,0410</b>
PSA	5,06	6,36	8,61	5,58	7,16	9,58	<b>0,0087</b>
%PSAL	12,02	15,00	21,58	7,25	10,26	15,24	<b>&lt; 0,0001</b>
VTP	47,00	62,50	80,00	33,40	43,75	54,00	<b>&lt; 0,0001</b>
DPSA	0,07	0,10	0,14	0,12	0,16	0,25	<b>&lt; 0,0001</b>
ÍNDICE	0,40	0,67	1,12	0,89	1,63	3,05	<b>&lt; 0,0001</b>

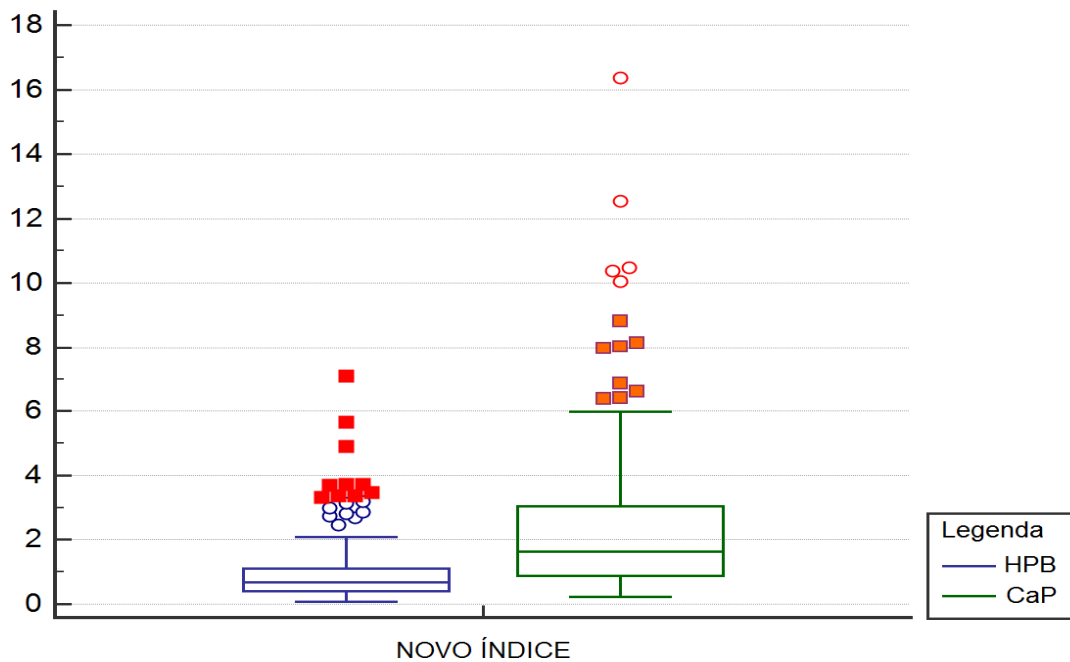
\* Teste de Mann-Whitney U

**Figura 2** – Gráfico *BOX-PLOT* da Relação PSA livre / PSA total (RPLT) e densidade do PSA (DPSA) em pacientes com câncer da próstata ( CaP ) e controles com hiperplasia benigna da próstata (HPB).



A figura 3, através do gráfico de *BOX PLOT*, ilustra os diferentes quartis do novo índice (ÍNDICE) em pacientes com CaP e controles com HPB.

**Figura 3** – Gráfico *BOX-PLOT* do novo índice (ÍNDICE) em pacientes com câncer da próstata (CaP) e controles com hiperplasia benigna da próstata (HPB)



Os resultados do exame de toque retal de pacientes com CaP e controles com HPB são apresentados na tabela 2.

**Tabela 2** – Relação entre exame de toque retal suspeito para neoplasia e o diagnóstico de cancer da próstata ( CaP)

Exame de toque retal	Pacientes com CaP	Controles com HPB
Suspeito para neoplasia	66 (40,74%)	62 (20,39%)
Não suspeito para neoplasia	96 (59,26%)	242 (79,61%)
Total	162 (100,00%)	304 (100,00%)
<b>(p &lt; 0,0001)</b>		
Sensibilidade	40,74%	IC (33,10% – 48,70%)*
Especificidade	79,61%	IC (74,60% - 84,00%) *

Teste: Q-Quadrado

O modelo de análise de regressão logística multivariada (MRLM) para prever CaP demonstrou que somente as variáveis %PSAL, DPSA, TR e VTP foram estatisticamente significante predictoras de CaP. As outras variáveis foram excluídas do modelo devido aos seus baixos valores preditivos (Tabela 3).

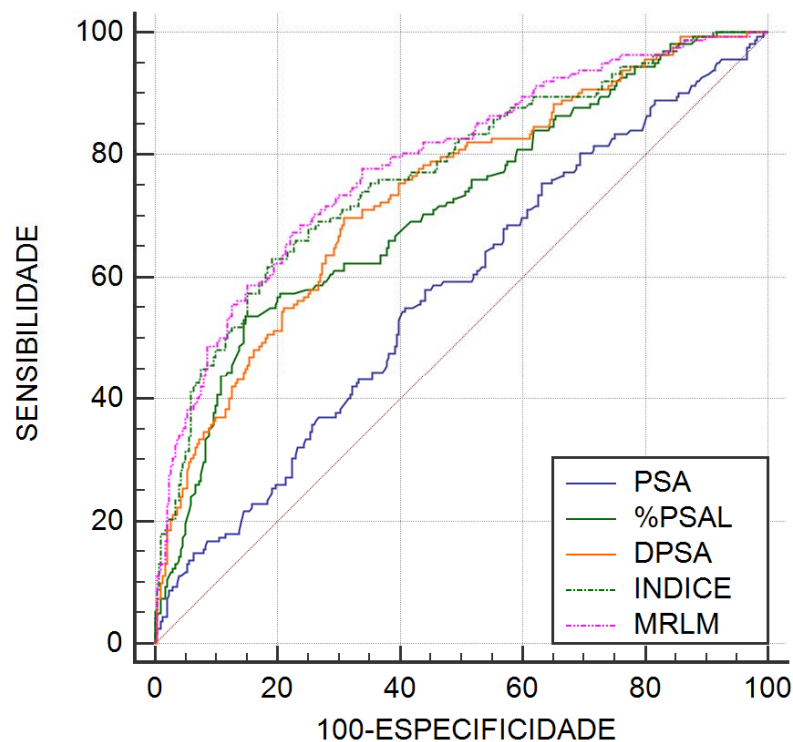
**Tabela 3** – Modelo de regressão logística multivariada (MRLM) com as variáveis significantes

Variável	Coefficiente*	Erro Padrão	Valor p	Odds Ratio (IC 95%)
%PSAL	-8,17812	1,82450	<b>&lt; 0,0001</b>	0,0003 (0,0000 – 0,0100)
DPSA	4,09962	1,59235	<b>0,0100</b>	60,3177 (2,6608 – 1367,3505)
TR	0,87164	0,24515	<b>0,0004</b>	2,3908 (1,4787 – 3,8657)
VTP	-0,01783	0,0064142	<b>0,0054</b>	0,9823 (0,9700 – 0,9947)
Constante	0,68330			

\*EP = erro padrão

A figura 4 representa as curvas ROC produzidas pela probabilidade preditiva de CaP do MRLM e pelas variáveis PSAT, %PSAL, DPSA e NI.

**Figura 4** – Curvas ROC (receiver operating curves) produzidas pelas variáveis PSAT (PSA total), %PSAL (percentagem do PSA livre), DPSA (densidade do PSA), NI (novo índice) e MRLM ( modelo de regressão logística multivariada)



A tabela 4 representa a área abaixo das curvas ROC (acurácias) do PSAT, %PSAL, DPSA, NI e MRLM, obtidas com seus respectivos erros padrão e intervalos de confiança (IC), assim como, os valores dos pontos de corte localizados mais acima e a esquerda de cada curva (pontos de corte que produziram as melhores taxas de sensibilidade e especificidade) e suas respectivas sensibilidades e especificidades.

**Tabela 4** – Área abaixo da curva ROC (acurácia global), sensibilidade e especificidade para os pontos de corte que produziram as melhores taxas de sensibilidade e especificidade (ponto de corte mais acima e a esquerda da curva), das variáveis PSAT (PSA total), %PSAL (percentagem do PSA livre), DPSA (densidade do PSA), NI (novo índice) e MRLM (modelo de regressão logística) para detecção do CaP( câncer de próstata)

Variável	Área abaixo da curva ROC (acurácia global)			
	Área	Erro padrão	IC de 95%	Valor de “p”
PSA	0,574	0,0278	0,527 – 0,619	<b>0,0081</b>
%PSAL	0,712	0,0254	0,669 – 0,753	<b>&lt;0,0001</b>
DPSA	0,735	0,0243	0,692 – 0,775	<b>&lt;0,0001</b>
NOVO ÍNDICE	0,769	0,0235	0,728 – 0,807	<b>&lt;0,0001</b>
MRLM	0,786	0,0225	0,746 – 0,823	<b>&lt;0,0001</b>

Variável	Ponto de corte mais acima e a esquerda da curva		
	Valor do ponto de corte	% Sensibilidade	% Especificidade
PSA	> 6,93	54,94	59,21
%PSAL	<= 10,56	53,70	85,20
DPSA	> 12,83	69,75	69,08
NOVO ÍNDICE	> 1,23	62,96	80,92
MRLM	> 0,39	67,28	77,63

Para valores arbitrários de sensibilidade, as especificidades do PSAT, DPSA, %PSAL e NI, para detecção do CAP, são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5** – Especificidades do PSAT (PSA total), %PSAL (percentagem do PSA livre), DPSA (densidade do PSA), NI (novo índice) e MRLM (modelo de regressão logística) para valores arbitrários de sensibilidade para detecção do câncer de próstata

% Sensibilidade % CAP detectados	% Especificidade (% biópsias evitadas)				
	PSA	%PSAL	DPSA	NOVO ÍNDICE	MRLM
95,0	8,22	18,42	20,07	20,39	26,97
90,0	14,47	25,66	30,92	27,96	38,49
75,0	36,84	48,36	60,20	64,80	67,11
50,0	55,92	85,53	81,91	88,49	89,47
25,0	80,92	93,42	95,39	96,05	97,7

Para uma sensibilidade de 95% para detecção do CaP, a especificidade do PSAT, %PSAL, DPSA, NI e MRLM foram respectivamente: 8,22%, 18,42%, 20,07%, 20,39%, 26,97%.

A tabela 6 compara, aos pares, a área abaixo da curva ROC (acurácia global) das diferentes variáveis (PSAT, %PSAL, DPSA, NI e MRLM) para detecção do CaP.

**Tabela 6** – Comparação das áreas abaixo da curva ROC (acurácia global) das diferentes variáveis: PSAT (PSA total), %PSAL (percentagem do PSA livre), DPSA (densidade do PSA), NI (novo índice) e MRLM (modelo de regressão logística) para detecção do CaP (câncer de próstata)

Comparação aos pares das curvas ROC das diferentes variáveis	Comparação entre as áreas abaixo da curva das curvas ROC			
	Diferença entre as áreas	Erro padrão	IC de 95%	Valor de “p”
ÍNDICE x DPSA	0,0340	0,0165	0,00161 – 0,0664	<b>0,0397</b>
ÍNDICE x %PSAL	0,0571	0,0165	0,02480 – 0,0894	<b>0,0005</b>
ÍNDICE x PSA	0,0195	0,0288	0,13900 – 0,2520	<b>&lt; 0,0001</b>
ÍNDICE x MRLM	0,0172	0,0135	-0,00931 – 0,0437	0,2036
MRLM x DPSA	0,0512	0,0191	0,01370 – 0,0887	<b>0,0074</b>
MRLM x %PSAL	0,0743	0,0202	0,03470 – 0,0114	<b>0,0002</b>
MRLM x PSA	0,2130	0,0329	0,14800 – 0,2770	<b>&lt; 0,0001</b>
DPSA x %PSAL	0,0231	0,0294	-0,03460 – 0,0808	0,4334
DPSA x PSA	0,0161	0,0249	0,11200 – 0,2100	<b>&lt; 0,0001</b>
%PSAL x PSA	0,1380	0,0357	0,06830 – 0,2080	<b>0,0001</b>

O NI apresentou uma acurácia superior a do PSAT, %PSAL e DPSA para detecção do CaP, com a acurácia semelhante a do MRLM em pacientes com PSA entre 2,5 e 20 ng/ml.

Através dos princípios de razão de verossimilhança, são apresentados, na tabela 7, diferentes intervalos de valores do NI e as respectivas probabilidades de detecção do CaP.

**Tabela 7 – Verossimilhança para NOVO ÍNDICE**

Intervalo do NOVO ÍNDICE	Nº de casos positivos para CAP	Nº de casos negativos para CAP	Razão de Verossimilhança Probabilidade	IC de 95%
0,0 – 1,0	49	214	0,430	0,336 – 0,549
1,0 – 2,0	40	65	1,155	0,818 – 1,630
> 2,0	73	25	5,480	3,628 – 8,275
Total	162	304		

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo foi idealizado a partir da observação de que quanto maior a densidade do PSA (DPSA) e quanto menor a relação PSA livre / PSA total (RPLT), maior a probabilidade de um paciente ter CaP. Desta maneira, dividindo-se a DPSA pela RPLT obtêm-se um índice, que teria tendência de se elevar conforme ocorresse um aumento da DPSA (numerador) e ou uma diminuição da RPLT (denominador), aumentando assim, teoricamente, a probabilidade câncer.

O NI apresentou acurácia semelhante ao MRLM, fato este de grande importância, uma vez que o mesmo é facilmente calculado por meio de uma calculadora com as operações básicas, por qualquer médico em seu consultório.

Não encontramos na literatura nenhum outro estudo que avaliasse a razão da DPSA pela RPLT, como foi apresentado neste.

Para avaliar a capacidade deste NI em prever resultados de biópsia prostática e se existe vantagem na sua utilização, se fez necessário aferir sua acurácia para detecção do CaP através dos métodos estatísticos para testes diagnósticos. Desta forma, através da análise de curvas ROC, além de avaliar a acurácia deste novo índice foi possível compará-la com os diferentes conceitos derivados do PSA isoladamente como PSAT, DPSA e %PSAL.

A acurácia deste NI também foi comparada com a acurácia de um modelo de análise de MRLM, construído com a combinação dos diferentes conceitos derivados do PSA mais o toque retal e idade.

Na literatura, estes modelos, são representados pelos nomogramas, que produzem os melhores resultados na diferenciação entre CaP e HPB em pacientes com suspeita de neoplasia (33,34). Existe um número muito grande de nomograma com pequenas diferenças entre si, sendo que os mais utilizados são os de Kattan (35, 37), Partin (36) e o de Viena desenvolvido por Remzi (31).

No Brasil existem, pelo menos três nomogramas utilizados para prever prognóstico em CaP, como o desenvolvido na USP (Universidade de São Paulo) e validado por Crippa e Aguiel (38,39), o de Campinas desenvolvido pela Graciele (40), porem nenhum destes, para prever resultado de biópsia de próstata.

Quando comparamos a acurácia do NI com a acurácia dos nomogramas de Partin, Kattan e o de Viena, também observamos resultados muito próximos entre os dois métodos demonstrados pela comparação das áreas abaixo das curvas ROCs, onde o NI apresenta área de 0,769 e os nomogramas de Viena, Partin, e Kattan com áreas de 0,789, 0,799 e 0,880 respectivamente (31,35,36) .

Os MRLM, quando comparados com modelos matemáticos ainda mais complexos como as redes neural artificial (RNN), que também se utilizam de múltiplas variáveis (34 e 35), ainda se apresentam como os melhores preditores de resultados nas biópsias prostáticas.

Considerando que MRLM e RNN são os melhores modelos para predizer CaP e minimizar a indicação de biópsias desnecessárias e que para aplicação destes, são necessários programas de computadores complexos, o quê exige familiaridade com sua aplicação, o NI seria um novo método de acurácia semelhante e de maior facilidade de utilização clínica. O NI pode ser calculado facilmente com uma calculadora simples, bastando para isto obter a DPSA e dividi-la pela RPLT, dados que hoje são fornecidos pela maioria dos laboratórios.

Para simplificar o cálculo do NI, no lugar de dividir a DPSA pelo valor RPLT, pode-se obtê-lo também através da divisão do PSAT ao quadrado ( $PSA^2$ ) pelo produto da multiplicação do VTP pelo valor PSA livre, o que é representado pela seguinte fórmula:

$$\frac{PSAT \times PSAT}{VTP \times PSA \text{ livre}}$$

O estudo atual evidenciou que o ponto de corte NI que melhor discrimina CAP de HPB mantendo uma sensibilidade elevada (62,96%) sem uma importante perda da especificidade (80,92%) foi de  $> 1,2264$ . Homens que apresentaram o valor do NI maior do que 2 tiveram 5,48 vezes maior chance de ter CaP do que aqueles com o valor do NI menor que este número. Utilizando este valor, como ponto de corte, 92% das biópsias prostáticas poderiam ser evitadas (especificidade), porém, somente 45% dos CaP seriam detectados (sensibilidade).

Por outro lado, homens com o valor do NI menor do que 1 apresentaram uma chance 57% menor de ter CaP do que aqueles com o valor do NI maior do que este

número. Se todos os homens com o valor do NI maior do que 1 fossem submetidos à biópsias, mais de 70% dos cânceres seriam detectados. No entanto, seriam realizadas desnecessariamente mais de 30% de biópsias. Para esta mesma taxa de detecção de CaP (70%), levaria a mais do que o dobro de biópsias desnecessárias (ao redor de 61%) se utilizássemos o PSAT como marcador.

Os resultados falso-positivos de testes diagnósticos, para detecção do CaP, levam a um aumento do número de biópsias desnecessárias. Por outro lado, resultados falso-negativos (baixo valor do NI na presença de CaP) têm, em geral, uma consequência mais desastrosa, uma vez que, deixarão de ser diagnosticados precocemente homens com CaP potencialmente curáveis.

Considerando a importância de se diagnosticar precocemente homens com CaP potencialmente curáveis é interessante trabalhar com pontos de corte que produzam elevados valores de sensibilidade, sem uma considerável perda de especificidade.

No entanto, o melhor método diagnóstico é aquele que apresenta as maiores taxas de sensibilidade e especificidade possíveis, haja vista que a biópsia da próstata não é isenta de complicações e também implica em aumento significativo de custos ao sistema de saúde, principalmente se considerarmos países em desenvolvimento e com sérios problemas econômicos.

Para os pontos de corte que produziram elevadas taxas de sensibilidade, o NI proporcionou taxas de especificidade mais que o dobro do que as produzidas pelo v PSA isoladamente, o que acarretou uma diminuição, no mínimo pela metade, no número de biópsias prostáticas desnecessárias.

Novos exames de laboratório como o PCA3 e de imagens como a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) multiparamétrica (41) têm sido utilizados para aperfeiçoar a indicação de biópsias, mas o PCA3 é um exame invasivo e exige o uso da massagem prostática para a sua realização, o que dificulta a sua indicação (42).

Já a RMN, ainda hoje em nosso meio é um exame de alto custo. Logo, estes exames são reservados para casos de biópsias prévias negativas, porém com fortes suspeitas para CaP (41)

Uma das limitações deste estudo é a utilização do agrupamento de diferentes bancos de dados de estudos prévios. Porém, foi através da análise destes estudos que se observou a possibilidade de criar o NI.

Da mesma forma os dados dos estudos incluídos na amostra foram realizados por diferentes examinadores, em diferentes laboratórios e por diferentes equipamentos. Deve-se considerar que os mais importantes estudos do diagnóstico do CaP, são os estudos multicêntricos, como demonstrado por Stephan (34), os quais quase que invariavelmente apresentam estes mesmos perfis de dados nas suas amostras. Na verdade, um teste diagnóstico também precisa ser validado no uso diário, na prática clínica, o quê de fato foi representado pela amostra do estudo.

O NI se utiliza de informações de rotina na prática diária do Urologista como o PSAT, PSAL e o VTP, não acrescentando custo ao método, mas melhorando a sensibilidade e aumentando a especificidade no diagnóstico do CaP.

O NI precisa ser estudado em outras populações para avaliar se estes resultados iniciais são reproduzidos. Também se deve repetir o estudo para pacientes com PSA entre 4,0-10 ng/ml, em grandes bancos de dados multicêntricos de outros grupos de estudo.

Outra futura direção de estudo é a sua utilização como possível indicador de uma re-biópsia prostática e utilização do volume prostático medido por meio de ultrassonografia abdominal, para o seu cálculo, o que é feita rotineiramente em exames periódicos nas avaliações prostáticas.

## CONCLUSÃO

A divisão da densidade do PSA pela Relação do PSA livre sobre o total: Novo Índice proporcionou uma melhor discriminação entre Cancer de Próstata e Hiperplasia Prostática Benigna, quando comparado isoladamente com PSAT, DPSA e %PSAL em pacientes com níveis de PSAT entre 2,5 e 20 ng/ml.

O NOVO ÍNDICE apresentou acurácia semelhante à um modelo de regressão logística multivariada para detecção do CaP nessa população.

## REFERÊNCIAS

- 1- Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil [eletrônica]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2014. Último acesso em 10 de Janeiro de 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
- 2- Romero FR, Romero AW, Almeida RM, Tambara Filho R. A prevalência de câncer de próstata câncer no Brasil é maior em homens negros do que em homens brancos: revisão sistemática e meta-análise. **Int Braz J Urol**. 2012; 38:440-7.
- 3- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. **CA Cancer J Clin**. 2011;61:212-36.
- 4- Ben-Shlomo Y, Evans S, Patel B, Anson K, Muir G, Persad R, Metcalfe C, Chingwundoh F; PROCESS Study Group. Differences in the epidemiology and presentation of prostate cancer in Black and White men in England: lessons learnt from the process study. **BJU Int**. 2009;103:723-4.
- 5- Forbat L, Place M, Kelly D, Hubbard G, Boyd K, Howie K, Leung HY. A cohort study reporting clinical risk factors and individual risk perceptions of prostate cancer: implications for PSA testing. **BJU Int**. 2013;111:389-95.
- 6- Fleshner NE, Lawrentschuk N. Risk of developing prostate cancer in the future: overview of prognostic biomarkers. **Urology**. 2009;73(5 Suppl):S21-7.
- 7- Scardino PT. Early detection of prostate cancer. **Urol Clin North Am**. 1989;16:635-55.
- 8- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. **JAMA**. 2005;293:2095-101.
- 9- Ankerst DP, Till C, Boeck A, Goodman P, Tangen CM, Feng Z, et al. The impact of prostate volume, number of biopsy cores and American Urological Association symptom score on the sensitivity of cancer detection using the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator. **J Urol**. 2013;190:70-6.
- 10- Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. **Hum Pathol**. 1992;23:211-22.
- 11- Slongo L E. Análise dos fragmentos positivos de biópsia na predição da extensão local do câncer de próstata. Tese. (Doutorado). Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná: Curitiba, 2005.
- 12- 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 multicentric trial. **JAMA**. 1998; 279: 1542-7.

- 13- Devonec M, Chapelon JY, Cathignol D. Comparison of the diagnostic value of sonography and rectal examination in cancer of the prostate. **Eur Urol.** 1988;14:189-95.
- 14- Ortiz Cabria R, Adriazola Semino M, Tejeda Bañez E, Alonso Villalba A, García Cobo E, Romero Rodríguez F, Monfá Bosch JM. Statistical study of probabilities of rectal palpation, total PSA, and PSA density in prostate cancer]. **Arch Esp Urol.** 2002; 55:35-40.
- 15- Gregorio EP, Grando JP, Saqueti EE, Almeida SH, Moreira HA, Rodrigues MA. Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA density in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/ml. **Int Braz J Urol.** 2007; 33(2):151-60.
- 16- Palmerola R, Smith P, Elliot V, Reese CT, Mahon FB, Harpster LE, Icitovic N, Raman JD. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. **Can J Urol.**2012;19:6542-7.
- 17- Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. **Urology.** 2007;70:1117-20.
- 18- Roobol MJ, van Vugt HA, Loeb S, Zhu X, Bul M, Bangma CH, et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. **Eur Urol.** 2012;61:577-83.
- 19- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicentric clinical trial of 6630 men. **J Urol.** 1994; 151: 1283-90.
- 20- Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. **J Urol.** 1998; 160: 2115–20.
- 21- Gosselaar C, Roobol MJ, van den Bergh RC, Wolters T, Schröder FH. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer--a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. **Eur Urol.** 2009;55:139-46.
- 22- Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. **CA Cancer J Clin.** 2010;60:70-98.
- 23- Rashid MM, Alam AK, Habib AK, Rahman H, Hossain AK, Salam MA, Rahman S. Efficacy of lower cut off value of serum prostate specific antigen in diagnosis of prostate cancer. **Bangladesh Med Res Counc Bull.** 2012;38:90-3.
- 24- Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of

- healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. **Br J Urol.** 1995;75:347-53.
- 25- Tarcan T, Ozveri H, Biren T, Türkeri L, Akdas A. Evaluation of prostate specific antigen density and transrectal ultrasonography-guided biopsies in 100 consecutive patients with a negative digital rectal examination and intermediate serum prostate specific antigen levels. **Int J Urol.** 1997;4:362-7.
- 26- Castro HAS de, et al. Contribuição da densidade do PSA para prever o câncer da próstata em pacientes com valores de PSA entre 2,6 e 10,0 ng/ml. **Radiol Bras** [online]. 2011, vol.44, n.4, pp. 205-209. ISSN 0100-3984. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842011000400003>
- 27- Grossklaus DJ, Smith JA Jr, Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. The free/total prostate-specific antigen ratio (%fPSA) is the best predictor of tumor involvement in the radical prostatectomy specimen among men with an elevated PSA. **Urol Oncol.** 2002;7:195-8.
- 28- Rhoden EL, Riedner CE, Maffessoni R, Gobbi D, Telöken C, Souto CAV. Free to total prostatic specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. **Braz J Urol.**, 27: 454-460, 2001.
- 29- Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schröder FH, Bangma CH. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. **Eur Urol.** 2009;55:563-74.
- 30- Faria EF, Carvalhal GF, dos Reis RB, Tobias-Machado M, Vieira RA, Reis LO, et al. Use of low free to total PSA ratio in prostate cancer screening: detection rates, clinical and pathological findings in Brazilian men with serum PSA levels <4.0 ng/mL. **BJU Int.** 2012;110(11 Pt B):E653-7.
- 31- Kuo SC, Hung SH, Wang HY, Chien CC, Lu CL, Lin HJ, Guo HR, Zou JF, Lin CS, Huang CC. Chinese nomogram to predict probability of positive initial prostate biopsy: a study in Taiwan region. **Asian J Androl** (2013) 15, 780–784.
- 32- FERNANDO, Ángel BORQUE et al . Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. **Arch. Esp. Urol.**, Madrid, v. 59, n. 10, dic. 2006.
- 33- Djavan B, Remzi M, Zlotta A, Seitz C, Snow P, Marberger M. Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. **J Clin Oncol.** 2002; 20: 921-9.
- 34- Stephan C. et al. External validation an artificial neural network and two nomograms for prostate cancer detection. **ISRN Urology.** 2012: artich ID643181.
- 35- S. Kawakami, N. Numao, Y. Okubo et al., “Development, validation, and head-to-head comparison of logistic regression based nomograms and artificial neural network models predicting prostate cancer on initial extended biopsy,” **European Urology.** vol. 54, no. 3, pp. 601–611, 2008.

- 36- Wein, AJ, Kavoussi, LR, Novick, AC, et al (Ed.). *Ultrasonography and Biopsy of the Prostate*. Campbell-Walsh Urology. Saunders Elsevier. ISBN 13: 978-0-8089-2353-4. 9th Ed, 2007.
- 37- Hanley JA, Mcneil BJ. A method of comparing the Areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. **Radiology**. 1983; 148:839-43.
- 38- Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW et al. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. **Urology**. 1999; 54: 709-13.
- 39- Potter SR, Horniger W, Tinzi M, Bartsch G, Partin AW et al. Age, prostate specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. 2001; 57: 1100-4. **Urology**.
- 40- P. I. Karakiewicz, S. Benayoun, M. W. Kattan et al., "Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen," **Journal of Urology**. vol. 173, no. 6, pp. 1930-1934, 2005.
- 41- Bittencourt LK, Hausmann D, Sabaneeff N, Gasparetto EL, Barentsz JO. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate: current concepts. **Radiol Bras**. 2014 Set/Out;47(5):292–300.
- 42- Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, Kiemeny LA, Witjes JA, Schalken JA. DD3 (PCA3)- based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. **Eur Urol**. 44:8-16:March,2003.
- 43- Crippa A, Srougi M, Dall'Oglio MF, Antunes AA, Leite KR, Nesrallah LJ, et al.: A new nomogram to predict pathologic outcome following radical prostatectomy. **Int Braz J Urol**. 2006; 32: 155-64.
- 44- Agnel José Bastian Júnior, Marcos Francisco Dall'Oglio, Alexandre Crippa, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, Luís Felipe Piovesan, Ricardo Kupka da Silva, Katia R. M. Leite, Miguel Srougi. External Validation of a Brazilian Predictive Nomogram for Pathologic Outcomes Following Radical Prostatectomy in Tertiary Teaching Institutions: the USP Nomograms. **Braz J Urol**. 40 (2): 161-171, 2014.
- 45- Gracile Paraguaia Silveira, Laércio Luis Vendite e Laércio Carvalho de Barros. Nomograma com Lógica Fuzzi para Câncer de Próstata: **REMat**, ISSN 2077-5095, vol 2, 2010.

## **ANEXOS**

## ANEXO I

**Gregorio EP.** Comparação entre antígeno prostático específico (PSA), densidade PSA, porcentagem do PSA livre e densidade do PSA de zona de transição na detecção precoce do carcinoma de próstata [dissertação]: Universidade Estadual de Londrina; 2004.

### RESUMO

**Introdução:** Desde sua descoberta em 1979, o antígeno prostático específico (PSA) tem provado sua utilidade como um marcador sérico para câncer de próstata (CaP). Porém, uma importante limitação, considerando seu uso na detecção do câncer é a considerável sobreposição de pacientes com CaP e aqueles com hiperplasia prostática benigna (HPB) quando o PSA sérico varia de 4,0 a 10,0 ng/ml. Apesar do risco considerável de neoplasia, a maior parte destes pacientes, quando investigados por biópsia prostática, apresenta condições benignas. Vários conceitos têm sido introduzidos para melhorar a detecção do CaP (sensibilidade) e diminuir o número de biópsia desnecessárias (especificidade) nesta população. O conceito de porcentagem do PSA livre (%PSAL) tem emergido como o método de maior utilidade clínica para melhorar a detecção do CaP em homens com PSA entre 4 e 10 ng/ml. Em adição, a densidade do PSA (DPSA) e a densidade do PSA de zona de transição (DPZT) têm sido utilizadas com o mesmo propósito, porém, o valor destes outros métodos é ainda controverso e sujeito de considerável debate. **Objetivos:** Comparar a acurácia do PSA, DPSA, %PSAL e DPZT em predizer resultados de biópsias de próstata para melhorar a sensibilidade e especificidade para detecção do CaP e reduzir o número de biópsia desnecessárias em homens com PSA entre 4 e 10 ng/ml. **Métodos:** Foram estudados prospectivamente 145 pacientes, com PSA entre 4 e 10 ng/ml, provenientes de consultas ambulatoriais. Coleta de sangue para dosagem de PSA total e PSA livre foi realizada antes do exame de toque retal ou qualquer manipulação prostática. Todos os homens foram submetidos à ultrasonografiatransretal (USTR) com biópsia em sextante sistemática da próstata acrescidas de 2 biópsias da zona de transição. Biópsias também foram obtidas de áreas suspeitas durante a USTR. O volume total da próstata e da zona de transição (VZT) foi determinado por USTR. Após seguimento médio de  $24,2 \pm 15,2$  meses, em 30 pacientes com biópsia inicial negativa, biópsia de próstata foi repetida. A capacidade da DPSA, %PSAL e DPZT em melhorar a sensibilidade e especificidade do teste de PSA, comparado ao uso isolado do PSA, na detecção do CaP foi avaliada por análise univariada e multivariada e através de curva ROC. **Resultados:** Dos 145 pacientes, 38 (26,2%) tinham CaP e em 107 (73,8%) foi diagnosticado HPB. Ambos, DPSA e %PSAL mostraram uma significativa maior área da curva ROC (0,767 e 0,762, respectivamente) do que o uso isolado do PSA (área 0,641). Não houve diferença entre DPZT (área 0,744) e PSA. Não houve diferença entre DPSA, %PSAL e DPZT. Nos 86 homens com exame de toque retal normal não houve diferença significativa entre DPSA, %PSAL, DPZT e PSA. Para uma sensibilidade de 95% para detecção do CaP, a especificidade para DPSA, %PSAL, DPZT e PSA foram respectivamente: 27,7%, 26,6%, 21,3% e 12,8%. Análise multivariada demonstrou que DPZT, %PSAL, VZT e idade foram as de maior poder e altamente

significante preditoras de CaP. A área da curva ROC para análise multivariada (área 0,840) foi maior do que para %PSAL, DPZT e PSA.

**Conclusão:** A determinação da %PSAL e DPZT pode proporcionar uma melhor diferenciação de CaP e doença benigna do que o uso isolado do PSA em pacientes com níveis de PSA de 4 – 10 ng/ml, sem considerar o exame de toque retal. A determinação do VZT e DPZT também é importante porque a combinação de DPZT, %PSAL, VZT e idade promovem um aumento da predição de CaP.

## ANEXO II

**Fernandes Neto A.** Avaliação dos fatores associados ao diagnóstico de câncer em pacientes submetidos à ecografia transretal e biópsia de próstata [tese]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2007.

## RESUMO

**Introdução:** Trata-se da avaliação dos fatores associados ao diagnóstico de câncer, em pacientes submetidos à ecografia transretal e biópsia de próstata como contribuição aos programas de detecção precoce do câncer da próstata (CaP). Associa o rastreamento para CaP, o exame físico prostático (EFP) e a medida sérica do antígeno prostático específico total (PSA) que são os testes de rastreamento populacional mais amplamente usados, ao uso de três conceitos adicionais: medida da relação entre PSA livre e PSA total sérico, velocidade e densidade do PSA, como formas de diminuir o número de biópsias desnecessárias. **Objetivos:** analisar a frequência da utilização e contribuição dos testes/exames na investigação de pacientes com indicação de realizar biópsia da próstata transretal guiada por ultrassonografia e avaliar os valores preditivos, sensibilidade e especificidade do EFP, PSA sérico total, relação PSA livre/PSA total e densidade do PSA, assim como, os fatores potencialmente associados ao diagnóstico de CaP. **Métodos:** este estudo foi de corte transversal. As informações foram concedidas pelos pacientes submetidos à biópsia da próstata, através de um questionário padronizado, que foi aplicado por entrevistadores treinados. Outros dados foram obtidos através dos prontuários médicos. Foram estudados prospectivamente 500 homens que, espontaneamente, ou por indicação procuraram a clínica de urologia do Hospital Universitário, ou uma das cinco clínicas particulares de urologistas na cidade de Londrina entre 2003 e 2006. **Resultados:** a idade média dos entrevistados foi de 64,1 anos, e a maioria declarou ter a cor da pele branca. Uma maioria significativa apresentou sintomas leves ou moderados e PSA sérico na faixa entre 4,0 - 10,0 ng/ml. O diagnóstico de adenocarcinoma da próstata foi efetivado em 193/500 (38,6%) pacientes entrevistados. Os exames que com mais frequência contribuíram para a indicação da biópsia na população total do estudo foram o PSA sérico total, a relação PSA livre/PSA total e o EFP. Dos exames/teses, os valores preditivos positivos mais significantes para o diagnóstico de CaP em ordem decrescente foram: o EFP (consistência pética da próstata), densidade do PSA > 20, PSA sérico total  $\geq$  10,0 e relação PSA livre/PSA total  $\leq$  0,15. O PSA sérico total apresentou a maior sensibilidade e a alteração na consistência ao EFP maior especificidade. A análise multivariada demonstrou que, pacientes com a idade entre 60 a 69 anos e  $\geq$  70 anos foram os maiores preditores para CaP. Duas ou mais biópsias prévias e a insatisfação com a condição urinária mostraram ser inversamente associado ao diagnóstico de CaP. **Conclusão:** os testes/exames de diagnóstico mais frequentemente utilizados e que mais contribuíram para indicação de biópsia de próstata, na população total do estudo, em ordem decrescente foram: o PSA sérico total, o EFP e a relação PSA livre/PSA total. O valor preditivo positivo mais significativo para o diagnóstico de CaP foi a alteração da consistência ao EFP (próstata pética), seguido da densidade do PSA e PSA sérico total. Em pacientes

com PSA sérico entre 4,0 e 9,9 ng/ml o valor preditivo positivo foi semelhante ao valor preditivo positivo da relação PSA livre/PSA total em ponto de corte  $\leq 0,15$ . O PSA sérico total  $\geq 4,0$  ng/ml mostrou ter maior sensibilidade a custo de especificidade muito baixa. A alteração da consistência da próstata no EFP, a relação PSA livre/PSA total e a densidade do PSA apresentaram baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de CaP. O aumento da idade mostrou ser um fator importante para predizer CaP. Entretanto, a realização prévia de duas ou mais biópsias, e a insatisfação com a condição urinária foram inversamente associadas ao diagnóstico de câncer da próstata. Cor/Etnia, educação, renda familiar, condições médicas, antecedentes familiares de CaP, adenomectomia, vasectomia, escore internacional de sintomas prostáticos (IPSS), tabagismo, índice de massa corpórea (IMC) não mostraram associação com o diagnóstico de CaP.

## ANEXO III

**Gregório EP.** Citrato seminal: um novo marcador para detecção precoce do câncer de próstata? [tese]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2011.

## RESUMO

**Introdução:** O antígeno prostático específico (PSA), aliado ao exame de toque retal, constitui-se, atualmente, na principal ferramenta para detecção do câncer de próstata (CAP). Entretanto, o PSA não é câncer específico e elevações deste marcador também podem ocorrer em condições benignas. Nos últimos anos, os volumes dos tumores de próstata detectados através do PSA têm diminuído e, conseqüentemente, o PSA tem se correlacionado mais fortemente com o volume da glândula prostática (tecido benigno) do que com o volume tumoral (tecido maligno). Devido às observações prévias de que a concentração de citrato na célula epitelial prostática diminui durante a tumorigênese desta glândula e ao fato do fluido prostático humano contribuir com quase 50% do volume do plasma seminal, alguns estudos têm apontado para a mensuração da concentração de citrato no líquido seminal ([CITRATO]), determinada através da espectroscopia por ressonância nuclear magnética de alta resolução ( $^1\text{HNMRS}$ ) deste material, como um potencial marcador para detecção do CAP. **Objetivo:** Avaliar se a [CITRATO], mensurada através da  $^1\text{HNMRS}$ , é superior a concentração sérica do PSA para detecção precoce do CAP, em homens com PSA elevado. **Métodos:** O grupo paciente foi constituído de 32 homens, atendidos consecutivamente no ambulatório de urologia do Hospital do Câncer de Londrina, com diagnóstico histológico de CAP, estágio clínico localizado. O grupo controle foi composto por 32 homens, com um longo período de seguimento, na mesma instituição, por doença benigna da próstata (tempo médio de  $4,64 \pm 2,88$  anos), que apresentavam PSA elevado (acima de 4 ng/ml) e vários procedimentos de biópsia prostática negativos para neoplasia (média de  $2,61 \pm 1,38$  procedimentos). Pacientes e controles foram submetidos à coleta de sangue total (obtido por punção de veia periférica) e líquido seminal (obtido por masturbação) para mensuração, respectivamente, do PSA e da [CITRATO], sendo esta última determinada através da  $^1\text{HNMRS}$ . As capacidades do PSA e da [CITRATO] em predizer CAP foram comparadas através de análise univariada e curva ROC. **Resultados:** A mediana da [CITRATO] foi significativamente menor nos pacientes com CAP quando comparada aos controles (4,76 mM/l x 13,74 mM/l). Não houve diferença significativa da mediana do PSA entre pacientes e controles (7,94 ng/ml x 8,25 ng/ml). A acurácia da [CITRATO] foi significativamente superior a do PSA para detecção do CAP (73,1 % x 53,4 %). **Conclusão:** A mensuração da [CITRATO] através da  $^1\text{HNMRS}$  é superior ao teste do PSA para detecção precoce do CAP, em homens que apresentam PSA elevado.

## ANEXO IV



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DO NORTE DO PARANÁ  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CEP 139/02


Londrina, 11 de novembro de 2002.

Ao Sr.  
**Emerson Pereira Gregório**  
Nesta

Prezado Senhor,

O Comitê de Ética em Pesquisa analisou e **aprovou** o Projeto de Pesquisa **“COMPARAÇÃO ENTRE DENSIDADE DO PSA, PERCENTAGEM DO PSA LIVRE E DENSIDADE DO PSA DE ZONA DE TRANSIÇÃO NA DETECÇÃO PRECOCE DO CARCINOMA DE PRÓSTATA”**, que está de acordo com a Res. 196/96 – CNS.

Atenciosamente,



Prof<sup>ª</sup>. Dra. Nilza Maria Diniz  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Coordenadora

## ANEXO V

Planos de Saúde - Serviço

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

**FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS** **FR - 122022**

Projeto de Pesquisa  
AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE CITRATO NO LIQUIDO SEMINAL COMO UM NOVO MARCADOR PARA DETECÇÃO PRECOZE DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Diag.	Grupo Grupo I	Nível Diagnóstico		
Área(s) Temática(s) Especial(s) Novos Fármacos, Novos Procedimentos, Biossegurança.	Fase Fase III			
Unitermos CANCER DE PROSTATA, CITRATO, SEMEN, DETECÇÃO				
<b>Sujeitos na Pesquisa</b>				
Nº de Sujeitos no Centro 100	Total Brasil 100	Nº de Sujeitos Total 100	Grupos Especiais	
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biotológicos SIM
<b>Pesquisador Responsável</b>				
Pesquisador Responsável EMERSON PEREIRA GREGÓRIO		CPF 195.745.318-48	Identidade 279862556	
Área de Especialização UROLOGIA		Maior Titulação MESTRADO	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço RUA MATO GROSSO, 1794		Bairro VILA IPIRANGA	Cidade LONDRINA - PR	
Código Postal 86010-180	Telefone (43) 33235823 / (43) 99937972	Fax (43) 33235823	Email emerson.gregorio@sbu.org.br	
<b>Termo de Compromisso</b>				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.				
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. <i>Emerson Pereira Gregório</i>				
Data: <u>01/02/2007</u> Assinatura				
<b>Instituição Onde Será Realizado</b>				
Nome Universidade Estadual de Londrina - UEL		CNPJ 78.640.489/0001-53	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Orgão CCS - PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIENCIAS DA SAÚDE		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Rodovia Celso Garcia Cid		Bairro BR 445 Km 380	Cidade Londrina - PR	
Código Postal 86051-990	Telefone 43-3371-4000	Fax 43-33284440	Email www.uel.br	
<b>Termo de Compromisso</b>				
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.				
Nome: <u>João Carlos Thomson</u> <i>João Carlos Thomson</i>				
Data: <u>05/02/07</u> Assinatura Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde				

## Andamento do Projeto

Andamento do projeto - CAAE - 0014.0.268.268-07				
Título do Projeto de Pesquisa				
AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE CITRATO NO LIQUIDO SEMINAL COMO UM NOVO MARCADOR PARA DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE PRÓSTATA				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	08/02/2007 18:18:29	20/03/2007 09:45:34		
Descrição	Data	Documento	Nº de Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	01/02/2007 16:25:00	Folha de Rosto	FR122022	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	08/02/2007 18:18:29	Folha de Rosto	0014.0.268.268-07	CEPV
3 - Protocolo Aprovado no CEP	20/03/2007 09:45:34	Folha de Rosto	012/07	CEP

[Voltar](#)





MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PROJETO RECEBIDO NO CEP		CAAE - 0014.0.268.268-0	
Projeto de Pesquisa			
AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE CITRATO NO LIQUIDO SEMINAL COMO UM NOVO MARCADOR PARA DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE PRÓSTATA			
Área(s) Temática(s) Especial(s)			
Não se aplica		Grupo	Fase
		Não se aplica	
Pesquisador Responsável			
CPF	Pesquisador responsável	Assinatura	
19574531848	EMERSON PEREIRA GREGÓRIO	<i>Emerson Pereira Gregório</i>	
Comitê de Ética			
Data de Entrega	Recebimento:	Assinatura	
08/02/2007	<i>Jose</i>		

Este documento deverá ser, obrigatoriamente, anexado ao Projeto de Pesquisa.

## ANEXO VI

	<b>Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR</b>	<b>ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE CULTURA - PUCPR</b>	
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>			

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** RELAÇÃO DENSIDADE DO PSA / PORCENTAGEM DO PSA LIVRE: UM NOVO ÍNDICE PARA DETECÇÃO PRECOZE DO CÂNCER DE PRÓSTATA

**Pesquisador:** EMERSON PEREIRA GREGORIO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 38248714.4.0000.0020

**Instituição Proponente:** Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 887.885

**Data da Relatoria:** 25/11/2014

**Apresentação do Projeto:**

O presente estudo não envolverá acompanhamento ou reabordagem dos pacientes e limitar-se-á a utilizar os dados do banco de dados. Foram elegíveis para o estudo 134 pacientes com câncer de próstata e 332 pacientes com doença benigna da próstata.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

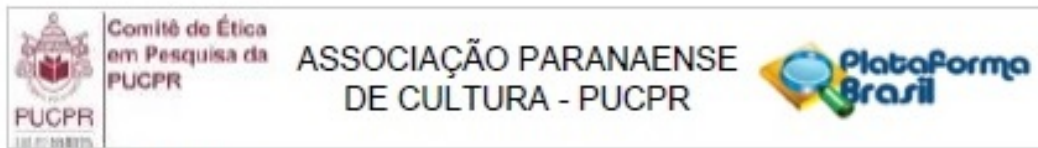
Avaliar a capacidade de um novo índice (densidade do PSA dividido pela relação PSA livre / PSA total) e comparar a acurácia deste novo índice com o PSA, densidade do PSA, porcentagem do PSA livre e com um modelo de regressão logística multivariada em prever resultados de biópsia de próstata positiva para CaP, na faixa de PSA entre 4 e 10 ng/ml.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os exames que foram realizados (toque retal, dosagem sérica de PSA total / PSA livre e ultra-sonografia transretal com biópsia da próstata) fazem parte da rotina de investigação de pacientes com PSA elevado e suspeita de câncer de próstata. Os projetos de pesquisa e os respectivos termos de consentimentos informado, dos três estudos prospectivos acima mencionados, dos quais os dados serão oriundos, foram elaborados de acordo com as diretrizes da Resolução No

<b>Endereço:</b> Rua Imaculada Conceição 1155		<b>CEP:</b> 80.215-901
<b>Bairro:</b> Prado Velho		
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> CURITIBA	
<b>Telefone:</b> (41)3271-2103	<b>Fax:</b> (41)3271-2103	<b>E-mail:</b> nep@puopr.br



Continuação do Parecer: 887.885

196/96 Sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina. Todos os homens participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo não envolverá acompanhamento ou reabordagem dos pacientes e limitar-se-á a utilizar os dados do banco de dados.

**Benefícios:**

Aumentar a detecção do câncer de próstata e diminuir o número de biópsias de próstata desnecessárias em homens com PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa relevante; metodologicamente adequado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCUD Adequado.

**Recomendações:**

Não há

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto de pesquisa aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CURITIBA, 27 de Novembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**NAIM AKEL FILHO**  
 (Coordenador)

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155  
 Bairro: Prado Velho CEP: 80.215-901  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3271-2103 Fax: (41)3271-2103 E-mail: nep@pucpr.br