

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas  
Serviço de Urologia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Departamento de Radiologia e Imagenologia Biomédica  
Universidade da Califórnia, São Francisco**

**Valor preditivo da incorporação da estimativa  
de volume e extensão do câncer de próstata na  
ressonância magnética ao nomograma de Kat-  
tan para radioterapia externa**

**Aluno: Antonio Carlos Andersson Westphalen  
Orientador: Walter José Koff  
Tese de doutorado  
Porto Alegre, Dezembro, 2012**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas  
Serviço de Urologia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Departamento de Radiologia e Imagenologia Biomédica  
Universidade da Califórnia, São Francisco**

**Valor preditivo da incorporação da estimativa  
de volume e extensão do câncer de próstata na  
ressonância magnética ao nomograma de Kat-  
tan para radioterapia externa**

**Aluno: Antonio Carlos Andersson Westphalen  
Orientador: Walter José Koff  
Tese de doutorado  
Porto Alegre, Dezembro, 2012**

### CIP - Catalogação na Publicação

Westphalen, Antonio Carlos Andersson

Valor preditivo da incorporação da estimativa de volume e extensão do câncer de próstata na ressonância magnética ao nomograma de Kattan para radioterapia externa / Antonio Carlos Andersson Westphalen. -- 2012.

87 f.

Orientador: Walter José Koff.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. próstata. 2. câncer. 3. ressonância magnética. 4. espectroscopia. 5. radioterapia. I. Koff, Walter José, orient. II. Título.

## Agradecimentos

---

Agradeço à Sra. Estela Maris Araripe, do curso de Pós-Graduação de Medicina: Ciências Cirúrgicas, a preciosa ajuda e inúmeros e-mails;

Ao Dr. Fergus V. Coakley a dedicação ao ensino da radiologia clínica;

À Dra. Rebecca Smith-Bindman a dedicação à pesquisa clínica e epidemiológica na radiologia;

Ao Dr. Michael Kattan, da Cleveland Clinic, Ohio, os dados da sua pesquisa que foram gentilmente cedidos;

Ao Dr. Ying Lu, Dr. Charles McCulloch, Dr. John Boscardin, e Dr. John Neuhaus as inúmeras e inestimáveis explicações sobre teorias e técnicas de bioestatística;

A Amy J. Markowitz, editora de consultoria e especialista em redação científica, a ajuda na edição do manuscrito escrito no idioma Inglês;

E ao meu orientador, Dr. Walter José Koff, que aceitou um estranho no ninho, o incentivo, o apoio, a paciência, e a confiança em mim.

## Dedicatórias

---

Dedico esse trabalho aos meus pais, Dr. Paulo Antônio Barros Westphalen e Vera Andersson Westphalen, que me ensinaram o valor do estudo e sempre me apoiaram nas empreitadas da vida;

À minha esposa Dra. Karen Gomes Ordovás, por seu amor, suporte e compreensão incondicionais;

E aos meus filhos Lucas e Felipe, que sempre fazem de meu dia o melhor de todos os dias.

## Epígrafes

---

*Umuntu ngumuntu ngabantu.*

Uma pessoa é uma pessoa através de outros.

Provérbio zulu.

*Dèyè mòn, gen mòn.*

Atrás das montanhas, há mais montanhas.

Provérbio haitiano.

*The conclusions you reach are almost always determined by the questions you ask.*

As conclusões que você alcança são quase sempre determinadas pelas perguntas que você faz.

Bill Clinton – RSNA 2010

## Sumário

---

<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>5</b>
<b>Índices de figuras e tabelas .....</b>	<b>6</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>7</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>9</b>
1.1. <i>Revisão da literatura</i> .....	10
1.1.1. Epidemiologia do câncer de próstata no Brasil .....	10
1.1.2. Tratamento do câncer de próstata .....	11
1.1.3. Radioterapia externa .....	11
1.1.4. Falha bioquímica.....	13
1.1.5. Nomogramas .....	14
1.1.6. Histórico da ressonância magnética da próstata .....	16
1.1.7. Próstata: anatomia aplicada à RM .....	16
1.1.8. Sequências funcionais de RM .....	20
1.1.9. Diagnóstico e localização do câncer de próstata com a RM.....	23
1.1.10. Estadiamento do câncer de próstata com a RM .....	27
1.1.11. Prognóstico do câncer de próstata: papel da RM .....	29
1.2. <i>Objetivo</i> .....	30
1.3. <i>Referências</i> .....	31
<b>2. Artigo original.....</b>	<b>49</b>
2.1. <i>Introdução</i> .....	49
2.2. <i>Métodos</i> .....	52
2.2.1. Sujeitos.....	53
2.2.2. Nomograma de Kattan .....	53
2.2.3. Técnica de imagem .....	53
2.2.4. Interpretação das imagens.....	54
2.2.5. Diagnóstico, tratamento do paciente e resultado.....	57
2.2.6. Análise estatística.....	57
2.3. <i>Resultados</i> .....	59
2.3.1. Amostra do estudo.....	59
2.3.2. Tratamento do paciente e resultado .....	60
2.3.3. Imagens de RM .....	61
2.3.4. Previsão de resultado.....	61
2.3.5. Reclassificação de risco líquido.....	63
2.4. <i>Discussão</i> .....	64
2.5. <i>Conclusão</i> .....	69
2.6. <i>Agradecimentos</i> .....	69
2.7. <i>Referências</i> .....	69
<b>3. Anexos.....</b>	<b>74</b>

## Lista de abreviaturas

---

ADC = coeficientes de difusão aparente

ADP-ATP = adenosina difosfato - adenosina trifosfato

ASTRO = Sociedade Americana para Radiologia Terapêutica e Oncologia

AUA = Associação Americana de Urologia

DP = desvio padrão

EEC = extensão extracapsular

GC = glândula central

HIPAA = Lei de Portabilidade e Responsabilidade de Seguro de Saúde dos Estados Unidos

HPB = hiperplasia benigna da próstata

IC = intervalo de confiança

IQR = intervalo interquartil

IVS = invasão de vesículas seminais

Kep = constante de transferência do espaço extracelular de volta ao plasma

Ktrans = constante transferência de contraste do espaço vascular ao extracelular

L = litro

mL = mililitro

ng = nanograma

P = valor-P ou nível descritivo

p.p.m. = partes por milhão

PSA = antígeno prostático-específico

RM = ressonância magnética

ROC = características de operação do receptor

RTOG = Grupo de Radioterapia e Oncologia

Vb = volume sanguíneo total por unidade tecidual

Ve = volume extracelular extravascular total

ZP = zona periférica



## Índices de figuras e tabelas

---

Figura 1: Visualização da zona periférica e glândula central na ressonância magnética em imagens ponderadas em T1 e T2. ....	17
Figura 2: Visualização dos feixes neurovasculares em imagens de ressonância magnética ponderadas em T2. O círculo delinea o feixe neurovascular esquerdo, que tem aspecto característico. À direita, um tumor é identificado na zona periférica (asterisco). A seta aponta para uma pequena área de sinal reduzido no tecido que caracteriza a presença de extensão extracapsular. ....	19
Figura 3: Visualização das vesículas seminais em imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 e T2. O aspecto multicístico é identificado apenas nas imagens ponderadas em T2. ....	20
Figura 4: Metabólitos de interesse na análise espectroscópica do câncer de próstata. .	21
Figura 5: Aspecto típico do tumor localizado na zona periférica da glândula em imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 (asterisco). Note a aparência da “cápsula” prostática, uma fina linha de baixo sinal. (GC = glândula central, ZP = zona periférica). ....	23
Figura 6: Aspecto típico do tumor localizado na glândula central em imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 (asterisco). Compare o aspecto mais homogêneo do tumor com o padrão típico da hiperplasia benigna da próstata (HBP) (ZP = zona periférica). ....	24
Figura 7: Aspecto típico da invasão das vesículas seminais (setas) por tumor localizado na glândula central (asterisco na imagem coronal) em imagens de ressonância magnética ponderadas em T2. O tumor, que tem baixo sinal em imagens ponderadas em T2, ocupa o lume. ....	28
Figura 10: Câncer de próstata de estágio clínico T2a, escore de Gleason 4+3 e hiperplasia prostática benigna em um homem de 65 anos de idade. Imagem de RM axial ponderada em T2 (5000/96) mostra 5 mm de extensão extracapsular na parte posterior direita da zona média da próstata. ....	56
Tabela 1: Esquema do estadiamento do câncer de próstata com a RM. ....	27
Tabela 2: Distribuição de idade e variáveis que são entradas do nomograma de Kattan na população do estudo e no conjunto de dados imputado. ....	60
Tabela 3: Reclassificação do risco líquido com base em várias alterações de risco (níveis de tolerância) que se podem considerar significativas para a tomada de decisão. ....	64

## Resumo

---

**Objetivo:** Determinar se os resultados de exames de ressonância magnética (RM) e imagens espectroscópicas por RM podem melhorar as previsões feitas com o nomograma de Kattan para a radioterapia.

**Métodos:** O conselho de revisão institucional aprovou este estudo retrospectivo de acordo com a HIPAA (Lei de Portabilidade e Responsabilidade de Seguro de Saúde dos Estados Unidos). Foram incluídos noventa e nove homens que se submeteram a RM endorretal e espectroscopia por RM antes da radioterapia por feixe externo para câncer de próstata (janeiro de 1998 a junho de 2007). Preditores lineares foram calculados com as variáveis de entrada da amostra do estudo e os coeficientes de Kattan originais. O preditor linear é um valor ponderado único que combina informações de todas as variáveis de previsão em um modelo em que o peso de cada valor é sua associação com o resultado. Dois radiologistas analisaram todas as imagens de RM de forma independente, para determinar a extensão da doença. Um terceiro leitor independente sanou as discrepâncias. A falha bioquímica foi definida como um nível sérico de antígeno específico da próstata no soro de 2 ng/mL (2 mg/L) ou mais acima do nadir. Modelos de Cox de risco proporcional foram usados para determinar as probabilidades de falha do tratamento (falha bioquímica) em cinco anos. Um modelo incluiu apenas os dados do nomograma de Kattan; o outro incorporou também os resultados de imagem. O desempenho de discriminação de todos os modelos foi determinado com análises de curva das características operacionais do receptor (ROC). Essas análises foram seguidas por uma avaliação de reclassificação de risco líquido.

**Resultados:** As áreas sob a curva ROC para o nomograma de Kattan e o modelo que incorporava descobertas por imagens de RM foram de 61,1% (intervalo de confiança de 95%: 58,1%, 64,0%) e 78,0% (intervalo de confiança de 95%: 75,7%, 80,4%), respectivamente. A comparação de desempenho demonstrou que o modelo que incorporava resultados de exames de imagem teve desempenho significativamente melhor que o modelo com variáveis clínicas isoladamente ( $P < .001$ ). De maneira geral, a inclusão de resultados de imagem levou à melhoria na classificação de risco de cerca de 28%, variando do mínimo de aproximadamente 16% ao máximo de 39%, dependendo da alteração de risco considerada importante.

**Conclusão:** Os dados de imagem de RM melhoram a previsão de falha bioquímica com o nomograma de Kattan após radioterapia por feixe externo para câncer de próstata. O número necessário de imagens para melhorar a previsão de falha bioquímica em um paciente variou de três a seis.

## Abstract

---

**Purpose:** To determine whether magnetic resonance (MR) imaging and MR spectroscopic imaging findings can improve predictions made with the Kattan nomogram for radiation therapy.

**Methods:** The institutional review board approved this retrospective HIPAA-compliant study. Ninety-nine men who underwent endorectal MR and MR spectroscopy before external-beam radiation therapy for prostate cancer (January 1998 to June 2007) were included. Linear predictors were calculated with input variables from the study sample and the Kattan original coefficients. The linear predictor is a single weighted value that combines information of all predictor variables in a model, where the weight of each value is its association with the outcome. Two radiologists independently reviewed all MR images to determine extent of disease; a third independent reader resolved discrepancies. Biochemical failure was defined as a serum prostate-specific antigen level of 2 ng/mL (2 mg/L) or more above nadir. Cox proportional hazard models were used to determine the probabilities of treatment failure (biochemical failure) in five years. One model included only the Kattan nomogram data; the other also incorporated imaging findings. The discrimination performance of all models was determined with receiver operating characteristics (ROC) curve analyses. These analyses were followed by an assessment of net risk reclassification.

**Results:** The areas under the ROC curve for the Kattan nomogram and the model incorporating MR imaging findings were 61.1% (95% confidence interval: 58.1%, 64.0%) and 78.0% (95% confidence interval: 75.7%, 80.4%), respectively. Comparison of performance showed that the model with imaging findings performed significantly better than did the model with clinical variables alone ( $P < .001$ ). Overall, the addition of imaging findings led to an improvement in risk classification of about 28%, ranging from approximately a minimum of 16% to a maximum of 39%, depending on the risk change considered important.

**Conclusion:** MR imaging data improve the prediction of biochemical failure with the Kattan nomogram after external-beam radiation therapy for prostate cancer. The number needed to image to improve the prediction of biochemical failure in one patient ranged from three to six.

## 1. Introdução

---

A acurada previsão da resposta ao tratamento do câncer de próstata é importante para o adequado planejamento de protocolos de tratamento individualizados. O desenvolvimento de nomogramas e classificações de risco são avanços significativos nesse sentido. Os gráficos ou diagramas referentes a tais variáveis combinam uma série de reconhecidos fatores de risco – geralmente, variáveis medidas antes do tratamento, tais como o PSA sérico, o estágio clínico e o escore de Gleason – com o intuito de determinar o risco de recorrência após o tratamento ou para prever o estágio patológico do câncer (1).

Um terço dos pacientes opta pela radioterapia externa como tratamento inicial do câncer de próstata, porém, 50% apresentará falha bioquímica em cinco anos, dependendo dos fatores de risco (2-4). A falha bioquímica nem sempre representa recorrência local ou doença metastática, mas Kwan *et al.* demonstraram que, em pacientes jovens, com doença de alto risco, ela está associada à mortalidade elevada (5). Os nomogramas que têm como objetivo prever a resposta ao tratamento radioterápico fornecem pouca informação anatômica e nenhuma informação sobre o metabolismo tumoral (6-8).

A ressonância magnética endorectal (RM) é um método relativamente acurado para a avaliação da agressividade e extensão do câncer de próstata (9-11) e publicações recentes sugerem que possa auxiliar na determinação do prognóstico após diferentes formas de tratamento (12-15). Wang *et al.* demonstraram que, em pacientes que optam pela prostatectomia radical, a RM auxilia na determinação da extensão da doença; mais especificamente, estabelece se o tumor está confinado à glândula (16, 17). A extensão da doença pesa muito no planejamento do tratamento desses pacientes; uma vez que muitos dos pacientes que optam pela radioterapia externa têm doença mais agressiva e um volume tumoral maior (18, 19), essa população é particularmente apropriada para se avaliar o potencial que a RM tem de melhorar os atuais nomogramas.

## 1.1. Revisão da literatura

### 1.1.1. Epidemiologia do câncer de próstata no Brasil

O câncer de próstata representa a segunda maior causa de mortalidade por câncer no Brasil, tendo-se mantido relativamente estável entre 12 e 15 mortes/100.000 homens entre os anos de 1997 e 2007 (20, 21). Estimou-se que, em 2010, 50.000 novos casos de câncer de próstata viessem a ser diagnosticados, correspondendo a 54 casos/100.000 homens. A incidência é maior nas regiões Sul e Sudeste do país; o Rio Grande do Sul, por exemplo, tem taxa estimada de 80.4 casos/100.000 homens (22). É importante ressaltar que, assim como em outros países (23), houve aumento da incidência da doença no Brasil, tendo sido registrados mais de 50 casos/100.000 homens em 2008 (24). Esse número supera a média anual mundial (9.4 casos/100.000 homens) reportada em 2004 pela Organização Mundial da Saúde (25).

A prevalência do câncer de próstata varia significativamente no país. Em Porto Alegre, Dini e Koff reportaram prevalência de 8% em homens com idade média de 65 anos e níveis séricos do antígeno prostático-específico (PSA)  $\geq 4$  ng/ml ou toque retal alterado (26). Glina *et al.*, entretanto, encontraram prevalência um pouco maior do que 1% em população semelhante de hospital público de São Paulo (27). Em Ribeirão Preto, a prevalência foi estimada em 2.5%, independentemente de raça (28). Por outro lado, um programa de rastreamento em Ipirá, Bahia, detectou câncer em 6% dos homens, sendo mais frequente em negros (8,5%) e mulatos (6,7%) que em brancos (0,6%) (29). Essas disparidades podem estar relacionadas a diferenças genéticas ou socioeconômicas. Estudos americanos, por exemplo, demonstraram que homens da raça negra têm risco mais elevado de apresentarem estágio maior no momento do diagnóstico, enquanto asiáticos têm normalmente doença de baixo risco (30-32). Similarmente, pacientes de classe social mais baixa e sem plano de seguro privado têm risco maior de se apresentarem inicialmente com doença avançada (estádio III e IV) (32, 33).

### 1.1.2. Tratamento do câncer de próstata

Diversas modalidades de tratamentos estão disponíveis para os pacientes com câncer de próstata; as mais comuns são a cirurgia (prostatectomia radical), a radioterapia (externa ou intersticial), a terapia de supressão hormonal (geralmente, neoadjuvante ou adjuvante) e a vigilância ativa (antigamente denominada terapia expectante). Para tumores clinicamente localizados, não existem dados definitivos demonstrando a superioridade de uma ou outra forma de tratamento e, de uma forma geral, a Associação Americana de Urologia (AUA) sugere que se podem esperar desfechos similares com a cirurgia, radioterapia e vigilância ativa, independentemente da categoria de risco do paciente (34). A Associação Europeia de Urologia, por outro lado, favorece a prostatectomia radical para todos os pacientes que não tenham estágio T1a (doença diagnosticada incidentalmente, geralmente pela análise de fragmentos obtidos por ressecção transuretral para hiperplasia benigna da próstata) (35).

Para pacientes com doença localmente avançada, ou estádios clínicos T3a ou T3b, a radioterapia e terapia de supressão hormonal são as formas de tratamento recomendadas (35). Finalmente, a escolha da terapia depende muito, dentre outros fatores, das preferências do paciente (36) e dos médicos assistentes (37).

### 1.1.3. Radioterapia externa

A radiação ionizante foi inicialmente utilizada para o tratamento do câncer de próstata através de uma fonte intrauretral em 1910, mas foi apenas a partir das décadas de 1950 e 1960, com a introdução dos aparelhos de megavoltagem, que o tratamento se tornou mais comum (38, 39).

O tratamento radioterápico clássico do câncer de próstata, geralmente denominado radioterapia externa convencional bidimensional, consiste da combinação de quatro feixes de radiação aplicados na frente, atrás e dos lados do paciente. O maior problema dessa técnica é a toxicidade da radiação aos tecidos normais adjacentes à glândula, limitando a dose efetiva que pode ser administrada (40).

Esse problema foi, entretanto, significativamente reduzido nas últimas duas ou três décadas com o desenvolvimento da radioterapia externa conformada tridimensional e, mais recentemente, a radioterapia com intensidade modulada (40, 41).

A radioterapia externa conformada faz uso de métodos de imagem para identificar e construir um modelo tridimensional da próstata e tecidos adjacentes, permitindo assim concentrar na glândula a dose de radiação administrada e reduzir a toxicidade aos demais órgãos (41). O radioterapeuta delinea as estruturas de interesse (normalmente a porção proximal dos fêmures, o reto, a bexiga, a próstata e as vesículas seminais), determina o arranjo das portas de entrada, e faz um cálculo da distribuição de dose total.

A radioterapia com intensidade modulada reduziu ainda mais a toxicidade da radiação aos demais órgãos da pelve pela modulação da intensidade dos feixes de radiação (41-45). Isto é, a intensidade do feixe varia dentro do campo de tratamento, determinando o grau de exposição de diferentes regiões. Nesse caso, após delinear os órgãos pélvicos, o radioterapeuta estabelece limites de dose para cada região e sua distribuição. Um programa de computador, então, calcula a maneira mais efetiva de administrar o tratamento (41, 46).

É importante ressaltar que o movimento dos órgãos pélvicos durante a administração da radioterapia pode reduzir a eficácia do tratamento e expor tecidos normais a doses mais elevadas que aquelas planejadas (47-49). Para reduzir esse problema, diversas técnicas de localização foram desenvolvidas, incluindo o uso diário de métodos de imagem (50-52) e o uso de marcadores fiduciais, pequenas sementes radiopacas ou eletromagnéticas, que são implantados na região de interesse (52-54).

A radioterapia externa é um dos mais frequentes tratamentos primários do câncer de próstata e representa, desde a década de 1980, a opção de aproximadamente 30% dos pacientes (3, 36, 55). Em pacientes com doença localizada, esse número gira em torno de 13%, provavelmente, devido ao desenvolvimento de novas formas de tratamento e ao aprimoramento das técnicas existentes. Entretanto, essa proporção varia significativamente, entre 1% e 33%, quando se comparam diversas instituições (19, 56).

A resposta ao tratamento radioterápico depende de diversos fatores, incluindo características biológicas do tumor (57-62), forma do tratamento radioterápico e dose de radiação administrada (58, 62-64), associação de terapia hormonal (de uma forma geral, recomendada apenas para alguns pacientes com doença de risco intermediário e para aqueles de alto risco) (59-61, 65, 66), tolerância e extensão da toxicidade do tratamento (67, 68), entre outros. Em torno de 52% a 99% dos pacientes apresentam sobrevida de cinco anos sem recorrência bioquímica ou local, dependendo dos fatores mencionados anteriormente (58, 60, 63, 65, 67, 68).

#### 1.1.4. Falha bioquímica

Falha bioquímica significa a elevação dos níveis do PSA sérico após sua redução decorrente do tratamento. Diversas definições de falha bioquímica após o tratamento com radioterapia externa já foram propostas (69); uma das mais atuais e de maior aceitação é aquela conhecida como definição de Phoenix, sugerida pela Sociedade Americana para Radiologia Terapêutica e Oncologia (ASTRO) e Grupo de Radioterapia e Oncologia (RTOG) em 2005 (70). De acordo com essa proposta, a falha bioquímica ocorre no dia em que o PSA sérico atinge valor equivalente ao platô mínimo acrescido de 2 ng/ml.

A falha bioquímica é amplamente aceita como desfecho intermediário por diversas razões, a mais importante sendo sua associação a desfechos mais significativos como o desenvolvimento de metástases e mortalidade causada pelo câncer de próstata. Pelo menos três diferentes estudos demonstraram essas associações. Em 2003, Pollack *et al.* mostraram que pacientes que apresentam elevação do PSA após a radioterapia têm risco aumentado de desenvolverem metástases (risco relativo = 95;  $p < 0,001$ ) e de morrerem em decorrência do tumor (risco relativo = 16,8;  $p < 0,001$ ) (71). Kwan *et al.* encontraram resultados similares para a mortalidade específica (risco relativo = 35,9;  $p < 0,001$ ), mas, também associação com mortalidade total (risco relativo = 2,9;  $p < 0,001$ ) (5). Finalmente, Abramowitz *et al.* mostraram a associação com o desenvolvimento de metástases (risco relativo = 173; IC 95% = 74–404), mortalidade por câncer de próstata (risco relativo = 308 com IC 95% = 38–2483), e mortalidade total (risco relativo = 2,0; IC 95% = 1,6–2,6) (72).



Por ocorrer relativamente cedo na sequência de eventos, a detecção da falha bioquímica permite que as ações sejam todas a tempo de prevenir o desenvolvimento desses desfechos. Além disso, é opção conveniente para projetos de pesquisa, pois o desenvolvimento de metástases e mortalidade, além de não serem comuns, tende a ocorrer vários anos após o diagnóstico. Por exemplo, estima-se que apenas em torno de 3% de todos os pacientes diagnosticados com doença localizada desenvolvem metástases ósseas e aproximadamente 2,4% morrem da doença, em média seis anos após sua detecção (56). Dos homens com doença localmente avançada tratados com radioterapia externa com ou sem terapia de supressão hormonal, entre 12% e 32% desenvolvem metástases e entre 3% e 21% morrem da doença (73, 74).

### 1.1.5. Nomogramas

Em estudo publicado em 2001, Ross *et al.* identificaram 42 ferramentas para a tomada de decisões em casos de câncer de próstata (75). Essas técnicas podem ser aplicadas para os diversos estágios clínicos da doença e têm diferentes objetivos, desde prever a presença de doença clinicamente insignificante até a presença de margens cirúrgicas positivas e o tempo até o desenvolvimento de metástases. Em 2008, esse número já havia subido para 109, aumento que reflete a necessidade de atualizações pela incorporação de novas tecnologias, como testes genéticos e métodos de imagem (76).

Ainda em 2008, Shariat *et al.* compararam as diversas técnicas para prever o prognóstico de pacientes com câncer de próstata, incluindo nomogramas, grupos de risco, redes neurais artificiais, tabelas de probabilidades e regressões associadas a árvores de decisão binária. De acordo com os resultados do estudo, das ferramentas existentes, os nomogramas têm maior acurácia, oferecendo estimativas de risco individualizadas superiores que facilitam a tomada de decisões pelos pacientes e médicos (77).

Os nomogramas são ferramentas gráficas, como uma régua ou gráfico, que calculam estimativas de sobrevida e risco de recorrência considerando simultaneamente múltiplos fatores de risco em um indivíduo, geralmente parâmetros clínicos e anatomopatológicos, como o PSA sérico, o estágio clínico e o escore de Gleason da

biópsia. São instrumentos simples e que podem ser facilmente utilizados para o aconselhamento de pacientes e em pesquisas clínicas.

Os nomogramas, entretanto, apesar de geralmente incorporarem variáveis que são consideradas fatores de risco relevantes, têm problemas que afetam a acurácia das estimativas de risco calculadas (1, 75-77). Esses problemas são, ao menos em parte, decorrentes das limitações das variáveis incluídas no nomograma. Por exemplo, a biópsia transretal de próstata obtêm apenas uma pequena amostra da glândula e mesmo protocolos mais extensos têm resultados falso negativos em até 30% dos casos (78-80). Isso é particularmente verdade para aqueles tumores localizados no ápice e porção mais anterior da próstata (81), muitos dos quais representam tumores de alto-grau. Da mesma forma e também devido a erros de amostragem, o escore de Gleason dos tumores pode ser subestimado (82, 83). Além disso, a generalização de um nomograma também pode ser afetada por variações na prática clínica (76, 77). Por exemplo, um nomograma que foi desenvolvido com base em resultados de biópsias sistemáticas de sextantes pode não produzir estimativas adequadas atualmente, já que protocolos de biópsia mais extensos são a norma. Da mesma forma, diferenças, mesmo sutis, no planejamento e execução do tratamento radioterápico podem levar a desfechos díspares. Em outras palavras, nomogramas não somente devem ser utilizados apenas para pacientes que sejam similares a coorte utilizada para o seu desenvolvimento, mas também que venham a ser avaliados ou tratados da mesma forma.

Das oito ferramentas descritas em 2008 para prever a falha bioquímica após o tratamento com radioterapia externa, apenas uma é um nomograma (76). O nomograma de Kattan foi inicialmente publicado no ano de 2000 (84) e revisado em 2007 para incluir a previsão de resposta ao tratamento após dez anos (8). Esse é um instrumento validado interna e externamente, amplamente utilizado e aceito para planejar e orientar pacientes quanto às possíveis formas de terapia. As variáveis clínicas incorporadas a esse nomograma, entretanto, oferecem pouca informação anatômica e nenhuma informação sobre o metabolismo tumoral, dados que podem melhorar a qualidade e acurácia das estimativas de recidiva bioquímica, permitindo um planejamento mais individualizado do tratamento do paciente.

### 1.1.6. Histórico da ressonância magnética da próstata

As primeiras publicações sobre o uso da RM em pacientes com câncer de próstata datam do início da década de 1980 (85, 86). Os exames iniciais eram bastante rudimentares e de limitada aplicação clínica (87-89), mas novas tecnologias foram logo desenvolvidas visando aprimorar a qualidade das imagens. Entre as principais novidades destacaram-se novas antenas receptoras, incluindo a endorectal, que levaram a significativo aumento da razão entre sinal e ruído (90-92). Concomitantemente, a intensidade do campo magnético dos aparelhos de ressonância aumentou de 0,3 Tesla para 1,5 Tesla. Esse aumento na potência dos aparelhos permitiu a aquisição de imagens com melhor resolução espacial, além da manipulação e geração de novas sequências de pulso (93-96). Apesar de alguns autores terem obtido resultados iniciais negativos (97-100), a introdução desses novos equipamentos e métodos alavancou o campo da imagem na urologia e os primeiros trabalhos com resultados promissores foram publicados, sugerindo que a RM poderia diagnosticar e estadiar o câncer de próstata (101-104).

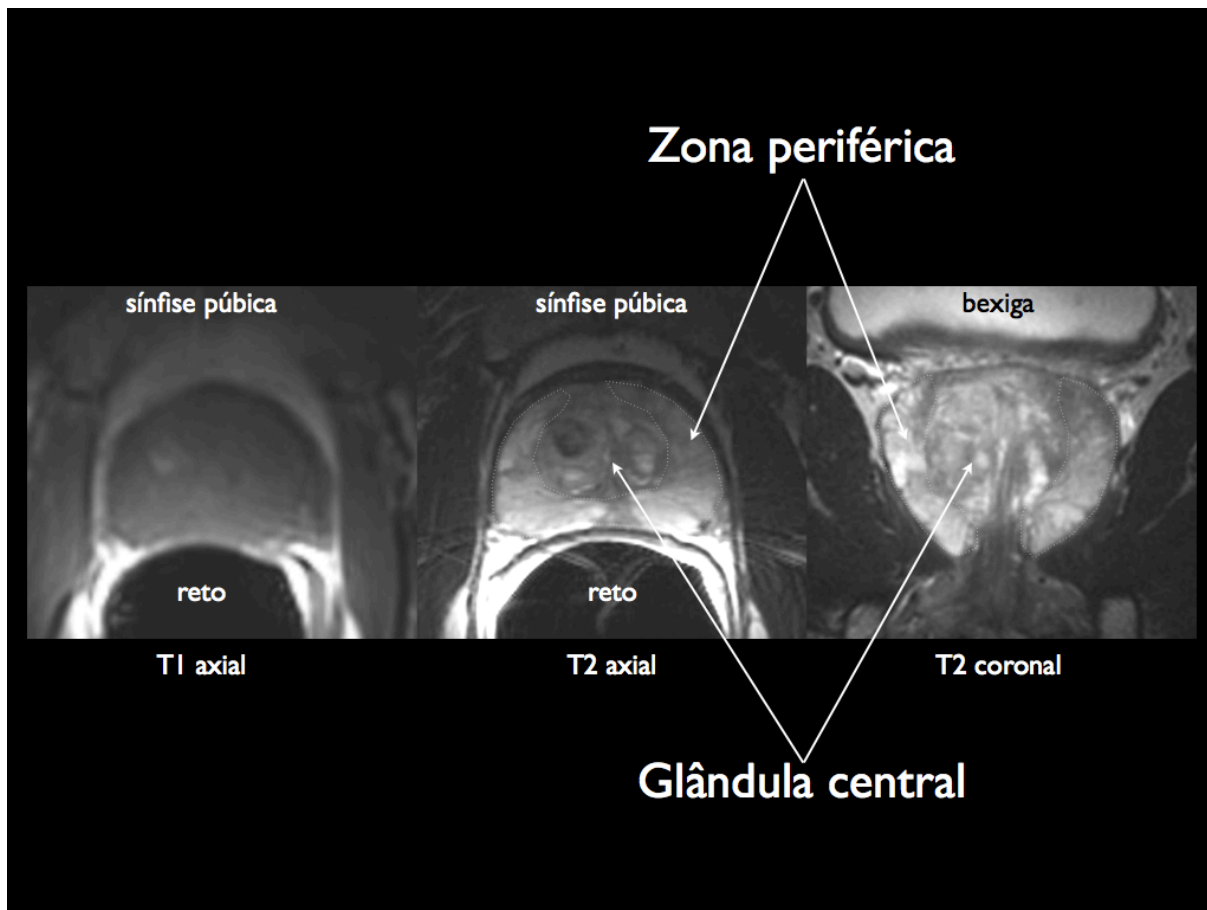
No final dos anos 1980 e durante a década de 1990, já haviam sido publicados inúmeros trabalhos avaliando a RM em pacientes com câncer de próstata, mas cabe ressaltar aqueles descrevendo novas modalidades de aquisição de imagens com a RM. Foi nessa época que surgiram os primeiros relatos do uso da espectroscopia clínica (91, 92, 105-107) e do contraste intravenoso gadolínio (108-110). Finalmente, em 2001 Gibbs *et al.* publicaram a primeira descrição de imagens de RM da próstata obtidas com ponderação na difusão da água (111). Essas modalidades continuaram e continuam a ser aprimoradas e formam a base dos protocolos atuais para avaliação dos pacientes com suspeita ou diagnóstico do câncer de próstata.

### 1.1.7. Próstata: anatomia aplicada à RM

A anatomia prostática é muito bem caracterizada pela RM nas imagens ponderadas em T2 (94, 112-115) (Figura 1). Imagens ponderadas em T1, entretanto, são de uso limitado na avaliação morfológica da glândula e geralmente são reservadas para a identificação de focos de hemorragia decorrentes de biópsia e para de-

terminar a presença e o grau de impregnação dos tecidos após o uso de contraste endovenoso (116).

**Figura 1: Visualização da zona periférica e glândula central na ressonância magnética em imagens ponderadas em T1 e T2.**



Entre as décadas de 1970 e 1980, McNeal descreveu o modelo da arquitetura da próstata que é o mais aceito e utilizado atualmente. Foram definidas três zonas anatômicas: a zona periférica, a zona central e a zona de transição (117, 118).

A zona periférica representa em torno de 70% a 75% do volume da próstata e, tipicamente, apresenta sinal elevado em imagens ponderadas em T2. Essa característica é bastante útil na investigação de neoplasias, que geralmente têm baixo sinal nessas sequências (119).

Aproximadamente 20% a 25% do tecido glandular prostático são representados pela zona central. A zona de transição, quando normal, corresponde a apenas 5% a 10% da próstata. É nela que se origina a hiperplasia prostática benigna (118).

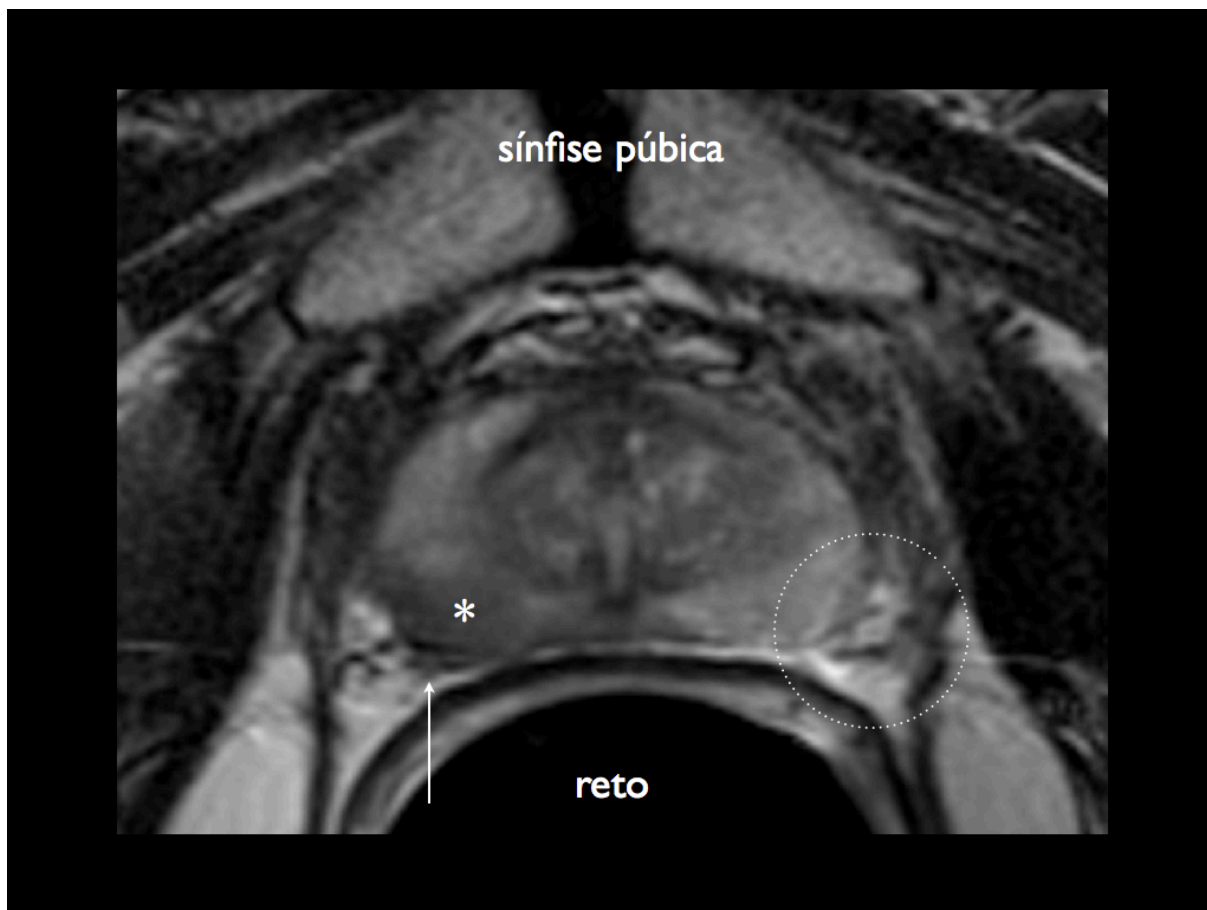
As duas zonas, entretanto, são inseparáveis na RM; conjuntamente são denominadas região central. Assim como a zona periférica, a região central é mais bem caracterizada nas imagens ponderadas em T2. Apresenta-se como região heterogênea de alto e baixo sinal na qual se identificam áreas de aspecto geográfico ou nodular, decorrente da hiperplasia benigna, que tende a ser mais pronunciada em pacientes de maior idade (114, 115, 120).

Anteriormente, à próstata identifica-se o estroma fibromuscular anterior. Apesar do nome, essa região na realidade é composta por vários tecidos, incluindo gordura, vasos sanguíneos e músculo (121).

A chamada “cápsula” prostática envolve toda a glândula, porém com áreas de descontinuidade. O nome, na realidade, não é adequado, uma vez que essa não é uma verdadeira cápsula, mas uma banda de tecido fibromuscular que é inseparável do estroma prostático (122). Nas imagens de RM, a “cápsula” aparece como uma fina linha de baixo sinal em T2 e é mais bem visualizada posterior e pósterolateralmente. O reconhecimento dessa “cápsula” é crucial para a interpretação adequada das imagens de RM, uma vez que irregularidades, interrupções e protuberâncias da “cápsula” são sinais de extensão extracapsular do câncer de próstata (123-127).

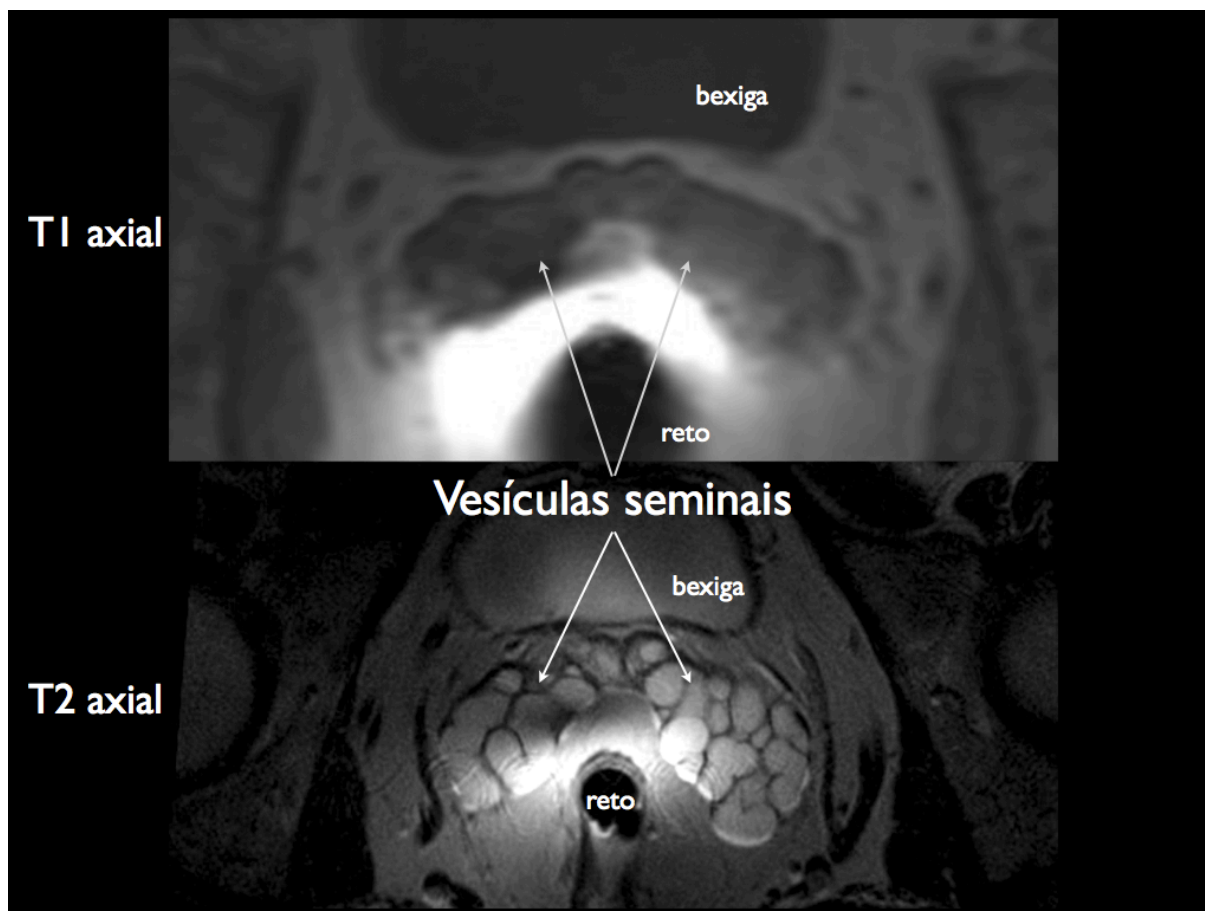
Ao longo da próstata, a partir da base em direção ao ápice, o feixe neurovascular dá origem a diversos feixes terminais que penetram a “cápsula” prostática. O feixe neurovascular não representa uma estrutura distinta, mas consiste de múltiplas e pequenas fibras, muitas das quais microscópicas. Os feixes neurovasculares são visualizados parcialmente na RM, na região pósterolateral, ponto a partir do qual tendem a se dispersar assumindo a forma de leque (128, 129). As estruturas são pequenas e, em geral, aparecem como pontos e linhas com baixo sinal, circundados por tecido adiposo, que tem sinal elevado tanto nas sequências ponderadas em T1 quanto em T2 (127, 130).

**Figura 2: Visualização dos feixes neurovasculares em imagens de ressonância magnética ponderadas em T2. O círculo delinea o feixe neurovascular esquerdo, que tem aspecto característico. À direita, um tumor é identificado na zona periférica (asterisco). A seta aponta para uma pequena área de sinal reduzido no tecido que caracteriza a presença de extensão extracapsular.**



As vesículas seminais aparecem na RM como estruturas alongadas e multiloculadas que contêm fluido de elevado sinal em T2; as paredes ou septações, entretanto, têm sinal baixo ou intermediário (Figura 3) (112, 113, 131-133). Nas imagens ponderadas em T1, as vesículas seminais têm baixo sinal. A porção intra-abdominal dos vasos deferentes são identificadas como pequenas estruturas tubulares de baixo sinal em T1 e T2 (131, 133, 134).

**Figura 3: Visualização das vesículas seminais em imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 e T2. O aspecto multicístico é identificado apenas nas imagens ponderadas em T2.**



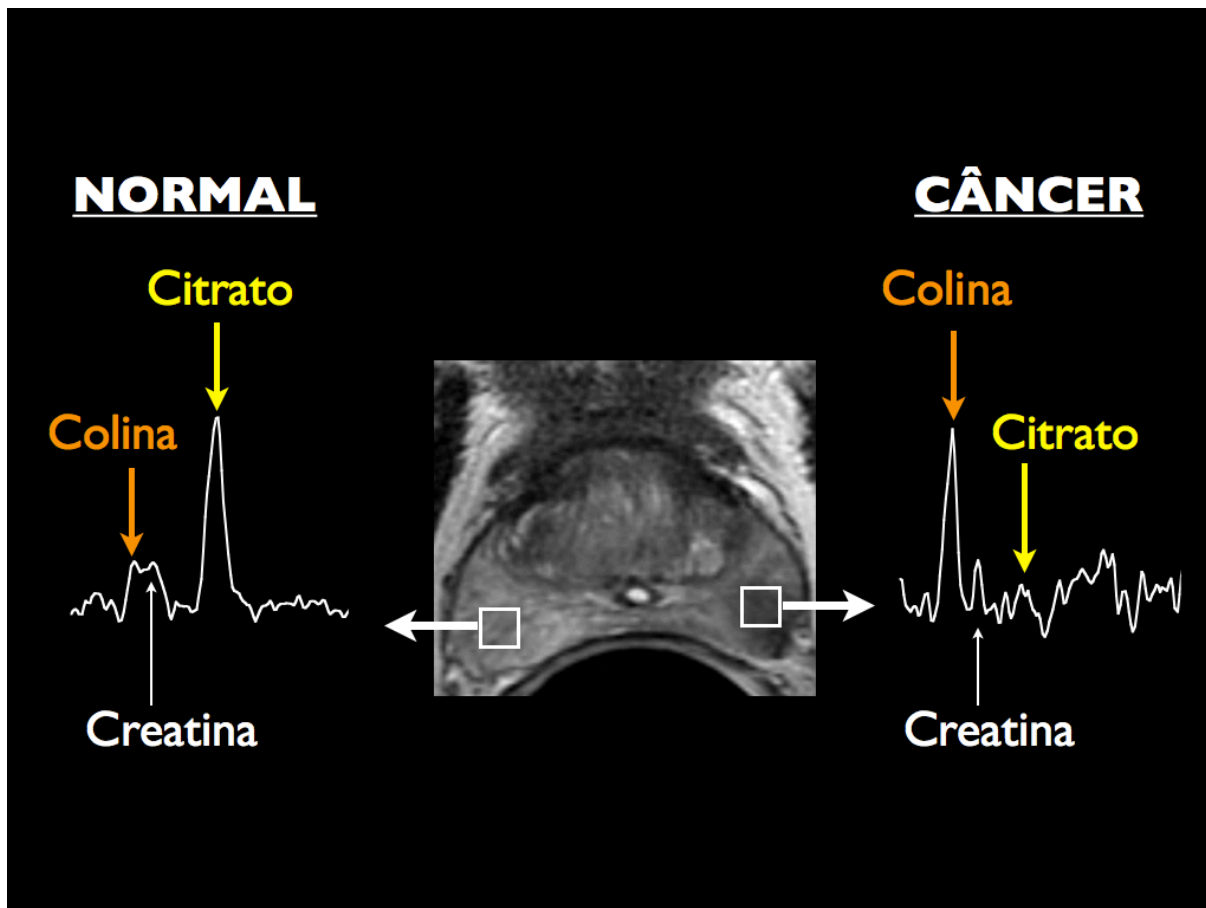
### 1.1.8. Sequências funcionais de RM

#### 1.1.8.1. Espectroscopia

Essa técnica permite obter informações sobre o metabolismo dos tecidos com base no seu perfil bioquímico (135, 136). Assim como na RM convencional, a avaliação por espectroscopia normalmente utiliza os prótons de hidrogênio para gerar os gráficos espectrais. A frequência de precessão dos prótons de hidrogênio depende da intensidade do campo magnético ao qual está submetido e de suas interações com os átomos e moléculas adjacentes. Conseqüentemente, prótons de hidrogênio ligados a diferentes partículas têm diferentes frequências de precessão ou ressonância. Essa variabilidade, denominada no idioma Inglês *chemical shift*, permite que diferentes metabólitos possam ser identificados com base na posição dos seus picos espectrais, em uma escala relativa de frequências em partes por milhão (p.p.m.).

Os principais metabólitos de interesse no estudo do câncer de próstata são a colina, a creatina, o citrato, e as poliaminas (Figura 4).

**Figura 4: Metabólitos de interesse na análise espectroscópica do câncer de próstata.**



Colina (3,22 p.p.m.): É um dos componentes das membranas celulares e sua concentração reflete a replicação dessas estruturas. O aumento de colina está associado ao aumento da população celular e, por isso, o pico é elevado em cânceres de próstata.

Creatina (3,03 p.p.m.): A creatina provavelmente é parte do sistema ADP-ATP celular e sua concentração mantém-se relativamente estável tanto no tecido normal quanto no neoplásico. A creatina é referencial interno para a avaliação dos demais picos do gráfico espectral.

Citrato (2,6 p.p.m.): É metabólito sintetizado e secretado em grandes quantidades pelo tecido prostático normal. O papel do citrato no metabolismo humano é



complexo, mas está relacionado à energia celular. No câncer de próstata, o citrato é o oxidado e sua concentração é bastante reduzida, algumas vezes, ou indetectável.

Poliaminas (3,1 p.p.m.): As poliaminas são moléculas essenciais para a manutenção da homeostase do crescimento e proliferação celulares, sendo fundamentais na espermatogênese. Assim como o citrato, a concentração da poliamina é reduzida em cânceres de próstata. A visualização desse pico é, porém, limitada pela sobreposição dos picos de colina e creatina, dominantes nessa região.

### **1.1.8.2. Estudo dinâmico com contraste**

O uso de contraste intravenoso (gadolínio) é procedimento comum nos estudos de RM e permite a caracterização de diferentes tipos de tecidos e lesões (135-137). As imagens contrastadas podem ser interpretadas de mais de uma forma; o estudo dinâmico com contraste foca nos parâmetros farmacocinéticos do contraste, i.e. na sua difusão pelo sistema vascular e redistribuição pelo espaço intersticial extracelular. O estudo dinâmico qualitativo ou semiquantitativo baseia-se na avaliação da velocidade de captação do contraste, no pico de intensidade do sinal e no tempo de redução da impregnação pelo gadolínio. O estudo quantitativo, por sua vez, visa caracterizar a permeabilidade microvascular tumoral e depende do uso de técnicas de aquisição e *software* para análise dos dados especiais. As constantes farmacocinéticas mais comumente utilizadas são: a constante transferência de contraste do espaço vascular ao extracelular ( $K_{trans}$ ), a constante de transferência do espaço extracelular de volta ao plasma ( $K_{ep}$ ), o volume sanguíneo total por unidade tecidual ( $V_b$ ) e o volume extracelular extravascular total ( $V_e$ ).

### **1.1.8.3. Imagens ponderadas em difusão**

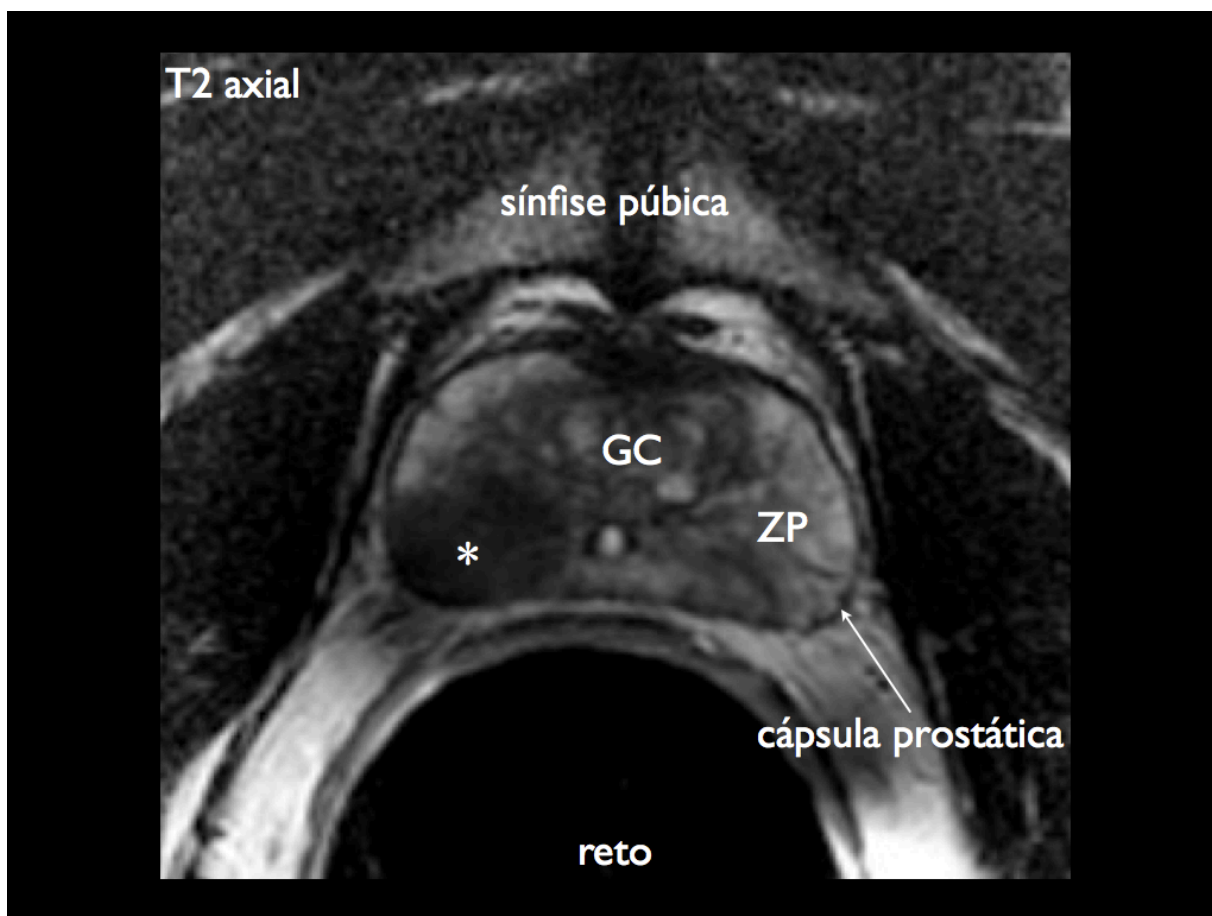
As imagens de ressonância magnética ponderadas em difusão quantificam o movimento browniano da água livre (extracelular) (135, 136, 138). O movimento browniano se refere ao movimento aleatório das moléculas de água em um espaço tridimensional. A difusão da água diminui quando há aumento da celularidade, como ocorre no câncer de próstata. Nas sequências ponderadas em difusão, as áreas com tumor apresentam-se com sinal elevado. As imagens de difusão também podem ser avaliadas utilizando-se um mapa de coeficientes de difusão aparente (ADC). Esses

mapas são utilizados para se eliminar a “contaminação” por sinal T1 e T2\*. Nos mapas ADC os tumores tendem a ter sinal mais baixo que o tecido glandular normal.

### 1.1.9. Diagnóstico e localização do câncer de próstata com a RM

A aparência do câncer de próstata, em parte, depende de sua localização na zona periférica ou glândula central, mas apresenta, tipicamente, baixo sinal em imagens ponderadas em T2 (10). Na zona periférica, os tumores típicos são bem delimitados, apresentam formato lenticular ou arredondado e, frequentemente, estendem-se até a “cápsula” prostática (Figura 5).

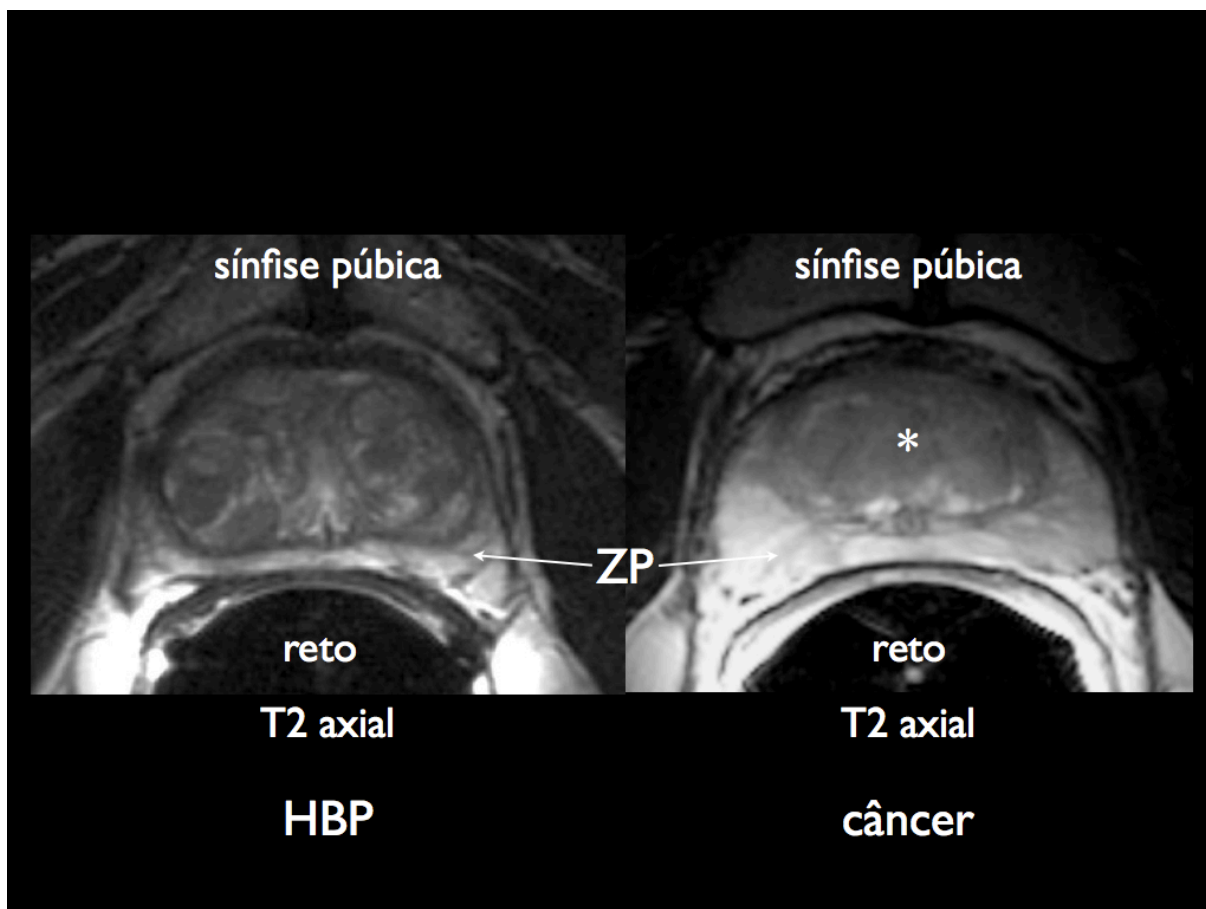
**Figura 5: Aspecto típico do tumor localizado na zona periférica da glândula em imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 (asterisco). Note a aparência da “cápsula” prostática, uma fina linha de baixo sinal. (GC = glândula central, ZP = zona periférica).**



Na região da glândula central, entretanto, identificação dos tumores tende a ser mais difícil devido à heterogeneidade normalmente identificada em função da

hiperplasia benigna prostática (87, 115, 139). Nessa localização, a suspeita de câncer deve ser elevada quando há perda da heterogeneidade e aspecto nodular relacionados a HBP associados à aparente infiltração de margens pouco definidas e baixo sinal em T2 (Figura 6). Entretanto, a sensibilidade e especificidade das sequências anatômicas da RM tendem a ser baixas, ambas em torno de 65%, variando de 54% a 100% e 43% a 81%, respectivamente (140-145). Em primeiro lugar, porque muitos tumores podem ser iso ou mesmo hiperintensos em relação à zona periférica. Isso é particularmente verdade para os chamados tumores mucinosos (146-148). No outro extremo, a especificidade da RM é limitada pela existência de outras patologias e processos que mimetizam o câncer em T2, incluindo áreas de fibrose e atrofia, hemorragia, prostatite e efeitos da radioterapia e hormonoterapia (149-153).

**Figura 6: Aspecto típico do tumor localizado na glândula central em imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 (asterisco). Compare o aspecto mais homogêneo do tumor com o padrão típico da hiperplasia benigna da próstata (HBP) (ZP = zona periférica).**



Apesar dessas limitações, a RM é, possivelmente, método mais acurado do o ultrassom retal para a avaliação locorregional de pacientes com câncer de próstata (154). Resultados conflitantes que sugerem o oposto ou equivalência dos dois métodos podem ser em parte explicados pela utilização de equipamentos hoje considerados defasados ou pelas técnicas utilizadas (100, 155). Por exemplo, o estudo de Cornud *et al.* comparou o uso do ultrassom associado ao Doppler colorido com imagens anatômicas ponderadas em T2 na RM. Essa comparação não é de todo adequada, uma vez que o Doppler permite uma avaliação da neovascularização tumoral, o que é realizado na RM com o uso de contraste endovenoso. Cabe também ressaltar que a RM parece ser menos operador-dependente que o ultrassom, principalmente quando se considera que o uso da RM da próstata é, agora, mais abrangente e faz parte do treinamento usual da maior parte dos radiologistas, pelo menos em países ditos desenvolvidos.

Sequência funcionais de RM, i.e. espectroscopia, difusão e imagens contrastadas, fazem parte dos protocolos rotineiros em diversas instituições. A adição dessas sequências tem, na maioria das vezes, melhorado a acurácia diagnóstica do método. Os resultados de Westphalen *et al.*, por exemplo, sugerem que a combinação da espectroscopia e imagens ponderadas em T2 é significativamente superior a que qualquer dos métodos isoladamente, permitindo caracterizar como maligno ou benigno o tecido prostático da zona periférica (156). Em recente meta-análise, Umbehre *et al.* estimaram a sensibilidade e especificidade da RM combinada à espectroscopia para o diagnóstico do câncer de próstata em 82% (IC 95%, 59–94%) e 88% (IC 95%, 80–95%) (157). Puech *et al.*, por sua vez, demonstraram que a RM obtida com o uso de gadolínio tem excelente performance na identificação dos tumores com volume maior ou igual a 0,5 cm<sup>3</sup>, que, de uma forma geral, são considerados clinicamente importantes (158). Nesse estudo, a área sob a curva de características de operação do receptor (ROC) foi de 87,4%. Finalmente, apenas para citar outro exemplo, Katahira *et al.*, demonstraram que a combinação das imagens ponderadas em difusão e imagens ponderadas em T2 também resulta em significativa melhora na acurácia do método para a detecção do câncer de próstata (159). De acordo com esses autores, a acurácia da RM, medida com o uso de curvas ROC, passou de 69,4% para 84,2%. Os resultados são conflitantes algumas vezes; o exemplo mais notório é o de um recente estudo multicêntrico que não detectou benefício adicional

da espectroscopia para a detecção e localização dos tumores (160). Os autores desse estudo sugerem que os critérios de seleção dos pacientes pode, em parte, explicar os resultados. Todos os homens que foram incluídos nesse estudo eram candidatos a prostatectomia radical, ou seja, provavelmente eram pacientes com tumores de menor grau e volume reduzido. Uma subanálise dos resultados desse estudo sugeriu que o impacto da espectroscopia foi maior em paciente com volume maior da doença.

O papel da RM no diagnóstico do câncer da próstata não está ainda estabelecido e é contestado por alguns (161-166) que postulam que ela não deva ser utilizada para a avaliação inicial de pacientes com PSA elevado. O uso mais aceito da RM, antes do estabelecimento do diagnóstico do câncer da próstata, é em pacientes com PSA elevado e biópsia negativa. Nesse caso, a RM é usada para identificar uma lesão que não foi alcançada na biópsia sistemática, geralmente apical ou anterior (167). Em uma recente revisão da literatura, Lawrentschuk e Fleshner mostraram que a RM tem papel significativo nesse cenário (168). Os achados de imagem auxiliaram no diagnóstico do câncer em 21% a 40% dos pacientes com PSA elevado e biópsia prévia negativa, sendo que, em mais da metade desses homens, o diagnóstico foi feito exclusivamente em decorrência de biópsia direcionada pela RM.

### 1.1.10. Estadiamento do câncer de próstata com a RM

O estadiamento do tumor primário é normalmente feito com base no exame físico, i.e. toque retal, utilizando-se o esquema do American Joint Cancer Committee (Tabela 1) (169).

**Tabela 1: Esquema do estadiamento do câncer de próstata com a RM**

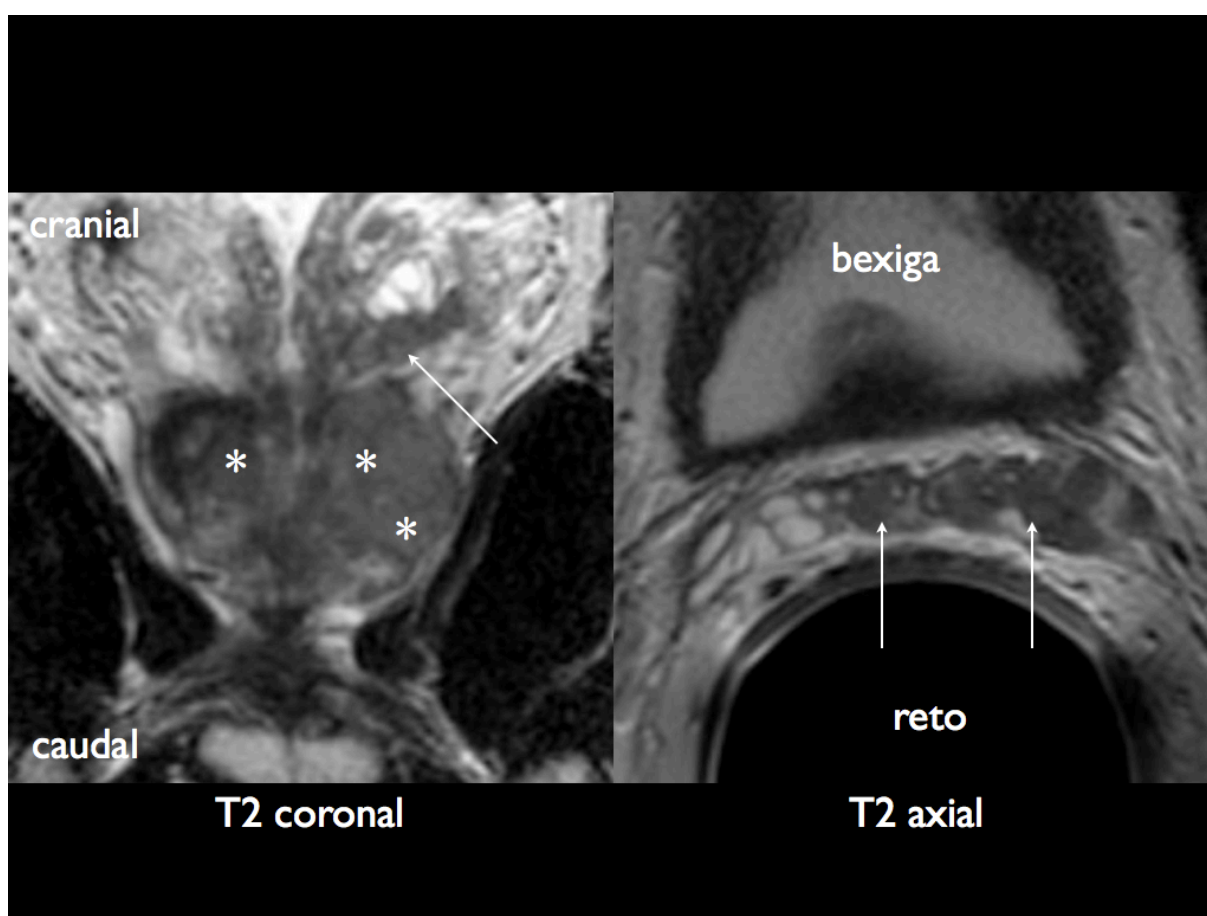
<u>Estádio</u>	<u>T (tumor primário)</u>	<u>N (linfonodos)</u>	<u>M (metástases)</u>	<u>PSA</u>	<u>Gleason</u>
I	T1a – c	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T1 – 2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a – c	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a – c	N0	M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	T1 – 2	N0	M0	PSA ≥ 20	Qualquer Gleason
	T1 – 2	N0	M0	Qualquer PSA	Gleason ≥ 8
III	T3a - b	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
IV	T4	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer PSA	Qualquer Gleason

A RM pode, entretanto, auxiliar no estadiamento locorregional do câncer de próstata recém-diagnosticado, principalmente para fazer a distinção, em casos duvidosos, entre os estádios II e III pela identificação de extensão extracapsular (T3a) ou invasão de vesículas seminais (T3b). Em algumas situações, os achados do exame podem sugerir o estágio IV devido à presença de adenopatia pélvica (N1) ou invasão da bexiga ou reto (M1).

A extensão extracapsular (EEC) do câncer de próstata é caracterizada na RM pela presença de: a) irregularidade do contorno da glândula, b) abaulamento focal, c) obstrução do ângulo retoprostático, ou d) assimetria dos feixes neurovasculares (Figura 2).

A invasão das vesículas seminais (IVS), por sua vez, é caracterizada pela perda da arquitetura multiloculada da glândula devido à infiltração de tecido tumoral de baixo sinal em imagens ponderadas em T2 (Figura 7). Além disso, quando visualizada na RM, a invasão da vesícula seminal tipicamente se faz por contiguidade, a partir de um tumor que envolve a base da próstata.

**Figura 7: Aspecto típico da invasão das vesículas seminais (setas) por tumor localizado na glândula central (asterisco na imagem coronal) em imagens de ressonância magnética ponderadas em T2. O tumor, que tem baixo sinal em imagens ponderadas em T2, ocupa o lume.**



Pelo menos sete estudos compararam a performance da RM e do ultrassom transretal para o estadiamento locorregional do câncer de próstata, mas os resultados são conflitantes. Apenas três desses estudos podem ser considerados recentes, publicados em 2001, 2002, e 2011 (170-172). Quatro publicações sugerem que não há diferença significativa entre os dois métodos (172-175), enquanto três sugerem que a RM seja superior (170, 171, 176). Em todos esses estudos, a acurácia da RM varia entre 64% e 78%, com sensibilidade de 60% a 93% e especificidade de 49% a

97%. Essas grandes variações podem ser explicadas, entre outros, pela seleção dos pacientes, idade do estudo, e experiência dos radiologistas. No mais recente desses estudos, Jung *et al.* mostraram que a RM e o ultrassom transretal têm acurácia similar quando interpretados por radiologistas e urologista experientes (172).

#### 1.1.11. Prognóstico do câncer de próstata: papel da RM

D'Amico e seu grupo publicaram alguns trabalhos nos quais utilizam a RM para prever a falha bioquímica após a prostatectomia radical (14, 125, 177, 178). Em 1996, o grupo demonstrou que a RM é superior à avaliação clínico-laboratorial para prever EEC, invasão de vesículas seminais e margens cirúrgicas positivas (125). Esse estudo foi seguido por três outros nos quais se investigaram homens com doença clinicamente localizada ou tumores detectados devido à PSA elevado (177, 178) ou apenas pacientes com doença localizada, mas de alto-grau (Gleason 7-10) (14). Os resultados desses estudos sugerem que a RM fornece informação adicional aos parâmetros clínicos e permite estratificar os pacientes de acordo com sua resposta ao tratamento. A análise atuarial mostra que 22% a 28% dos homens com tumores T2 pela RM desenvolvem falha bioquímica em três e cinco anos, respectivamente; em comparação, 75% e 67% pacientes com tumores T3 - mais especificamente, pacientes com EEC - apresentam elevação do PSA nesse mesmo período.

Fuchsjager et al publicaram recentemente estudo no qual demonstram que o escore desenvolvido com base nos achados da RM prediz adequadamente a falha bioquímica após a prostatectomia. Entretanto, quando esse escore foi comparado aos nomogramas clínicos propostos por Kattan e seu grupo, não se observou valor preditivo adicional significativo (179-181). É importante ressaltar que, em estudos cirúrgicos, os pacientes tendem a apresentar tumores considerados de baixo risco, especialmente quando comparados àqueles que são tratados com radioterapia. Assim, esses resultados podem não refletir inteiramente o potencial da RM para prever o prognóstico dos pacientes com câncer de próstata.

Pouco se sabe sobre a valor preditivo da RM antes do tratamento radioterápico do câncer da próstata, mas pesquisadores da Universidade da Califórnia, São Francisco, publicaram resultados promissores recentemente (12, 13). No primeiro artigo, os autores mostram que, em pacientes tratados com radioterapia externa



(com ou sem a associação de hormonioterapia) a presença e grau da EEC estão significativamente associados ao desenvolvimento de metástases. A análise multivariada mostrou que o diâmetro médio da ECE em milímetros é variável preditiva independente das demais variáveis clínicas (risco relativo = 2.06, IC 95% = 1,22 – 3,48). Os autores concluem o estudo sugerindo que pacientes com 5mm ou mais de EEC devem ser considerados candidatos a tratamentos mais agressivos, como radiação com escalonamento de dose ou hormonioterapia de longo prazo. No segundo trabalho, demonstrou-se que o volume tumoral determinado pela espectroscopia por RM também tem valor preditivo estatisticamente significativo (risco relativo = 1.63, IC 95% = 1,29 – 2,06).

Em 2004, Nguyen et al publicaram artigo no qual mostram que a identificação de invasão de vesículas seminais na RM, em pacientes com doença clinicamente localizada, aumenta o risco de falha bioquímica após a radioterapia externa para o mesmo nível dos pacientes com doença localmente avançada (15).

Finalmente, Sanghani et al demonstraram que a RM obtida durante o tratamento neoadjuvante com hormonioterapia em pacientes tratados com radioterapia externa permite identificar alterações no tamanho dos tumores primário (dominante) e secundários (182). Esse estudo foi seguido por nova publicação em 2008 que mostrou que pacientes nos quais se identifica aumento no volume tumoral durante a hormonioterapia têm risco dobrado de falha bioquímica em cinco anos (183).

## **1.2. Objetivo**

Determinar se as previsões de falha bioquímica após a radioterapia externa para o câncer de próstata feitas com a adição dos achados de RM e espectroscopia superam aquelas obtidas com o uso exclusivo do nomograma de Kattan.

### 1.3. Referências

1. Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Gallina A, Kattan MW, Montorsi F, et al. Prostate cancer nomograms: an update. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):914-26; discussion 26.
2. Kestin LL, Vicini FA, Ziaja EL, Stromberg JS, Frazier RC, Martinez AA. Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. *Cancer.* 1999 Oct 15;86(8):1557-66.
3. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1632-42.
4. Stephenson RA, Stanford JL. Population-based prostate cancer trends in the United States: patterns of change in the era of prostate-specific antigen. *World J Urol.* 1997;15(6):331-5.
5. Kwan W, Pickles T, Duncan G, Liu M, Agranovich A, Berthelet E, et al. PSA failure and the risk of death in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 15;60(4):1040-6.
6. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 15;57(4):915-28.
7. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17(1):168-72.
8. Zelefsky MJ, Kattan MW, Fearn P, Fearon BL, Stasi JP, Shippy AM, et al. Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology.* 2007 Aug;70(2):283-7.
9. Katz S, Rosen M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiol Clin North Am.* 2006 Sep;44(5):723-34, viii.
10. Rajesh A, Coakley FV. MR imaging and MR spectroscopic imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2004 Aug;12(3):557-79, vii.
11. Rajesh A, Coakley FV, Kurhanewicz J. 3D MR spectroscopic imaging in the evaluation of prostate cancer. *Clin Radiol.* 2007 Oct;62(10):921-9.

12. McKenna DA, Coakley FV, Westphalen AC, Zhao S, Lu Y, Webb EM, et al. Prostate cancer: role of pretreatment MR in predicting outcome after external-beam radiation therapy--initial experience. *Radiology*. 2008 Apr;247(1):141-6.
13. Joseph T, McKenna DA, Westphalen AC, Coakley FV, Zhao S, Lu Y, et al. Pretreatment endorectal magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging features of prostate cancer as predictors of response to external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 1;73(3):665-71.
14. Cheng GC, Chen MH, Whittington R, Malkowicz SB, Schnall MD, Tomaszewski JE, et al. Clinical utility of endorectal MRI in determining PSA outcome for patients with biopsy Gleason score 7, PSA  $\leq 10$ , and clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jan 1;55(1):64-70.
15. Nguyen PL, Whittington R, Koo S, Schultz D, Cote KB, Loffredo M, et al. Quantifying the impact of seminal vesicle invasion identified using endorectal magnetic resonance imaging on PSA outcome after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jun 1;59(2):400-5.
16. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF, et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology*. 2007 Jan;242(1):182-8.
17. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology*. 2006 Feb;238(2):597-603.
18. Hamilton AS, Albertsen PC, Johnson TK, Hoffman R, Morrell D, Deapen D, et al. Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. *BJU international*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2011 Feb;107(4):576-84.
19. Cooperberg M, Broering J, Carroll P. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1117.
20. Atlas de Mortalidade por Câncer. Instituto Nacional do Câncer - INCA; [cited 2010 May 25th]; Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>.

21. Indicadores de mortalidade - Taxa de mortalidade específica por neoplasias malignas. Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM; 2007 [cited 2011 May 27].
22. Incidência do câncer no Brasil - Estimativa 2010. Instituto Nacional do Câncer - INCA; [cited 2010 May 25th]; Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>.
23. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2011*. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
24. Taxa de incidência de neoplasias malignas. Ministério da Saúde; 2008 [cited 2010 May 26]; Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/>.
25. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; [cited 2010 May 26]; Available from: <http://www.who.int/evidence/bod>.
26. Dini LI, Koff WJ. [Profile of prostate cancer at the general hospital of Porto Alegre]. *Rev Assoc Med Bras*. 2006 Jan-Feb;52(1):28-31.
27. Glina S, Toscano Jr IL, Mello LF, Martins FG, Vieira VL, Damas CG. Results of screening for prostate cancer in a community hospital. *Int Braz J Urol*. 2001;27:235-43.
28. Martins AC, Reis RB, Suaid HJ, Maciel LM, Cologna AJ, Falconi RA. Screening for carcinoma of the prostate in volunteers. *Int Braz J Urol*. 2000;26:516-22.
29. Paschoalin EL, Martins AC, Pastorello M, Sandis KA, Maciel LM, Silva WA, Jr., et al. Racial influence on the prevalence of prostate carcinoma in Brazilian volunteers. *Int Braz J Urol*. 2003 Jul-Aug;29(4):300-5.
30. Platz E, Giovannucci E. Prostate Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 1128-50.
31. Halpern MT, Ward EM, Pavluck AL, Schrag NM, Bian J, Chen AY. Association of insurance status and ethnicity with cancer stage at diagnosis for 12 cancer sites: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2008 Mar;9(3):222-31.
32. 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 Sep 16;101(18):1280-3.

33. Porten SP, Richardson DA, Odisho AY, McAninch JW, Carroll PR, Cooperberg MR. Disproportionate presentation of high risk prostate cancer in a safety net health system. *J Urol*. 2010 Nov;184(5):1931-6.
34. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. Thompson I, editor: American Association of Urology Education and Research, Inc.; 2007.
35. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Heidenreich, editor: European Association of Urology; 2010.
36. Anandadas CN, Clarke NW, Davidson SE, O'Reilly PH, Logue JP, Gilmore L, et al. Early prostate cancer - which treatment do men prefer and why? *BJU Int*. 2010 Nov 17.
37. Underwood W, 3rd, Orom H, Poch M, West BT, Lantz PM, Chang SS, et al. Multiple physician recommendations for prostate cancer treatment: a Pandora's box for patients? *Can J Urol*. 2010 Oct;17(5):5346-54.
38. Badalament RA, Drago JR. Prostate cancer. *Dis Mon*. 1991 Apr;37(4):199-268.
39. Laurence WL. SCIENCE IN REVIEW; Radioactive Isotopes Are Already Playing A Great Part in Many American Activities. *The New York Times*. 1957 August 04, 1957.
40. Mangar SA, Huddart RA, Parker CC, Dearnaley DP, Khoo VS, Horwich A. Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Apr;41(6):908-21.
41. Bucci MK, Bevan A, Roach M, 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):117-34.
42. Nakamura RA, Monti CR, Trevisan FA, Jacinto AA. Radioterapia externa conformada 3D para o carcinoma de próstata: experiência do Instituto do Radium de Campinas com 285 pacientes. *Radiol Bras*. 2009;42(2):75–82.
43. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 15;70(4):1124-9.

44. Sharma NK, Li T, Chen DY, Pollack A, Horwitz EM, Buyyounouski MK. Intensity Modulated Radiation Therapy Reduces Gastrointestinal Toxicity in Patients Treated with Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Nov 1;69(3):S10.
45. Tao Y, Lefkopoulos D, Ibrahima D, Bridier A, Polizzi Mdel P, Wibault P, et al. Comparison of dose contribution to normal pelvic tissues among conventional, conformal and intensity-modulated radiotherapy techniques in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(3):442-50.
46. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 15;51(4):880-914.
47. Liang J, Wu Q, Yan D. The role of seminal vesicle motion in target margin assessment for online image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 1;73(3):935-43.
48. Hysing LB, Skorpen TN, Alber M, Fjellsbo LB, Helle SI, Muren LP. Influence of organ motion on conformal vs. intensity-modulated pelvic radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Aug 1;71(5):1496-503.
49. Sripadam R, Stratford J, Henry AM, Jackson A, Moore CJ, Price P. Rectal motion can reduce CTV coverage and increase rectal dose during prostate radiotherapy: A daily cone-beam CT study. *Radiother Oncol.* 2009 Mar;90(3):312-7.
50. Knight K, Touma N, Zhu L, Duchesne GM, Cox J. Implementation of daily image-guided radiation therapy using an in-room CT scanner for prostate cancer isocentre localization. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009 Feb;53(1):132-8.
51. Bohrer M, Schroder P, Welzel G, Wertz H, Lohr F, Wenz F, et al. Reduced rectal toxicity with ultrasound-based image guided radiotherapy using BAT (B-mode acquisition and targeting system) for prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2008 Dec;184(12):674-8.
52. Skarsgard D, Cadman P, El-Gayed A, Pearcey R, Tai P, Pervez N, et al. Planning target volume margins for prostate radiotherapy using daily electronic portal imaging and implanted fiducial markers. *Radiat Oncol.* 2010;5:52.
53. Hsu A, Pawlicki T, Luxton G, Hara W, King CR. A study of image-guided intensity-modulated radiotherapy with fiducials for localized prostate cancer including pelvic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 1;68(3):898-902.

54. Quigley MM, Mate TP, Sylvester JE. Prostate tumor alignment and continuous, real-time adaptive radiation therapy using electromagnetic fiducials: clinical and cost-utility analyses. *Urol Oncol*. 2009 Sep-Oct;27(5):473-82.
55. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1427-30.
56. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Jun 16;101(12):878-87.
57. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt M, Kollmeier M, et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2011 Apr 1;117(7):1429-37.
58. Goldner G, Dimopoulos J, Kirisits C, Potter R. Moderate dose escalation in three-dimensional conformal localized prostate cancer radiotherapy: single-institutional experience in 398 patients comparing 66 Gy versus 70 Gy versus 74 Gy. *Strahlenther Onkol*. 2009 Jul;185(7):438-45.
59. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):800-7.
60. Milecki P, Martenka P, Antczak A, Kwias Z. Radiotherapy combined with hormonal therapy in prostate cancer: the state of the art. *Cancer Manag Res*. 2010;2:243-53.
61. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
62. Thames HD, Kuban D, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, et al. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: an analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. *Radiother Oncol*. 2010 Jul;96(1):6-12.
63. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer:

first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007 Jun;8(6):475-87.

64. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):168-73.

65. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):1013-21.

66. Valicenti RK, Bae K, Michalski J, Sandler H, Shipley W, Lin A, et al. Does hormone therapy reduce disease recurrence in prostate cancer patients receiving dose-escalated radiation therapy? An analysis of Radiation Therapy Oncology Group 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Apr 1;79(5):1323-9.

67. Liauw SL, Liauw SH. Prolongation of Total Treatment Time Because of Infrequently Missed Days of Treatment is Not Associated With Inferior Biochemical Outcome After Dose-Escalated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Oct 5.

68. Fiorica F, Berretta M, Colosimo C, Berretta S, Ristagno M, Palmucci T, et al. Safety and efficacy of radiotherapy treatment in elderly patients with localized prostate cancer: a retrospective analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Nov-Dec;51(3):277-82.

69. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):540-5.

70. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):965-74.

71. Pollack A, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE, Uzzo R, Horwitz EM. Biochemical failure as a determinant of distant metastasis and death in prostate



cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Sep 1;57(1):19-23.

72. Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, Ross E, Uzzo RG, Pollack A, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer.* 2008 Jan 1;112(1):55-60.

73. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15):2497-504.

74. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippey AM, Nedelka MA. Long-term outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol.* 2008 Jun;53(6):1172-9.

75. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol.* 2001 May;165(5):1562-8.

76. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer.* 2008 Dec 1;113(11):3075-99.

77. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res.* 2008 Jul 15;14(14):4400-7.

78. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol.* 2002 Jun;167(6):2435-9.

79. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):86-91; discussion -2.

80. Fleshner N, Klotz L. Role of "saturation biopsy" in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology.* 2002 Jul;60(1):93-7.

81. Bauer JJ, Zeng J, Zhang W, McLeod DG, Sesterhenn IA, Connelly RR, et al. 3-D computer visualization and interactive prostate biopsy simulation leads to an improved systematic technique for the detection of prostate cancer: clinical correlation. *Stud Health Technol Inform.* 2000;70:20-5.

82. Tavangar SM, Razi A, Mashayekhi R. Correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason gradings of 111 cases with prostatic adenocarcinoma. *Urol J.* 2004 Fall;1(4):246-9.

83. Hostetter AL, Pedersen KV, Gustafsson BL, Manson JC, Boeryd BR. Diagnosis and localization of prostate carcinoma by fine-needle aspiration cytology and correlation with histologic whole-organ sections after radical prostatectomy. *Am J Clin Pathol.* 1990 Dec;94(6):693-7.
84. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 1;18(19):3352-9.
85. Steyn JH, Smith FW. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. *Br J Urol.* 1982 Dec;54(6):726-8.
86. Hricak H, Williams RD, Spring DB, Moon KL, Jr., Hedgcock MW, Watson RA, et al. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1983 Dec;141(6):1101-10.
87. Ling D, Lee JK, Heiken JP, Balfe DM, Glazer HS, McClennan BL. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: inability of MR imaging to distinguish between the two diseases. *Radiology.* 1986 Jan;158(1):103-7.
88. Poon PY, McCallum RW, Henkelman MM, Bronskill MJ, Sutcliffe SB, Jewett MA, et al. Magnetic resonance imaging of the prostate. *Radiology.* 1985 Jan;154(1):143-9.
89. Bryan PJ, Butler HE, Nelson AD, LiPuma JP, Kopiwoda SY, Resnick MI, et al. Magnetic resonance imaging of the prostate. *AJR Am J Roentgenol.* 1986 Mar;146(3):543-8.
90. Fisher MR, Barker B, Amparo EG, Brandt G, Brant-Zawadzki M, Hricak H, et al. MR imaging using specialized coils. *Radiology.* 1985 Nov;157(2):443-7.
91. Narayan P, Vigneron DB, Jajodia P, Anderson CM, Hedgcock MW, Tanagho EA, et al. Transrectal probe for <sup>1</sup>H MRI and <sup>31</sup>P MR spectroscopy of the prostate gland. *Magn Reson Med.* 1989 Aug;11(2):209-20.
92. Hering F, Muller S. <sup>31</sup>P MR spectroscopy and <sup>1</sup>H MR imaging of the human prostate using a transrectal probe. *Urol Res.* 1991;19(6):349-52.
93. Kuper K, Hess CF, Griebel J, Peter K. [Imaging of prostatic cancer by 1.5 Tesla nuclear resonance tomography]. *Rofo.* 1986 Apr;144(4):428-34.
94. Sommer FG, McNeal JE, Carrol CL. MR depiction of zonal anatomy of the prostate at 1.5 T. *J Comput Assist Tomogr.* 1986 Nov-Dec;10(6):983-9.

95. Sommer G, Brosnan T, Cao Q, Nishimura D, Macovski A, McNeal J. Noise-reduced prostatic MR imaging. Work in progress. *Radiology*. 1988 Nov;169(2):347-50.
96. Tamler B, Sommer FG, Glover GH, Schneider E. Prostatic MR imaging performed with the three-point Dixon technique. Work in progress. *Radiology*. 1991 Apr;179(1):43-7.
97. Mukamel E, de Kernion JB, Hannah J, Barbaric Z. Staging of localized prostate cancer: a clinical-pathologic correlation. *J Urol (Paris)*. 1988;94(8):381-8.
98. Kjaer L, Thomsen C, Iversen P, Henriksen O. In vivo estimation of relaxation processes in benign hyperplasia and carcinoma of the prostate gland by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 1987;5(1):23-30.
99. Crooks LE, Hylton NM, Ortendahl DA, Posin JP, Kaufman L. The value of relaxation times and density measurements in clinical MRI. *Invest Radiol*. 1987 Feb;22(2):158-69.
100. Bockisch A, Jager N, Biersack HJ, Vahlensieck W, Hunermann B, Schmitz HG, et al. Magnetic resonance (MR) imaging of prostatic tumours, a comparison with X-ray CT and transrectal sonography (TRS). *Eur J Radiol*. 1988 Feb;8(1):54-9.
101. Houston ST, Jones LW, Waluch V. Nuclear magnetic resonance imaging in detecting and staging prostatic cancer. *Urology*. 1988 Feb;31(2):171-5.
102. Biondetti PR, Lee JK, Ling D, Catalona WJ. Clinical stage B prostate carcinoma: staging with MR imaging. *Radiology*. 1987 Feb;162(2):325-9.
103. Hricak H, Doms GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. *Radiology*. 1987;162(2):331-6.
104. Carrol CL, Sommer FG, McNeal JE, Stamey TA. The abnormal prostate: MR imaging at 1.5 T with histopathologic correlation. *Radiology*. 1987 May;163(2):521-5.
105. Weiner MW, Hetherington H, Hubesch B, Karczmar G, Massie B, Maudsley A, et al. Clinical magnetic resonance spectroscopy of brain, heart, liver, kidney, and cancer. A quantitative approach. *NMR Biomed*. 1989 Dec;2(5-6):290-7.
106. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm<sup>3</sup>) spatial resolution. *Radiology*. 1996 Mar;198(3):795-805.

107. Heerschap A, Jager GJ, van der Graaf M, Barentsz JO, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, et al. In vivo proton MR spectroscopy reveals altered metabolite content in malignant prostate tissue. *Anticancer Res.* 1997 May-Jun;17(3A):1455-60.
108. Gevenois PA, Sintzoff SA, Jr., Stallenberg B, Salmon I, Simon J, Van Regemorter G, et al. Gadolinium-DOTA enhanced MR imaging of prostatic lesions. Preliminary results on 14 cases. *J Belge Radiol.* 1992 Feb;75(1):5-10.
109. Mirowitz SA, Brown JJ, Heiken JP. Evaluation of the prostate and prostatic carcinoma with gadolinium-enhanced endorectal coil MR imaging. *Radiology.* 1993 Jan;186(1):153-7.
110. Huch Boni RA, Boner JA, Lutolf UM, Trinkler F, Pestalozzi DM, Krestin GP. Contrast-enhanced endorectal coil MRI in local staging of prostate carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1995 Mar-Apr;19(2):232-7.
111. Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, Turnbull LW. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med.* 2001 Dec;46(6):1054-8.
112. Hricak H, Doms GC, McNeal JE, Mark AS, Marotti M, Avallone A, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Jan;148(1):51-8.
113. Phillips ME, Kressel HY, Spritzer CE, Arger PH, Wein AJ, Axel L, et al. Normal prostate and adjacent structures: MR imaging at 1.5 T. *Radiology.* 1987 Aug;164(2):381-5.
114. Hruban RH, Zerhouni EA, Dagher AP, Pessar ML, Hutchins GM. Morphologic basis of MR imaging of benign prostatic hyperplasia. *J Comput Assist Tomogr.* 1987 Nov-Dec;11(6):1035-41.
115. Allen KS, Kressel HY, Arger PH, Pollack HM. Age-related changes of the prostate: evaluation by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Jan;152(1):77-81.
116. Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, Marechal JM, Gelet A, Bissery A, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol.* 2009 Mar;19(3):770-8.
117. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2(1):35-49.
118. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol.* 1978 Jan;15(4):340-5.
119. Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. *J Urol.* 2003;170:S69-S75.

120. Janus C, Lippert M. Benign prostatic hyperplasia: appearance on magnetic resonance imaging. *Urology*. 1992 Dec;40(6):539-41.
121. Fine SW, Al-Ahmadie HA, Gopalan A, Tickoo SK, Scardino PT, Reuter VE. Anatomy of the anterior prostate and extraprostatic space: a contemporary surgical pathology analysis. *Adv Anat Pathol*. 2007 Nov;14(6):401-7.
122. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989 Jan;13(1):21-7.
123. Brassell SA, Krueger WR, Choi JH, Taylor JA, 3rd. Correlation of endorectal coil magnetic resonance imaging of the prostate with pathologic stage. *World J Urol*. 2004 Oct;22(4):289-92.
124. Chandra RV, Heinze S, Dowling R, Shadbolt C, Costello A, Pedersen J. Endorectal magnetic resonance imaging staging of prostate cancer. *ANZ J Surg*. 2007 Oct;77(10):860-5.
125. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. Critical analysis of the ability of the endorectal coil magnetic resonance imaging scan to predict pathologic stage, margin status, and postoperative prostate-specific antigen failure in patients with clinically organ-confined prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1996 Jun;14(6):1770-7.
126. Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES, Gomella LG, Chernesky CE, Mitchell DG. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology*. 1994 Nov;193(2):333-9.
127. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology*. 1997 Mar;202(3):697-702.
128. Zhou M, Patel A, Rubin MA. Prevalence and location of peripheral nerve found on prostate needle biopsy. *Am J Clin Pathol*. 2001 Jan;115(1):39-43.
129. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):179-92.

130. Tempany CM, Rahmouni AD, Epstein JI, Walsh PC, Zerhouni EA. Invasion of the neurovascular bundle by prostate cancer: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1991 Oct;181(1):107-12.
131. Aboul-Azm TE. Anatomy of the human seminal vesicles and ejaculatory ducts. *Arch Androl*. 1979 Dec;3(4):287-92.
132. Kim B, Kawashima A, Ryu JA, Takahashi N, Hartman RP, King BF, Jr. Imaging of the seminal vesicle and vas deferens. *Radiographics*. 2009 Jul-Aug;29(4):1105-21.
133. King BF, Hattery RR, Lieber MM, Williamson B, Jr., Hartman GW, Berquist TH. Seminal vesicle imaging. *Radiographics*. 1989 Jul;9(4):653-76.
134. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009 Dec 14;169(22):2078-86.
135. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. *Radiographics*. 2007 Jan-Feb;27(1):63-75; discussion -7.
136. Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol*. 2008 Jan;18(1):71-7.
137. Bonekamp D, Macura KJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. *Top Magn Reson Imaging*. 2008 Dec;19(6):273-84.
138. Kim CK, Park BK, Kim B. Diffusion-weighted MRI at 3 T for the evaluation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Jun;194(6):1461-9.
139. Lovett K, Rifkin MD, McCue PA, Choi H. MR imaging characteristics of noncancerous lesions of the prostate. *J Magn Reson Imaging*. 1992 Jan-Feb;2(1):35-9.
140. Casciani E, Polettini E, Bertini L, Masselli G, Emiliozzi P, Amini M, et al. Contribution of the MR spectroscopic imaging in the diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone. *Abdom Imaging*. 2007 Feb 10.
141. Mueller-Lisse UG, Vigneron DB, Hricak H, Swanson MG, Carroll PR, Bessette A, et al. Localized prostate cancer: effect of hormone deprivation therapy measured by using combined three-dimensional 1H MR spectroscopy and MR imaging: clinicopathologic case-controlled study. *Radiology*. 2001 Nov;221(2):380-90.

142. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology*. 1999 Nov;213(2):473-80.
143. Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, et al. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. *Radiology*. 2007 Sep;244(3):797-806.
144. Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, Coakley FV, Lu Y, Wefer J, et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):400-4.
145. Cirillo S, Petracchini M, Della Monica P, Gallo T, Tartaglia V, Vestita E, et al. Value of endorectal MRI and MRS in patients with elevated prostate-specific antigen levels and previous negative biopsies to localize peripheral zone tumours. *Clin Radiol*. 2008 Aug;63(8):871-9.
146. Outwater E, Schiebler ML, Tomaszewski JE, Schnall MD, Kressel HY. Mucinous carcinomas involving the prostate: atypical findings at MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1992 Sep-Oct;2(5):597-600.
147. Schiebler ML, Schnall MD, Outwater E. MR imaging of mucinous adenocarcinoma of the prostate. *J Comput Assist Tomogr*. 1992 May-Jun;16(3):493-4.
148. Westphalen AC, Coakley FV, Kurhanewicz J, Galen R, Whang ZJ, Simko JP. Mucinous Adenocarcinoma of the Prostate: MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging Features. *AJR*. 2009;in press.
149. Quint LE, Van Erp JS, Bland PH, Del Buono EA, Mandell SH, Grossman HB, et al. Prostate cancer: correlation of MR images with tissue optical density at pathologic examination. *Radiology*. 1991 Jun;179(3):837-42.
150. Chen M, Hricak H, Kalbhen CL, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Weiss JM, et al. Hormonal ablation of prostatic cancer: effects on prostate morphology, tumor detection, and staging by endorectal coil MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1996 May 1, 1996;166(5):1157-63.
151. Chan TW, Kressel HY. Prostate and seminal vesicles after irradiation: MR appearance. *J Magn Reson Imaging*. 1991 Sep-Oct;1(5):503-11.

152. White S, Hricak H, Forstner R, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Zaloudek CJ, et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology*. 1995 May;195(2):385-90.
153. Namimoto T, Morishita S, Saitoh R, Kudoh J, Yamashita Y, Takahashi M. The value of dynamic MR imaging for hypointensity lesions of the peripheral zone of the prostate. *Comput Med Imaging Graph*. 1998;22(3):239-45.
154. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2158-63.
155. Cornud F, Hamida K, Flam T, Helenon O, Chretien Y, Thiounn N, et al. Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Oct;175(4):1161-8.
156. Westphalen AC, Coakley FV, Qayyum A, Swanson M, Simko JP, Lu Y, et al. Peripheral zone prostate cancer: accuracy of different interpretative approaches with MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2008 Jan;246(1):177-84.
157. Umbehr M, Bachmann LM, Held U, Kessler TM, Sulser T, Weishaupt D, et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2009 Mar;55(3):575-90.
158. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2009 Nov;74(5):1094-9.
159. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, Oda S, Suzuki Y, Morishita S, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol*. Jul 18.
160. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):122-33.
161. Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the



precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate*. 2005 Feb 1;62(2):140-7.

162. Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, Yoshida K, Suganuma N, Sugimura K. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Mar;31(3):625-31.

163. Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis--correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Jul;24(1):108-13.

164. Kozlowski P, Chang SD, Meng R, Madler B, Bell R, Jones EC, et al. Combined prostate diffusion tensor imaging and dynamic contrast enhanced MRI at 3T--quantitative correlation with biopsy. *Magn Reson Imaging*. 2010 Jun;28(5):621-8.

165. Shimizu T, Nishie A, Ro T, Tajima T, Yamaguchi A, Kono S, et al. Prostate cancer detection: the value of performing an MRI before a biopsy. *Acta Radiol*. 2009 Nov;50(9):1080-8.

166. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Jan;25(1):146-52.

167. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, Evans A, Toi A, Finelli A, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int*. May;105(9):1231-6.

168. Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int*. 2009 Mar;103(6):730-3.

169. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York ; London: Springer; 2010.

170. Mearini L, Rosi P, Zucchi A, Mearini E, Vivacqua C, Salomone U, et al. Staging of prostatic carcinoma: TRUS prospective study versus endocoil MRI. *Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Società italiana di ecografia urologica e nefrologica/Associazione ricerche in urologia*. 2002;74(4):309.

171. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU international*. 2001;87(1):66-9.
172. Jung A, Coakley F, Shinohara K, Carroll PR, Kurhanewicz J, Cowan JE, et al. Local staging of prostate cancer: Comparative accuracy of contemporary endorectal MR imaging and transrectal ultrasound. 111th Annual Meeting of the American Roentgen Ray Society; May 1st - 6th, 2011; Chicago2011.
173. Ekici S, Ozen H, Agildere M, Ergen A, Ozkardes H, Ayhan A, et al. A comparison of transrectal ultrasonography and endorectal magnetic resonance imaging in the local staging of prostatic carcinoma. *BJU Int*. 1999 May;83(7):796-800.
174. Rifkin M, Zerhouni E, Gatsonis C, Quint L, Paushter D, Epstein J, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(10):621.
175. Presti Jr JC, Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *American Journal of Roentgenology*. 1996;166(1):103.
176. Bates TS, Da Gillatt PMC, Speakman M. A comparison of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the local staging of prostate cancer with histopathological correlation. *British journal of urology*. 1997;79(6):927-32.
177. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2000 Apr;55(4):572-7.
178. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2000 Sep;164::759-63.
179. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998 May 20;90(10):766-71.
180. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate

cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 17;98(10):715-7.

181. Fuchsjager MH, Shukla-Dave A, Hricak H, Wang L, Touijer K, Donohue JF, et al. Magnetic resonance imaging in the prediction of biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2009 Aug;104(3):315-20.

182. Sanghani MV, Schultz D, Tempany CM, Titelbaum D, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Quantifying the change in endorectal magnetic resonance imaging-defined tumor volume during neoadjuvant androgen suppression therapy in patients with prostate cancer. *Urology.* 2003 Sep;62(3):487-91.

183. D'Amico AV, Halabi S, Tempany C, Titelbaum D, Philips GK, Loffredo M, et al. Tumor volume changes on 1.5 tesla endorectal MRI during neoadjuvant androgen suppression therapy for higher-risk prostate cancer and recurrence in men treated using radiation therapy results of the phase II CALGB 9682 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 May 1;71(1):9-15.

## 2. Artigo original<sup>1</sup>

---

### 2.1. Introdução

Atualmente, cerca de 30% dos pacientes escolhem a radioterapia por feixe externo como modo principal de tratamento para o câncer da próstata (1-3). No entanto, apesar de nossos melhores esforços para selecionar a terapia adequada, até 50% desses pacientes, dependendo de fatores de risco, desenvolverão falha bioquímica dentro de cinco anos, mostrando são necessárias que melhorias (1-3). As opções de tratamento para o câncer da próstata são numerosas e a previsão precisa do resultado para o paciente é um guia cada vez mais importante para o tratamento adequado da doença. Homens em quem há maior probabilidade de falha de protocolos de tratamento de rotina podem receber terapias personalizadas. Por outro lado, os homens em quem o tratamento provavelmente não falhará terão mais confiança para prosseguir com as terapias prescritas.

O desenvolvimento de nomogramas e classificações de risco representa um avanço nos esforços de previsão. Esses gráficos ou diagramas são construídos com base em um modelo estatístico projetado para prever o resultado de pacientes individuais e para ajudar pacientes e médicos na tomada de decisão, particularmente, sobre quais tratamentos são mais desejáveis. Os nomogramas e as classificações de risco combinam vários fatores de risco conhecidos, geralmente variáveis clínicas pré-tratamento, como nível de antígeno prostático específico (PSA), estágio clínico e escore de Gleason da biópsia, a fim de determinar o risco de recorrência após o tratamento ou prever o estágio histopatológico do câncer (4). O nomograma de Kattan para a terapia de radiação (5,6) é método amplamente utilizado e aceito. Ele usa uma combinação de cinco variáveis que são inseridas na equação – nível de PSA de linha de base, estágio clínico, escore de Gleason, dose de radiação e uso de terapia de privação de andrógeno – e se destina a calcular a probabilidade de não progressão após a terapia de radiação por feixe externo. A progressão se refere à falha bio-

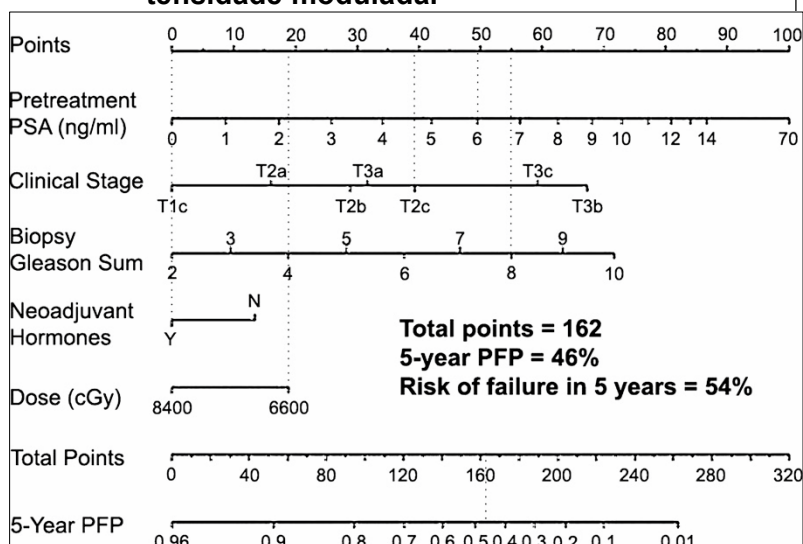
---

<sup>1</sup> Westphalen, Antonio C.; Koff, Walter J.; Coakley, Fergus V.; Muglia, Valdair F.; Neuhaus, John M.; Marcus, Ralph T.; Kurhanewicz, John and Smith-Bindman, Rebecca. "Prostate Cancer: Prediction of Biochemical Failure after External-Beam Radiation Therapy—Kattan Nomogram and Endorectal MR Imaging Estimation of Tumor Volume". **Radiology** 2010 256:2 485-492. (Tradução deste autor).

Valor preditivo da incorporação da estimativa de volume e extensão do câncer de próstata na ressonância magnética ao nomograma de Kattan para radioterapia externa.

química (aumento do nível de PSA após um nadir ser atingido). A probabilidade de falha bioquímica é, pelo menos em parte, dependente da presença de micrometástase no momento da terapia local, e, embora a duração adequada do tratamento ainda seja questão de debate, estudos anteriores demonstram que a combinação da terapia de privação de andrógeno com tratamento local conduz a menores taxas de falha do tratamento (7, 8). O nomograma de Kattan pode, portanto, ser visto como ferramenta que estima a probabilidade de doença metastática microscópica subjacente antes da terapia. A versão mais recente do nomograma foi construída com base no resultado pós-tratamento de mais de 2.000 pacientes do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, NY) (6). A entrada para cada uma das variáveis que fazem parte do nomograma está associada a determinado número de pontos, e o número total de pontos está associado a determinada probabilidade de não progressão (Figura 8). O risco de falha é o complemento da probabilidade de não progressão.

**Figura 8: Nomograma de Kattan para prever a ausência de falha de PSA, definida como o nadir mais 2 ng/mL (2 mg/L), depois de radioterapia conformacional e de radioterapia com intensidade modulada.**



Nesse exemplo, um paciente hipotético que apresente PSA pré-tratamento de 6 ng/mL (6 mg/L) (49 pontos), estágio clínico T2c (39 pontos) e escore de Gleason 8 (55 pontos) e que seja submetido a terapia neoadjuvante (0 pontos) seguida por radiação de baixa dose (19 pontos) teria chance de 46% de não ter falha de PSA em cinco anos ou, por outro lado, chance de 54% de que seu tratamento falhasse (total

de pontos: 162). Para converter o nível de PSA em nanogramas por mililitro para microgramas por litro, multiplique por 1,0. N = não, PFP = probabilidade de não progressão, Y = sim. (Reimpresso e adaptado, com permissão, da referência 6.)

Infelizmente, apesar de incorporarem variáveis que se mostraram bons preditores de resultado do tratamento, esses nomogramas tiveram sucesso limitado (4). Em parte, isso é resultado de limitações inerentes das variáveis incorporadas nesses modelos. O escore de Gleason, por exemplo, é baseado nos resultados de biópsia, mas a biópsia tem problemas conhecidos. Com a biópsia, apenas pequena fração da glândula é tomada como amostra e mesmo protocolos de biópsia extensos não constata até 30% dos cânceres (9-11), especialmente aqueles localizados no ápice e nas partes anteriores da próstata (12), muitos dos quais representam grandes cânceres de alto grau. Da mesma forma, e também em função de erros de amostragem, o escore de Gleason de tumores pode ser subestimado (13, 14).

Além disso, o nível de PSA pré-tratamento pode refletir, pelo menos em certa medida, a presença de hiperplasia prostática benigna (15). A generalização de determinado nomograma também é limitada por variações na prática clínica e por diferenças sutis no planejamento e na execução da radioterapia.

Ademais, as variáveis que fazem parte dessas ferramentas de previsão (16, 17) fornecem informações anatômicas limitadas e nenhuma informação metabólica. Tais dados podem melhorar a previsibilidade dos resultados e oferecer informações adicionais para permitir o desenvolvimento de protocolos de tratamento individualizados. A ressonância magnética (RM) endorretal surgiu como método preciso de avaliação da agressividade e da extensão do câncer de próstata (18-26). Publicações anteriores demonstram que imagens de ressonância magnética ou descobertas de imagem espectroscópica por RM são fatores de previsão do resultado da radioterapia, particularmente em grupos de risco intermediário e alto (27-31). Wang *et al.* (32, 33) demonstraram que a adição de imagens de ressonância magnética endorretal e de imagens de ressonância magnética espectroscópica a resultados de estadiamento de nomogramas agrega valor à previsão de câncer de próstata confinado ao órgão em pacientes antes da prostatectomia radical. A extensão da doença afeta o planejamento do tratamento. Uma vez que muitos pacientes que escolhem a terapia de radiação em vez da prostatectomia radical têm doença com volume e agressivi-

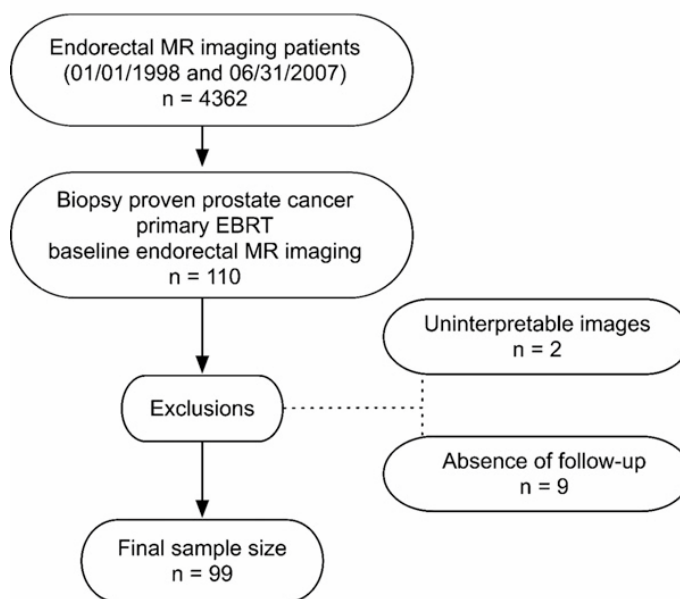
dade maiores, o exame dessa população é particularmente adequado para os esforços para melhorar nomogramas de estadiamento.

Assim, nosso objetivo é determinar se resultados de exames de RM e de imagens espectroscópicas por RM podem melhorar as previsões feitas com o nomograma de Kattan para a radioterapia.

## 2.2. Métodos

### 2.2.1. Sujeitos

**Figura 9: Fluxograma de escolha dos pacientes. EBRT = radioterapia por feixe externo.**



O Comitê de Pesquisa com Seres Humanos da Universidade da Califórnia, em São Francisco, aprovou este estudo de coorte retrospectivo em conformidade com a Lei de Portabilidade e Responsabilidade de Seguro de Saúde dos Estados Unidos. Pesquisamos todos os sistemas de informação de hospitais para identificar pacientes que se submeteram a RM endorretal e espectroscopia por RM antes da radioterapia por feixe externo para câncer de próstata entre janeiro de 1998 e junho de 2007. Cento e dez pacientes foram identificados, dos quais nove foram excluídos devido à falta de acompanhamento e dois foram excluídos porque as imagens não

eram interpretáveis em função de artefatos de um *stent* endovascular e de uma prótese de quadril. O grupo final era composto por 99 homens (Figura 9).

### 2.2.2. Nomograma de Kattan

O nomograma de Kattan calcula a probabilidade de sobrevivência do paciente livre de progressão após radioterapia por feixe externo para câncer de próstata. As entradas do nomograma são nível sérico de PSA, estágio clínico baseado em descobertas de exame retal digital, soma das pontuações de Gleason, uso de terapia neoadjuvante de privação de andrógeno e dose de radiação (Figura 8) (5, 6). Foram obtidos os coeficientes do nomograma de Kattan (6), o que permitiu calcular os preditores lineares com o uso das variáveis de entrada de nossa amostra. Assim, foi possível calcular a probabilidade de falha com base no nomograma original.

### 2.2.3. Técnica de imagem

Estudos por RM foram realizados com uma unidade de imagens de RM de corpo inteiro de 1,5 T (Signa, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis). Noventa e cinco pacientes foram examinados usando a bobina de corpo para excitação e uma bobina *phased-array* (GE Medical Systems) em combinação com uma bobina endorretal expansível coberta com um balão comercialmente disponível (Medrad, Pittsburgh, PA) para a recepção do sinal. O balão foi inflado com ar ( $n = 76$ ) ou hidrocarboneto perfluorado (3M, St Paul, Minnesota) ( $n = 23$ ). As imagens de quatro pacientes foram capturadas usando a mesma técnica, mas com uma bobina de rígida (US Instruments, Aurora, Ohio). As imagens de RM incluíram a obtenção de imagens spin-eco rápido, ponderadas em T2, axiais e coronais em alta resolução espacial de corte fino da próstata e das vesículas seminais com os seguintes parâmetros: tempo de repetição msec/eco tempo em msec (efetivo), 4876-6550/90-105; eco comprimento do trem de eco, 16; espessura de corte, 3 mm; lacuna de intersecção, 0 mm; campo de visão, 14-17 cm; matriz, 256 X 192 e número de sinais adquiridos, três. A codificação da frequência anteroposterior foi usada para evitar obscurecimento da próstata pelo artefato de movimento da bobina endorretal.

Após a revisão das imagens axiais ponderadas em T2, um volume de tecido da próstata foi selecionado sob a supervisão de um dos autores (JK, com vinte anos



de experiência) para maximizar a cobertura da glândula sem incluir o reto adjacente e gordura periprostática. Dados espectroscópicos tridimensionais foram obtidos pelo uso de uma sequência espectroscópica *double spin-echo point-resolved* com supressão de água e lipídios, que utiliza pulsos espectroespaciais para os dois pulsos de excitação de 180°, otimizada para a detecção quantitativa de colina, creatina e citrato. Os pulsos espectroespaciais permitiram tanto a seleção de volume acentuado quanto a seleção de frequência para reduzir a ressonância da água e suprimir a ressonância de lipídeos. A influência do desvio químico sobre a localização aparente do volume selecionado foi também reduzida pela maior largura de banda espectral dos pulsos espectroespaciais (34, 35). Os pulsos de saturação do voxel exterior também foram utilizados para dar maior precisão à seleção de volume e para adequar o volume selecionado ao formato da próstata, a fim de eliminar artefatos de suscetibilidade da gordura periprostática e do ar retal (36). Os conjuntos de dados foram obtidos como matrizes espectrais codificadas por fase de 16 X 8 X 8, com os seguintes parâmetros: 1000/130 e tempo de obtenção de 17 minutos.

Os dados de imagens espectroscópicas tridimensionais por RM foram processados *off-line* em uma estação de trabalho (UltraSparc; Sun Micro-systems, Mountain View, Califórnia), com uso de um *software* anteriormente desenvolvido especificamente para estudos de imagens espectroscópicas tridimensionais por RM. Todos os dados espectrais foram apodizados com uma função Lorentziana de 2-Hz e foram transformados de Fourier no domínio do tempo e em três domínios espaciais com fase, linha de base e correções de frequência. Valores de área de pico integrados para colina, creatina e citrato e as razões de área de pico de colina para colina e de colina mais creatina para citrato foram automaticamente calculados para cada voxel. Dados de imagens espectroscópicas por RM, incluindo espectros e razões metabólicas associadas, foram sobrepostos às imagens transversais correspondentes ponderadas em T2.

#### 2.2.4. Interpretação das imagens

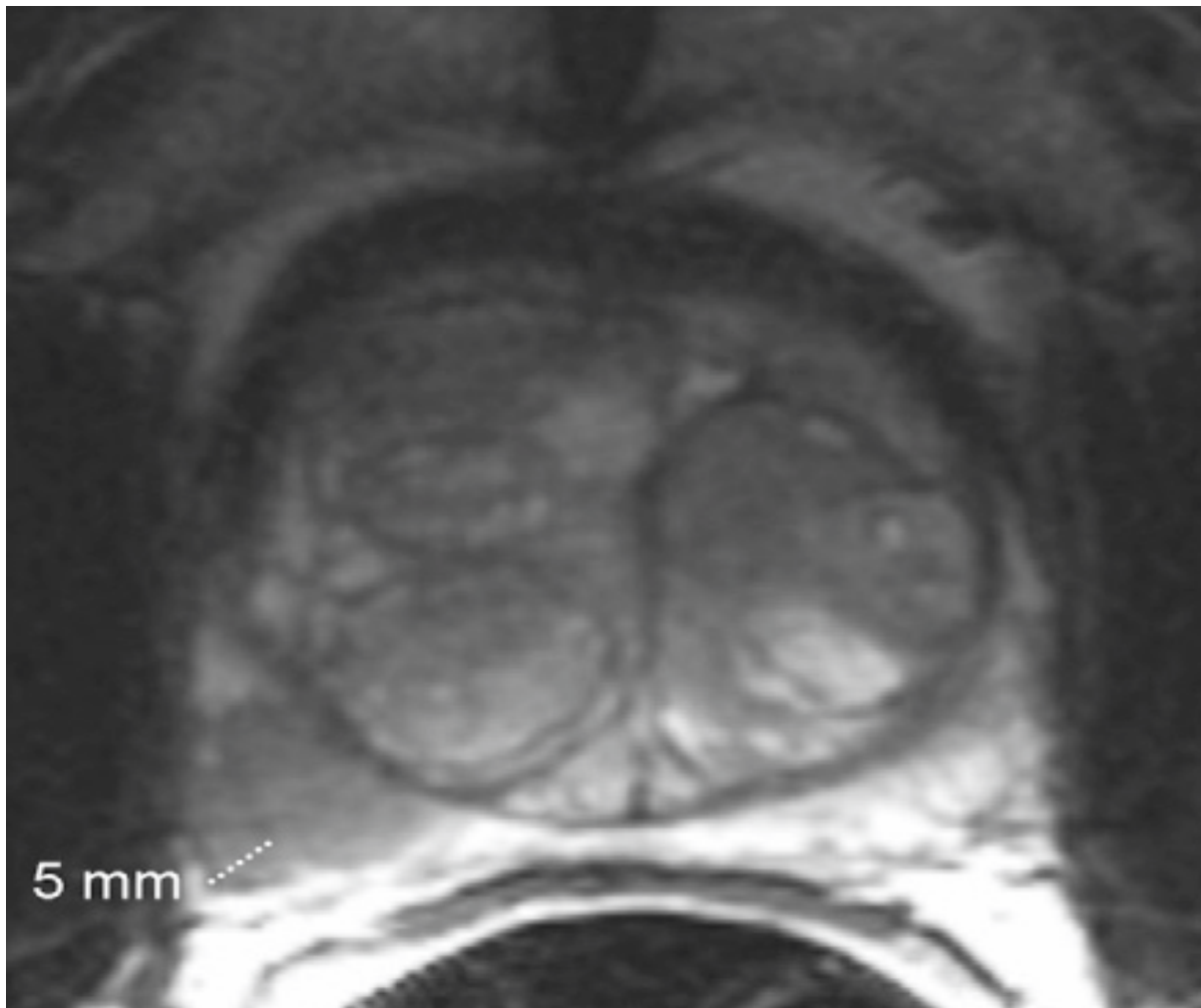
Dois radiologistas (F.V.C. e V.F.M, com quatorze e sete anos de experiência, respectivamente) analisaram de forma independente todas as imagens em uma estação de trabalho de arquivamento de imagens e sistema de comunicação (Impax;

Agfa, Mortsel, Bélgica). Os leitores sabiam que os pacientes tinham câncer de próstata comprovado por biópsia e, posteriormente, haviam sido tratados com terapia de radiação, mas não tinham conhecimento de quaisquer outras descobertas clínicas e histopatológicas, incluindo a evolução dos pacientes.

Os critérios de imagem para análise listados abaixo foram selecionados com base em resultados da literatura anterior que demonstraram que as variáveis propostas estão associadas ao volume do tumor, à extensão do tumor e à falha do tratamento (27, 30, 37, 38).

Imagens de ressonância magnética – o número de sextantes com tumor visível em imagens de RM foi contado. Uma sextante foi considerada positiva se um nódulo de massa focal ou foco subcapsular em crescente de intensidade de sinal T2 baixa foi identificado.

**Figura 10: Câncer de próstata de estágio clínico T2a, escore de Gleason 4+3 e hiperplasia prostática benigna em um homem de 65 anos de idade. Imagem de RM axial ponderada em T2 (5000/96) mostra 5 mm de extensão extracapsular na parte posterior direita da zona média da próstata.**



A extensão extracapsular foi considerada presente se o tumor estava adjacente à cápsula prostática e apresentava margem irregular com o tecido periprostático adjacente ou se havia extensão clara do tumor fora dos limites da cápsula prostática. Quando observada, a extensão extracapsular foi quantificada por meio de medição (em milímetros) do maior diâmetro radial (linear) do tumor extraprostático, definido como a distância perpendicular do tumor além do local esperado da margem capsular exterior (Figura 10).

Foi observada a presença ou ausência de invasão da vesícula seminal. A invasão da vesícula seminal foi considerada presente se um tumor de baixa intensidade de sinal em imagens ponderadas em T2 foi observado, indicando aumento ou

perda da arquitetura normal da vesícula seminal, independentemente do lado ou do número de vesículas seminais envolvidas.

Imagem espectroscópica por RM – Foi contado o número de sextantes que apresentavam voxels malignos em imagens espectroscópicas por RM. O metabolismo maligno inequívoco foi definido como elevação do pico de colina ou redução do pico de citrato, levando a um espectro no qual o pico de colina é claramente maior do que o pico de citrato. Esse padrão mostrou-se fortemente associado à malignidade (38).

Um terceiro leitor (A.C.W, com seis anos de experiência) adjudicou independentemente todas as divergências e os dados adjudicados foram utilizados para a análise.

### 2.2.5. Diagnóstico, tratamento do paciente e resultado

Um dos autores realizou uma revisão completa de prontuários para determinar os detalhes de diagnóstico dos pacientes, tratamento e resultado. Os seguintes dados foram extraídos: idade, nível de PSA pré-tratamento, estágio clínico, escore de Gleason, data do tratamento de radiação, dose do tratamento, uso de terapia hormonal, nadir do nível de PSA, data da falha bioquímica (se for o caso), nível de PSA no momento da falha bioquímica e data do último nível de PSA do paciente. A falha bioquímica foi definida como aumento no nível de PSA sérico de 2 ng/mL (2 ig/L) ou mais acima do nível de PSA do nadir (39,40).

### 2.2.6. Análise estatística

Estatísticas descritivas de média (e medidas de dispersão) foram usadas para resumir a coorte do paciente com relação a variáveis clínicas, de imagem e de resultado.

Modelos de Cox de risco proporcional para vários preditores foram usados para determinar as probabilidades de falha do tratamento (falha bioquímica) em cinco anos. A unidade de análise do estudo foi o paciente individual. O ponto de partida para o tempo até a falha bioquímica foi a data de término do tratamento. Para indiví-

duos que não desenvolveram falha bioquímica durante o estudo, limitamos o tempo de acompanhamento à data da última avaliação do nível de PSA sérico. Primeiro, ajustamos um modelo com uso apenas da previsão linear de Kattan e calculamos a probabilidade prevista de falha de tratamento. O preditor linear é um valor ponderado único que combina as informações de todas as variáveis de previsão em um modelo, em que o peso de cada valor é sua associação ao resultado. Em seguida, construímos um novo modelo no qual, além dos dados de Kattan, adicionamos variáveis de imagens de RM (número de sextantes com tumor visível nas imagens de RM, extensão extracapsular em milímetros, presença ou ausência de invasão da vesícula seminal e número de sextantes que demonstravam voxels malignos em imagens espectroscópicas por RM) para determinar o valor incremental das imagens para o prognóstico para além dos indicadores de risco clínicos estabelecidos. Todos os parâmetros de imagem foram determinados a priori. Os modelos que incluíam variáveis de imagem foram ajustados com uso das leituras adjudicadas. O desempenho de discriminação de todos os modelos foi determinado com uso de análises de curva das características operacionais do receptor (ROC). Comparamos as áreas na curva de ROC usando o algoritmo sugerido por DeLong *et al.* (41).

A amostra continha dados completos de covariáveis em 57% dos indivíduos (N = 56). A dose de radiação foi a variável com a maioria dos valores faltantes (n = 25); no entanto, também foi a variável com menor variação no conjunto de dados completo. Sob a hipótese de que os dados que faltavam fossem aleatórios (42), utilizamos várias imputações para tratar dos valores ausentes. Usamos a Imputação por Equações Encadeadas em *software* estatístico (Stata; StataCorp, College Station, Texas) para realizar as 20 imputações (43). Modelos de Cox foram ajustados usando o módulo de multiplicação dos imputados para conjuntos de dados imputados do *software* (44).

Os cálculos estatísticos foram realizados usando um *software* estatístico (Stata, versão 11; StataCorp). Um nível de 5% foi usado para significância estatística.

Usamos a reclassificação de risco líquido (45) para avaliar o valor de previsão acrescentado pelas informações de imagens além dos preditores do nomograma de Kattan. Com esse método, as probabilidades de falha do tratamento derivadas do nomograma de Kattan são comparadas àquelas obtidas após combiná-lo com resul-

tados de ressonância magnética. Mais especificamente, calcula a proporção de homens reclassificados corretamente (pacientes que desenvolveram falha bioquímica transferidos para uma categoria de maior risco e pacientes que não desenvolveram falha bioquímica reclassificados em uma categoria de menor risco) e a de pacientes reclassificados incorretamente depois de acrescentar imagens de RM. Para evitar os desafios de predeterminar uma mudança mínima no risco que possa ser considerada diferença clinicamente significativa, optou-se por resumir a reclassificação líquida para vários pontos de corte. Esse fator permitirá que pacientes e médicos optem por diferentes pontos de corte com base em tolerâncias de risco e percepções individuais sobre os possíveis resultados de vários tratamentos.

## **2.3. Resultados**

### **2.3.1. Amostra do estudo**

A Tabela 2 apresenta estatísticas descritivas da amostra do estudo. A idade média de nossa amostra foi de 68,0 anos (IQR, 59,5-72,7). Os pacientes tinham uma média de nível de PSA sérico pré-tratamento de 8,1 ng/mL (8,1 ig/L) (IQR, 5,7-14) e uma pontuação de Gleason média de 7 (IQR, 6-7). O maior percentual de pacientes foi de 38,2% para aqueles em estágio clínico T1c, seguido por 28,9% para aqueles em estágio T2a. As porcentagens de pacientes nos estágios T2b, T2c, T3a e T3b eram todas menores.

**Tabela 2: Distribuição de idade e variáveis que são entradas do nomograma de Kattan na população do estudo e no conjunto de dados imputado.**

Dados clínicos	Conjunto de dados completo		Conjunto de dados imputado (n = 1980)
	Estimativas	Número de pacientes	
Idade*	68,0 (59,5–72,7)	99	68,0
PSA pré-tratamento (ng/mL) <sup>†</sup>	8,1 (5,7–14)	97	8,1
Estágio clínico <sup>‡</sup>			
T1c	38	29	38,0
T2a	29	22	28,7
T2b	8	6	7,6
T2c	5	4	5,5
T3a	16	12	16,4
T3b	4	3	3,8
Pontuação de Gleason*	7 (6-7)	99	7
Escore de Gleason <sup>§</sup>			
2+3	3	3	...
3+2	2	2	...
3+3	43	41	...
3+4	28	27	...
4+3	14	13	...
4+4	7	7	...
4+5	2	2	...
Dose de radiação (Gy)*	74 (72-76)	74	74
Terapia de privação de andrógeno <sup>‡</sup>	51,1	45	51,1

\* Os dados são médias, e os números entre parênteses são intervalos interquartis (IQRs), exceto quando especificado de outra forma.

† Os dados são médias, e os números entre parênteses são IQRs, exceto quando especificado de outra forma. Para converter os níveis de PSA para unidades do Sistema Internacional em microgramas por litro, multiplique por 1,0.

‡ Os dados são porcentagens, exceto quando especificado de outra forma.

§ Os dados são porcentagens, exceto quando especificado de outra forma. As porcentagens foram arredondadas. Apenas a pontuação de Gleason foi imputada, pois o nomograma de Kattan usa a pontuação de Gleason em vez dos escores de Gleason como uma variável de entrada. Os escores de Gleason são fornecidos apenas para descrever a população do estudo.

### 2.3.2. Tratamento do paciente e resultado

O tempo médio entre (a) diagnóstico e ressonância magnética e (b) ressonância magnética e início da radioterapia foi de 58 dias (IQR, 22-130) e 161 dias (IQR, 116-213), respectivamente. Todos os pacientes foram submetidos a um ciclo completo de radioterapia definitiva por feixe externo após ressonância magnética com uma dose média de 74 Gy (IQR, 72-76). A terapia de privação de andrógeno foi administrada a 45 de 90 pacientes (50%). A duração média do tratamento foi de seis meses (IQR, 4-15). Em nove desses pacientes foi realizado exame de ressonância magnética durante o tratamento. O tempo de acompanhamento médio foi de 59 meses (IQR, 30,7-82,1). Quarenta e nove homens (49%) tiveram pelo menos 60 meses de acompanhamento. Um total de 30 pacientes (30%) desenvolveu falha bioquímica

em nosso estudo e 16 (16%) desenvolveram falha bioquímica nos primeiros 60 meses de acompanhamento. O nível médio de PSA no nadir foi de 0,5 ng/mL (0,5 mg/L) (IQR, 0,16-0,83).

### 2.3.3. Imagens de RM

Os dois leitores iniciais concordaram sobre a presença ou ausência de câncer em imagens de RM e em imagens espectroscópicas por RM em 69% (68 de 99) e 72% (63 de 87) dos casos, respectivamente. Em relação à presença ou ausência de invasão da vesícula seminal e extensão extracapsular, houve acordo em 95% (94 de 99) e 73% (72 de 98) dos casos, respectivamente. Em 66 casos, pelo menos uma variável de imagem precisou de adjudicação.

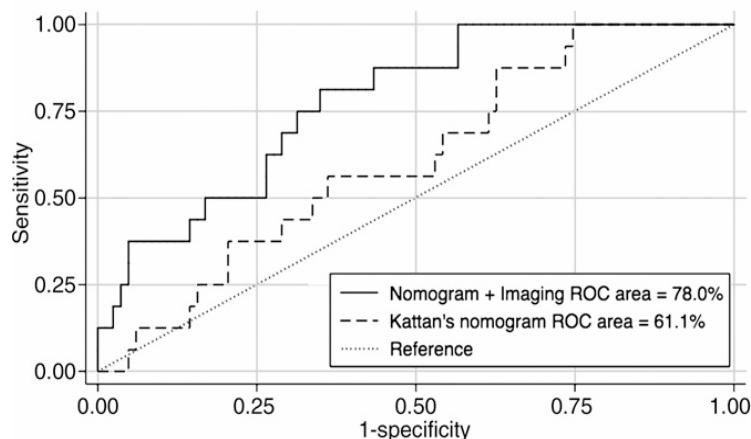
Após a adjudicação, foi identificado tumor em 70 dos 99 pacientes em imagens de RM ponderadas em T2 (71%). Em pacientes com tumor visível, o número médio de sextantes positivas foi dois (IQR, 1-3). 35 dos 99 pacientes (35%) também apresentaram resultados consistentes com a extensão extracapsular, com um diâmetro médio de tumor para além da cápsula de 3,5 mm (desvio padrão [SD] = 2,8). Dez dos 99 pacientes tiveram resultados consistentes com invasão da vesícula seminal (10%). Foi detectado metabolismo maligno em imagens espectroscópicas por RM em 55 dos 99 pacientes (56%) e o número médio de sextantes positivas foi dois (IQR, 2-3).

### 2.3.4. Previsão de resultado

Para o nomograma de Kattan, a área na curva de ROC foi de 61,1% (intervalo de confiança de 95%: 58,1, 64,0) (Figura 11). A probabilidade média de falha prevista para cinco anos para pacientes que desenvolveram e não desenvolveram falha bioquímica foi de 21,7% (DP, 4,3%) e 20,2% (DP, de 5,6%), respectivamente.



**Figura 11: Curvas ROC para previsão de falha bioquímica com uso do nomograma de Kattan e do nomograma combinado com resultados de imagens de RM da próstata, com linha de referência.**



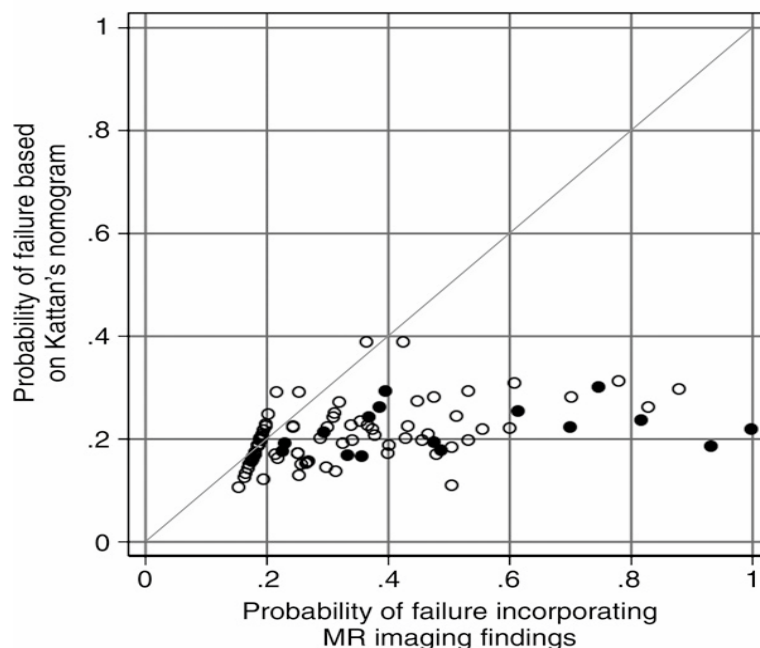
O modelo de Cox de risco proporcional, que incorporou a previsão linear de Kattan e resultados de imagem (número de sextantes com tumor visível nas imagens de RM, extensão extracapsular em milímetros, presença ou ausência de invasão da vesícula seminal, número de sextantes que apresentavam voxels malignos em imagens espectroscópicas por RM), demonstrou que o grau de extensão extracapsular foi um preditor independente de falha bioquímica em cinco anos. A extensão extracapsular foi a única variável que mostrou ser preditor significativo de resposta ao tratamento (risco relativo, 1,24; intervalo de confiança de 95%: 1,04; 1,49;  $P = 0,02$ ).

Para o modelo que incluía resultados de imagens, a área na curva de ROC foi de 78,0% (intervalo de confiança de 95%: 75,7; 80,4) (Figura 11). A probabilidade média de falha prevista para cinco anos para pacientes que desenvolveram e não desenvolveram falha bioquímica foi de 52,4% (DP, 24,8%) e 31,7% (DP, de 16,4%), respectivamente.

A área na curva de ROC baseada no modelo que incorporava resultados de imagem, bem como a previsão linear de Kattan, foi significativamente maior do que a área na curva de ROC baseada no modelo com apenas o nomograma de Kattan ( $P < 0,001$ ).

### 2.3.5.Reclassificação de risco líquido

**Figura 12: Reclassificação de risco líquido das probabilidades previstas de falha do tratamento feita com uso do nomograma de Kattan e do nomograma combinado com resultados de imagens de RM. ● = Pacientes que desenvolveram falha bioquímica, ○ = pacientes que não desenvolveram falha bioquímica.**



De maneira geral, a inclusão de resultados de imagem levou à melhoria líquida na classificação de risco (ou seja, no percentual de reclassificações corretas menos o percentual de reclassificações incorretas) de cerca de 28%, variando do mínimo de aproximadamente 16% ao máximo de 39%, dependendo da alteração de risco considerada significativa para a tomada de decisão. A Tabela 3 resume as reais porcentagens dos pacientes cujo risco aumentou e que desenvolveram ou não falha bioquímica; o risco previsto não diminuiu em nenhum dos pacientes de nossa amostra após a inclusão de dados de imagem. A Figura 12 mostra uma comparação das probabilidades de falha do tratamento determinadas com o uso do nomograma de Kattan sozinho e com o uso do nomograma com a adição de dados de imagem de RM.

**Tabela 3: Reclassificação do risco líquido com base em várias alterações de risco (níveis de tolerância) que se podem considerar significativas para a tomada de decisão.**

<b>Aumento do risco previsto*</b>			
<b>Nível de tolerância (%)</b>	<b>Com falha bioquímica</b>	<b>Sem falha bioquímica</b>	<b>Reclassificação do risco líquido (%)†</b>
10	81	42	39
20	50	23	27
30	44	13	31
40	31	5	26
50	19	2	16

\* Os dados são percentagens de pacientes cujo risco aumentou depois de inclusão de dados de imagens de RM, de acordo com o resultado. As percentagens foram arredondadas.

† A reclassificação do risco líquido foi determinada pela subtração da percentagem de reclassificações incorretas da percentagem de reclassificações corretas. As percentagens foram arredondadas.

## 2.4. Discussão

Imagens de RM e imagens espectroscópicas por RM foram usadas para avaliar pacientes com câncer de próstata e para o planeamento do tratamento. Em alguns estudos, pesquisadores investigaram a utilização dessas técnicas para a previsão dos resultados de pacientes depois da radioterapia (27-29, 31, 46). Os resultados desses estudos sugerem que resultados de exames de imagem podem ser utilizados para prever a resposta ao tratamento. Contribuímos para essas pesquisas pela determinação do valor incremental de adicionar informações de ressonância magnética ao nomograma de Kattan, que está prontamente disponível para os clínicos.

A melhora na capacidade de prever os resultados de pacientes é crucial para permitir que homens com câncer de próstata tomem decisões adequadas e informadas em relação às opções de tratamento. Por exemplo, a terapia de privação de andrógeno é frequentemente recomendada devido à possibilidade de micrometástases no momento do tratamento local. Se o risco de falha bioquímica, que pode ser causada por essas metástases, for determinado como mínimo apenas com radioterapia por feixe externo, pode-se optar por renunciar à terapia hormonal. Por outro lado, se o risco de falha diminui pela adição da terapia de privação de andrógeno à equação, pode-se optar por utilizá-la, apesar de seus efeitos colaterais.

Na amostra de nosso estudo, a incorporação de resultados de imagem ao nomograma de Kattan resultou em melhor previsão de falha do tratamento, com es-

timativa de benefício líquido em 16%-39% dos pacientes. No entanto, a adição de resultados de RM ao nomograma de Kattan levou ao aumento no risco previsto de falha tanto para pacientes que desenvolveram quanto para os que não desenvolveram falha bioquímica. Embora a melhoria da avaliação de risco de pacientes cujo tratamento realmente falha seja desejável, um maior risco previsto de falha de tratamento para homens que tiveram boa resposta à terapia pode ter implicações clínicas importantes. Esses pacientes podem ser submetidos a terapias mais agressivas ou adicionais desnecessárias, com seus custos e morbidades associados. Da mesma forma, resultados de imagem por RM não melhoraram a detecção de pacientes nos quais o tratamento não falhou, outro resultado desejado.

Outros autores investigaram o uso de ressonância magnética para prever a resposta ao tratamento do câncer da próstata. Quatro estudos trataram de prostatectomia radical (29, 47-49) e quatro trataram de radioterapia (27, 28, 30, 31). Estes últimos quatro estudos demonstraram que resultados de imagens de RM, mais especificamente a quantidade de extensão extracapsular, a presença de invasão da vesícula seminal e o volume de anormalidade metabólica na espectroscopia por RM são preditores independentes de falha do tratamento após a radioterapia. No entanto, nenhum deles pode ser usado para quantificar o benefício real em termos do número de pacientes que ganham com essa previsão. Além disso, nesses estudos, modelos multivariados foram ajustados incluindo vários dados clínicos, patológicos e de imagem como variáveis independentes, efetivamente preparando o terreno para a criação de novas ferramentas de previsão. O nomograma de Kattan, no entanto, é bem conhecido e muito utilizado na comunidade. Ao escolher ajustar os modelos com base nas previsões lineares do nomograma original, pudemos determinar o valor potencial de adicionar resultados de imagens de RM a um instrumento validado.

Três dos estudos em que pesquisadores investigaram o uso de imagens na população de homens tratados com prostatectomia radical também descobriram que as conclusões derivadas de imagens por RM melhoraram a previsão de falha do tratamento, principalmente em pacientes com risco intermediário de recorrência com base em variáveis clínicas em quem foram identificadas extensão extracapsular ou invasão da vesícula seminal (29, 48, 49). No estudo de Fuchsjager *et al.* (47), po-

rém, os pesquisadores constataram que os resultados de imagens de RM não fornecem maior valor de prognóstico a nomogramas clínicos padrão.

Curiosamente, o desempenho do nomograma de Kattan em nossa amostra foi pior do que o esperado. No estudo publicado por Zelefsky *et al.* (6), o índice C para o nomograma foi de 0,72, enquanto em nosso estudo a área na curva de ROC foi de apenas 61%. O motivo não está claro, mas uma explicação possível é que nossa população é diferente, representando talvez um intervalo mais restrito do espectro de agressividade da doença em comparação às populações em que o nomograma foi desenvolvido e validado. No entanto, isso provavelmente não teria efeito substancial sobre o valor relativo de adicionar resultados de imagens de RM ao nomograma (isto é, a magnitude da diferença entre as curvas de ROC provavelmente não mudaria substancialmente, pois ambos os modelos incluíram previsões feitas com o nomograma de Kattan).

Em concordância com os dados de estudos anteriores (27, 29, 31), descobrimos que a extensão extracapsular foi preditor independente de falha do tratamento, mas a invasão da vesícula seminal não foi fator de previsão de resposta ao tratamento (28-30). Essa constatação foi surpreendente, pois a invasão da vesícula seminal é amplamente vista como associada a tumores maiores, com pior prognóstico; este estudo é pequeno e pode lhe faltar força para demonstrar a importância dessa variável. Em nossa amostra, a previsão de falha bioquímica relacionada a resultados de imagem foi motivada, sobretudo, pela quantidade de extensão extracapsular, pois este foi o único preditor independente.

Além disso, as imagens de RM podem ter outros papéis importantes no planejamento do tratamento. Davis *et al.* (50), por exemplo, demonstraram que o diâmetro da extensão extracapsular influencia o planejamento do tratamento de radiação, pois a diminuição da dose na periferia do campo pode resultar em tratamento incompleto. Nada disso foi considerado em nosso trabalho e mais pesquisas são necessárias para confirmar essas hipóteses.

Pode-se argumentar que seria preferível mensurar o resultado de mortalidade. No entanto, devido ao longo tempo necessário para mensurar esse resultado, optou-se pela utilização da falha bioquímica. A falha bioquímica é substituto ampla-

mente utilizado e aceito (40), e, embora nem sempre represente recidiva local ou doença metastática, Kwan *et al.* (51) demonstraram que ela estava associada a pior sobrevida, principalmente em pacientes mais jovens com doença de alto risco.

Embora se possa considerar a falta de dados uma fraqueza do estudo, utilizamos técnicas bem conhecidas e validadas para tratar do problema. É importante observar que a imputação seguinte, as medidas de tendência central e de dispersão não se alteraram de forma significativa (Tabela 2); ou seja, os conjuntos de dados completos e imputados são parecidos e o uso da imputação de maneira geral aumentou o poder estatístico.

Nosso estudo teve limitações. Em primeiro lugar, devido a sua natureza retrospectiva, o tempo entre o diagnóstico, a obtenção da imagem, e o início da radioterapia por feixe externo não foi pré-determinado. Devido à variação, é concebível que alguns dos cânceres de próstata possam ter crescido durante esses intervalos. Se isso aconteceu, em nosso estudo podemos ter superestimado o valor das imagens de RM pré-tratamento. Em segundo lugar, da mesma forma, em nove dos 45 pacientes que foram tratados com terapia de privação de andrógeno, as imagens de RM foram obtidas durante o tratamento hormonal. É possível que alguns dos tumores tenham sido menos visíveis nas imagens e que sua extensão ao longo da glândula tenha sido subestimada com imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 e imagens espectroscópicas por RM. Se este fosse o caso, nossos resultados poderiam levar à subestimação do benefício incremental das imagens. Em terceiro lugar, este estudo foi de uma instituição única; portanto, nossos resultados podem não ser generalizáveis, em função de diferenças entre a aquisição de imagens e os conhecimentos sobre interpretação de imagens entre várias instituições. Em quarto lugar, a heterogeneidade de nossa população e dos protocolos de tratamento influenciou nossos resultados de imagem. No entanto, a previsão feita usando o nomograma também foi afetada. Em quinto lugar, foi demonstrado que as imagens de RM são mais precisas que o exame retal digital para localizar doença na próstata (24), e pode-se afirmar que a avaliação do estágio clínico feita pelo médico pode ser influenciada pelos resultados de RM. Se isso ocorresse, a influência seria em favor do nomograma de Kattan. Para minimizar esse problema, foram tomados cuidados para registrar a descrição do estágio clínico em notas datadas antes do exame de resso-

nância magnética. Por fim, a amostra de nosso estudo foi pequena e não foi possível executar a validação cruzada (validação interna, utilizando um subconjunto de nossa própria amostra). Um estudo maior, de preferência prospectivo, é necessário para validar nossos resultados e desenvolver novo nomograma que incorpore os dados de imagem e que possa ser usado na prática diária.

## 2.5. Conclusão

Os dados de imagem de RM melhoram a previsão de falha bioquímica com o nomograma de Kattan após a radioterapia por feixe externo para o câncer da próstata. Isso está principalmente relacionado com a quantidade de extensão extracapsular observada nas imagens. Da mesma forma, a melhoria do risco líquido deveu-se à melhor previsão de falha do tratamento e não à identificação dos pacientes que respondem bem ao tratamento. O número necessário de imagens para melhorar a previsão de falha bioquímica em um paciente varia de três a seis.

## 2.6. Agradecimentos

Os autores agradecem a Michael W. Kattan, MBA, PhD, por compartilhar os dados de suas pesquisas, e a Amy J. Markowitz, JD, editora de consultoria e especialista em redação científica, pela ajuda na edição do manuscrito.

## 2.7. Referências

1. Kestin LL, Vicini FA, Ziaja EL, Stromberg JS, Frazier RC, Martinez AA. Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. *Cancer* 1999;86(8):1557—1566.
2. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163(6):1632—1642.
3. Stephenson RA, Stanford JL. Population- based prostate cancer trends in the United States: patterns of change in the era of prostate-specific antigen. *World J Urol* 1997; 15(6):331—335.
4. Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, *et al.* Prostate cancer nomograms: an update. *Eur Urol* 2006;50(5):914—926; discussion 926.
5. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pre-treatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3352—3359.
6. Zelefsky MJ, Kattan MW, Fearn P, *et al.* Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2007;70(2):283—287.
7. Bolla M, Collette L, Blank L, *et al.* Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate



- cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103—106.
8. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, *et al.* Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585—591.
  9. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167(6):2435—2439.
  10. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166(1):86—91; discussion 91—92.
  11. Fleshner N, Klotz L. Role of “saturation biopsy” in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology* 2002;60(1):93—97.
  12. Bauer JJ, Zeng J, Zhang W, *et al.* 3-D computer visualization and interactive prostate biopsy simulation leads to an improved systematic technique for the detection of prostate cancer: clinical correlation. *Stud Health Technol Inform* 2000;70:20—25.
  13. Tavangar SM, Razi A, Mashayekhi R. Correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason gradings of 111 cases with prostatic adenocarcinoma. *Urol J* 2004;1(4):246—249.
  14. Hostetter AL, Pedersen KV, Gustafsson BL, Månson JC, Boeryd BR. Diagnosis and localization of prostate carcinoma by fine-needle aspiration cytology and correlation with histologic whole-organ sections after radical prostatectomy. *Am J Clin Pathol* 1990;94(6):693—697.
  15. Mazzucchelli R, Colanzi P, Pomante R, Muzzonigro G, Montironi R. Prostate tissue and serum markers. *Adv Clin Path* 2000;4(3):111—120.
  16. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, *et al.* Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(4):915—928.
  17. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):168—172.
  18. Katz S, Rosen M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiol Clin North Am* 2006;44(5):723—734.
  19. Rajesh A, Coakley FV. MR imaging and MR spectroscopic imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004;12(3):557—579.
  20. Rajesh A, Coakley FV, Kurhanewicz J. 3D MR spectroscopic imaging in the evaluation of prostate cancer. *Clin Radiol* 2007;62(10):921—929.
  21. Casciani E, Poletini E, Bertini L, *et al.* Prostate cancer: evaluation with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiol Med (Torino)* 2004;108(5-6):530—541.
  22. Casciani E, Poletini E, Bertini L, *et al.* Contribution of the MR spectroscopic imaging in the diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone. *Abdom Imaging* 2007;32(6):796—802.

23. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, *et al.* Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006;241(2):449—458.
24. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, *et al.* Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005;174(6):2158—2163.
25. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, *et al.* Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy—initial experience. *Radiology* 2005;236(2):545—553.
26. Santos CF, Kurhanewicz J, Tabatabai ZL, *et al.* Metabolic, pathologic, and genetic analysis of prostate tissues: quantitative evaluation of histopathologic and mRNA integrity after HR-MAS spectroscopy. *NMR Biomed* 2010;23(4):391—398.
27. McKenna DA, Coakley FV, Westphalen AC, *et al.* Prostate cancer: role of pretreatment MR in predicting outcome after external- beam radiation therapy—initial experience. *Radiology* 2008;247(1):141—146.
28. Joseph T, McKenna DA, Westphalen AC, *et al.* Pretreatment endorectal magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging features of prostate cancer as predictors of response to external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):665—671.
29. Cheng GC, Chen MH, Whittington R, *et al.* Clinical utility of endorectal MRI in determining PSA outcome for patients with biopsy Gleason score 7, PSA  $\leq 10$ , and clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):64—70.
30. Nguyen PL, Whittington R, Koo S, *et al.* Quantifying the impact of seminal vesicle invasion identified using endorectal magnetic resonance imaging on PSA outcome after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):400—405.
31. Fuchsjäger MH, Pucar D, Zelefsky MJ, *et al.* Predicting post-external beam radiation therapy PSA relapse of prostate cancer using pretreatment MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):743—750.
32. Wang L, Hricak H, Kattan MW, *et al.* Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology* 2007;242(1):182—188.
33. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ- confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238(2):597—603.
34. Schricker AA, Pauly JM, Kurhanewicz J, Swanson MG, Vigneron DB. Dual-band spectral-spatial RF pulses for prostate MR spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001;46(6):1079—1087.
35. Star-Lack J, Vigneron DB, Pauly J, Kurhanewicz J, Nelson SJ. Improved solvent suppression and increased spatial excitation bandwidths for three-

- dimensional PRESS CSI using phase-compensating spectral/spatial spin-echo pulses. *J Magn Reson Imaging* 1997;7(4):745—757.
36. Tran TK, Vigneron DB, Sailasuta N, *et al.* Very selective suppression pulses for clinical MRSI studies of brain and prostate cancer. *Magn Reson Med* 2000;43(1):23—33.
  37. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, *et al.* Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929—937.
  38. Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, *et al.* Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology* 2004;233(3):701—708.
  39. Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, *et al.* The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer* 2008;112(1):55—60.
  40. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, *et al.* Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965—974.
  41. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44(3):837—845.
  42. Schafer JL. Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res* 1999;8(1):3—15.
  43. Patrick R. ICE: Stata module for multiple imputation of missing values. S446602 ed. Boston, Mass: Boston College Department of Economics, 2006.
  44. Galati JS, Royston P, Carlin JB. MIM: Stata module to analyse and manipulate multiply imputed datasets. *Statistical Software Components*. Boston, Mass: Boston College Department of Economics, 2007.
  45. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27(2):157—172; discussion 207—212.
  46. D'Amico AV, Halabi S, Tempany C, *et al.* Tumor volume changes on 1.5 tesla endorectal MRI during neoadjuvant androgen suppression therapy for higher-risk prostate cancer and recurrence in men treated using radiation therapy results of the phase II CALGB 9682 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):9—15.
  47. Fuchsjäger MH, Shukla-Dave A, Hricak H, *et al.* Magnetic resonance imaging in the prediction of biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2009;104(3):315—320.
  48. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, *et al.* Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen, and Gleason score to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2004;46(5):571—578.

49. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, *et al.* Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000;164(3 pt 1):759—763.
50. Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, *et al.* The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Cancer* 1999;85(12):2630—2637.
51. Kwan W, Pickles T, Duncan G, *et al.* PSA failure and the risk of death in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1040—1046.

## **3. Anexos**

---

Artigo original (idioma Inglês)