

## Câncer de Próstata: Diagnóstico

*Autoria:*

*Aguinaldo C. Nardi  
Antonio Carlos Lima Pompeo  
Eliney Ferreira Faria  
Gustavo Cardoso Guimarães  
José Ribamar Calixto.  
José Ricardo Tuma da Ponte  
Lucas Nogueira  
Marcos Lima de Oliveira Leal  
Milton Berger  
Nathália Andrade  
Wanderley M Bernardo*

### **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: Prostate Neoplasms, Adenocarcinoma, Prostate/pathology, Prostate/anatomy & histology, Prostatic Intraepithelial Neoplasia, Early Detection of Cancer, Neoplasm Staging, Neoplasm Grading, Neoplasm Invasiveness, Disease Progression, Age Factors, Aged, Questionnaires, Life Expectancy, Quality of Life, Risk Assessment, Algorithms, Nomograms, Digital Rectal Examination, Prostate-Specific Antigen, Tissue Kallikreins/blood, Tumor Markers, Biological/blood, Prostate cancer antigen 3 (PCA3), antigens,neoplasm/urine, Reference Values, Sensitivity and Specificity, Likelihood Functions, ultrasonography, Endosonography, Elastocity Imaging Techniques, Elastography, Ultrasonogrphy, Doppler, Color; Contrast Media/diagnostic use; Ultrasonography, Interventional, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Diffusion Magnetic Resonance Imaging, Tomography, X-Ray Computed, Biopsy, Biopsy, Needle; Biopsy, Fine-Needle, Biopsy/adverse effects; Perineum or Rectum; anesthesia, local; anesthetics, local; lidocaine, adjuvantes, anesthesia; complications, pain, hemorrhage, Cytodiagnosis.

### **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

### **OBJETIVO:**

Auxiliar o médico no diagnóstico de câncer de próstata diante da suspeita da doença.

## INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a forma mais comum de câncer não-cutâneos em homens e a segunda maior causa de mortalidade por câncer masculino. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que no ano de 2012 ocorreram 60.180 casos novos de Câncer de Próstata (CaP) no Brasil, o que corresponde uma incidência 62 casos novos a cada 100 mil homens; com maior incidência na Região Sudeste onde a incidência é estimada de 78 casos por cada 100 mil homens<sup>1</sup>(**A**).

A prevalência do CaP em população brasileira varia de acordo com a raça<sup>2</sup>(**B**), como também acontecem em outros países<sup>3,4</sup>(**A**). A prevalência entre negros é de 9,6% e entre brancos de 5,6%<sup>2</sup>(**B**). Os outros fatores de risco, além da raça, que influenciam a prevalência da doença são a idade do paciente e a sua história familiar<sup>5,6</sup>(**D**). Há necessidade de esforços para aumentar a conscientização destes riscos, pois habitualmente os homens não tem percepção destas associações<sup>5</sup>(**D**).

Há 20 anos o risco de um homem de 50 anos de idade de desenvolver CaP como doença clínica era de 9,5% e o risco de morrer pelo tumor era de 2,9%, mas o diagnóstico histológico deste tumor ocorria em até 42% dos pacientes<sup>7</sup>(**D**). Esta grande discrepância entre a alta prevalência de alterações histológicas e a menor prevalência de doença clínica decorre da evolução deste tumor como doença insolente ou câncer de baixo grau, que pouco ameaça à vida e cujo tratamento aumenta a morbidade, piorando a qualidade de vida. A taxa de incidência mundial cresceu 25 vezes, parte pelas políticas de rastreamento<sup>1</sup>(**A**). Atualmente o risco de diagnóstico de CaP durante a vida é de 16,2% e o risco de morte decorrente deste tumor aumentou para 11%<sup>3</sup>(**A**). Pelo comportamento indolente a taxa de mortalidade por câncer de próstata é pequena, principalmente quando comparada com outros tipos de tumores. Homem com tumor de baixo grau (Gleason < 7) tem risco mínimo de morrer no seguimento de 20 anos com 6 mortes por 1000 pessoas-ano; já homem com tumor de alto grau (Gleason  $\geq 7$ ) apresentam 121 mortes por 1000 pessoas-ano<sup>8</sup>(**B**).

O desafio do diagnóstico exige distinguir precocemente o paciente cujo tumor tem maior potencial de agressividade, permitindo que o tratamento específico seja oportuno, necessário e com baixa taxa de morbidade, além de aumentar a expectativa de vida com qualidade<sup>9</sup>(**B**)<sup>10</sup>(**D**).

O diagnóstico de CaP é suspeitado após a realização do toque retal e da dosagem do antígeno prostático específico (PSA). O diagnóstico definitivo é estabelecido por meio da biópsia. Novos marcadores e os exames de imagens serão utilizados em situações específicas.

## 1. QUAL É O BENEFÍCIO DA UTILIZAÇÃO DE TOQUE RETAL (TR) PARA DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP)?

Para avaliar o risco individual de CaP é indispensável a realização do TR<sup>11</sup>(B). O TR em urologista experiente apresenta sensibilidade de 48-59% e especificidade de 89-92%, o que permite aumentar a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% (prevalência pré-teste) para 40%, assim como em homens brancos de 5,6% (prevalência pré-teste) para 28% diante de TR alterado (RV+= 6,00 com IC 95% 2,99-12,03)<sup>12,13</sup>(B). Em estudo brasileiro que avaliou somente homens de baixo risco e com PSA < 10 (média de 5,2 ng/dl) e idade média de 67 anos o toque retal apresentou sensibilidade 50% (IC 95% 33,4- 66,6) e especificidade de 71,1% (IC 95% 61,5 -79,4%), fornecendo RV+=1,79 (IC 95% 1,23-2,59), com aumento da certeza diagnóstica de 9,6% para 17%<sup>14</sup>(B).

A análise de 6630 homens saudáveis acima de 50 anos encontrou 15% dos mesmos com alteração ao TR. Arbitariamente nesta coorte somente os pacientes com PSA ≥4,0 ng/dl foram biopsiados, ou seja, somente 17,6% dos pacientes foram estudados. A biópsia diagnosticou CaP em quase 4% destes homens, sendo concordante a alteração do TR com a biópsia em 55% dos casos. A concordância entre o TR e o resultado do anatomopatológico após prostatectomia radical ocorreu em 56% dos casos<sup>15</sup>(B).

A análise recente de pacientes com indicação de realização de biópsia prostática confirma a importância da realização do TR<sup>16-18</sup>(B). Permanece concordante a alteração do TR com o resultado da biópsia positiva para CaP em 50% dos casos. Destaca-se o fato que de 14%<sup>16</sup>(B) até 18%<sup>17</sup>(B) dos pacientes com biópsia positiva tinham somente o TR alterado e em 31% dos pacientes com biópsia positiva apresentavam valores de PSA normais para a idade<sup>16</sup>(B). A presença de alteração no TR constitui forte indicação para realização de biópsia, pois comumente este fato relaciona-se com doença avançada (Gleason ≥ 7)<sup>17</sup>(B). No seguimento de até 8 anos de pacientes com alteração do TR mas com primeira biópsia negativa há probabilidade de desenvolvimento de CaP em somente 3% dos pacientes<sup>19</sup>(B).

Apesar da indicação de realização de TR em cada consulta médica urológica<sup>20</sup>(D) esta recomendação apresenta aderência em somente 22,3% dos casos na prática clínica<sup>21</sup>(B).

### Recomendação

É indispensável realização de toque retal para aumento de possibilidade diagnóstica. Diante de alterações detectadas ao toque há concordância diagnóstica após prostatectomia em 50% dos casos; até 1/5 dos pacientes terão somente alteração ao toque retal e 1/3 dos mesmos terão câncer apesar de valores de PSA dentro da normalidade para a idade. Ainda é necessário reforço de recomendação desta ferramenta diagnóstica, uma vez que tem a melhor razão de verossimilhança positiva entre os métodos diagnósticos (RV+=5,36) e baixa adesão na prática clínica (22%).

## 2. QUAL É O BENEFÍCIO DA UTILIZAÇÃO DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) PARA DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA (CAP)?

Ainda não existe um marcador tumoral ideal para diagnóstico de CaP, mas o PSA é o marcador mais utilizado, apesar de baixas especificidade e razão de verossimilhanças positivas<sup>22</sup>(D). O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas podendo estar alterado em outras afecções como hipertrofia benigna da próstata, prostatites e/ou traumas. Há necessidade de associar a informação do PSA com outros fatores preditivos de doença<sup>23</sup>(B), para identificar homens com risco de doença clínica sem fazer super diagnóstico de doenças indolentes<sup>24</sup>(D). Entretanto o valor de PSA é um preditor independente de morte por CaP, havendo aumento de risco diante de  $\text{PSA} \geq 4 \text{ ng/dl}$ <sup>25</sup>(B). Deve ser dosado sem uso de medicamentos que alteram o seu nível, antes de qualquer intervenção cirúrgica, na ausência de prostatite aguda e/ou infecção urinária e sem terapia de reposição androgênica prévia.

Ao analisar homens com  $\text{PSA} \geq 4,0 \text{ ng/dl}$  houve concordância do PSA e suspeita de CaP na biópsia prostática em 82% dos casos e de 75% com o resultado anatomopatológico após prostatectomia radical<sup>15</sup>(B). A associação do TR com o PSA aumenta a concordância diagnóstica com o anatomopatológico para CaP em 78% dos casos<sup>15</sup>(B). Trabalho posterior avaliou o benefício de realizar a biópsia mais precocemente em 7943 homens entre 55-74 anos com  $\text{PSA} \geq 3,0 \text{ ng/dl}$ , independente do resultado do TR. A taxa de detecção de CaP foi semelhante, antes de quase 4% e agora 4,9%. Utilizando-se  $\text{PSA} \geq 3,0 \text{ ng/dl}$  há maior proporção de doença restrita ao órgão e os volumes tumorais menores<sup>26</sup>(B).

A sensibilidade e especificidade do PSA variam de acordo com o ponto de corte. Se utilizarmos o corte 2,5 ng/dl há aumento da sensibilidade, mas com perda de especificidade. (S=91,3% E=14,37% RV+= 1,06 com IC 95% 0,96-1,17). Este valor de PSA aumenta a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% (prevalência pré-teste) para somente 11%<sup>27</sup>(B). Ao utilizar o corte de 4,0 há perda da sensibilidade e melhora da especificidade, apesar de manter baixa razão de verossimilhança (S=71,73% E=46,25% RV+=1,31 com IC 95% 1,06-1,64), aumentando a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% (prevalência pré-teste) para 13%<sup>27</sup>(B).

A associação do TR alterado com  $\text{PSA} \geq 2,5 \text{ ng/dl}$  aumenta a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% para 38%; e em homens brancos de 5,6% para 26%. Já o TR alterado com o  $\text{PSA} \geq 4,0$  aumenta certeza diagnóstica de CaP em homens negros para 44% e em homens brancos para 31%.

Os níveis sanguíneos do PSA não se mantêm estáveis ao longo da vida, com tendência de elevação sérica com o aumento da idade. Segue, abaixo, os valores da normalidade do PSA ajustados à idade (Tabela 1)<sup>28</sup>(A), ajustados à idade e as raças negra<sup>29</sup>(A) e amarela<sup>30</sup>(B) (Tabela 2). Há necessidade de utilizar valores distintos para homens negros, população de alto risco, para evitar que tumores deixem de serem detectados em tempo oportuno<sup>30</sup>(A).

Tabela 1: Valores de PSA ajustados à idade<sup>28</sup>(A)

Idade (anos)	PSA (ng/ml)
até 39	2,5
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
> 70	6,5

Tabela 2: Valores de PSA ajustados à idade e raça negra<sup>29</sup>(A) e amarela<sup>29</sup>(A)

Idade (anos)	PSA (ng/dl)
até 39	2
40-49	2
40-59	3
60-69	4
>70	5

### Recomendação

Não há indicação de utilizar o valor do antígeno prostático específico isoladamente para diagnóstico e seguimento do paciente com suspeita clínica de câncer de próstata. Apresenta RV+ de 1,06 se PSA  $\geq 2,5$  ng/dl ou RV+ de 1,31 se PSA  $\geq 4,0$  ng/dl. Há benefício na associação do antígeno prostático específico e com o toque retal, pois juntos há até 80% de diagnóstico confirmado por anatomopatológico após a realização de prostatectomia radical. Os valores de referências do PSA necessitam ser ajustado pela idade (todos) e pela raça (negros e amarelos).

### 3. A DINÂMICA OU CINÉTICA DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) MELHORA A ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE CÂNCER DE PRÓSTATA (CAP)?

A avaliação do PSA deve ser feita pelos valores séricos acima descritos e pela sua cinética, que inclui a relação PSA livre/PSA total; Velocidade do PSA e densidade do PSA.

RELAÇÃO PSA LIVRE PELO PSA TOTAL (%PSALT): relação que deve ser utilizada quando PSA encontra-se entre 4-10 ng/dl; sendo controverso o uso quando os valores de PSA total for menor que 4<sup>31,32</sup>(B). Há relação indireta da relação do %PSALT e volume prostático e tumoral. Esta relação também está inversamente relacionada com o Gleason. Independente do volume prostático a relação %PSALT reflete o risco de CaP. Se a relação for < 10% há aumento de risco de CaP com probabilidade de 56%; entretanto se a relação for > 25% a probabilidade de CaP é de somente 8%. Entre pacientes com aumentos moderados do PSA a %PSALT prediz melhor o envolvimento tumoral da glândula prostática<sup>31</sup>(B). Estudo em população brasileira estudou mais de 17000 homens para avaliar o impacto da utilização da %PSALT  $\leq 15\%$  na detectar CaP em pacientes com PSA entre 2,5-3,9 ng/dl. A relação aumentou a taxa de detecção de CaP por meio da biópsia em 3,7% dos casos, podendo ser um complemento útil para indicação de biópsia em paciente com PSA <4,0 ng/dl<sup>33</sup>(B).

A %PSALT tem seu melhor desempenho nas re-biópsias, após a 2ª ou ≥ 3ª biópsias<sup>34</sup>(**B**).

Com PSA entre 4-10 ng/dl e a % PSALT <10% há aumento da acurácia diagnóstica, pois a % PSALT fornece  $RV+= 2,36$ ; isto que aumenta a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% (prevalência pré-teste) para 21%<sup>35</sup>(**B**). Em estudo brasileiro com o mesmo valor de PSA, mas com um valor de corte para % PSALT ≤ 11,3 permitiu uma  $RV+ = 8,0$  (IC 95% 3,84-16,69); isto aumenta a certeza diagnóstica em homens negros para 47%<sup>14</sup>(**B**).

VELOCIDADE DO PSA (PSAV): Inicialmente pensou-se que a avaliação do aumento do PSA durante um período de tempo (PSAV) poderia distinguir pacientes portadores de Hipertrofia prostática benigna (HPB) dos portadores de CaP<sup>36,37</sup>(**B**), mas esta medida não melhora a precisão diagnóstica em relação a somente uma única medida de PSA, mesmo em pacientes de alto risco, tendo pouca aplicabilidade clínica para diagnóstico de CaP<sup>38</sup>(**D**). Esta informação pode ser utilizada, mas com muita cautela<sup>39</sup>(**B**); e até o momento não há evidências que justifique utilizar a velocidade do PSA para indicar biópsia<sup>40</sup>(**B**).

Densidade do PSA (PSAD): consiste na divisão do valor plasmático do PSA pelo volume prostático estimado pela ultrassonografia (US) transretal. Esta última técnica é um procedimento invasivo, desconfortável e de custo elevado, motivo pelo qual a PSAD não é amplamente utilizada. Os valores da PSAD estão diretamente relacionados com a agressividade tumoral (Gleason) e com a taxa de recorrência após o tratamento.

Pacientes com PSA com aumento intermediário (4-20 ng/dl) e toque retal negativo realizaram US transretal com biópsia dirigida pela ultrassonografia. Foi realizado a PSAD, cujo ponto de corte utilizado foi >0,15. Seu resultado se tivesse sido utilizado, poderia ter dispensado a realização de 49% das biópsias. Mas a não realização destas biópsias deixaria de fazer diagnóstico de CaP em 27% dos casos<sup>41</sup>(**B**).

Estudo brasileiro comparou a PSAD com %PSALT em pacientes com PSA entre 4-10 ng/dl, dos quais 26,2% tinham CaP e 73,8% tinham hipertrofia benigna da próstata. PSAD > 0,11 atingiu sensibilidade de 68,4%, especificidade de 78,8%, o que fornece  $RV+= 3,29$  (IC 95% 2,20-4,91). Portanto a PSAD >0,11 aumenta a certeza diagnóstica em homem negro de 9,6% para 27%<sup>14</sup>(**B**). As razões de verossimilhanças entre a PSAD e a %PSALT são semelhantes, e diante de certezas diagnósticas semelhantes deve-se evitar procedimentos invasivos necessários na técnica da PSAD<sup>42</sup>(**B**).

### **Recomendação**

A relação PSA livre/PSA total (**%PSALT**) aumenta a acurácia diagnóstica de câncer de próstata em relação ao uso isolado de PSA e está inversamente relacionado com o escore de Gleason e dos volumes prostático e tumoral. Considerando-se %PSALT < 10% a sua  $RV+$  é de 2,36. Colabora para a indicação de biópsias em pacientes com PSA ≤4,0 ng/dl e melhora o diagnóstico nas re-biópsias. A densidade do PSA (**PSAD**) está diretamente relacionada com a agressividade tumoral e com a taxa de recorrência após o

tratamento. Para definição da PSAD há necessidade de realização da ultrassonografia transretal, um procedimento invasivo que diminui a sua utilização na prática. A PSAD > 0,11 fornece RV+= 3,29. Na prática clínica não se tem utilizado a velocidade do PSA (**PSAV**) para diagnóstico de CaP.

#### **4. HÁ BENEFÍCIO DA UTILIZAÇÃO DO ANTÍGENO PROSTÁTICO 3 (PCA3) PARA DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA (CAP)?**

Diante da baixa especificidade da associação do PSA e do exame do toque retal em diagnosticar CaP e predizer presença de doença agressiva iniciou-se pesquisas de marcadores genéticos na urina, imaginando serem promissores biomarcadores<sup>43,44</sup>(**D**).

O antígeno prostático 3 (PCA3) é um biomarcador específico do tecido prostático dosado na urina após a realização de massagem prostática. Até o momento não aumentou a acurácia diagnóstica para CaP<sup>45-47</sup>(**B**), mas poderia ser utilizado para selecionar os pacientes cuja a biópsia poderia ser desnecessária<sup>48,32</sup>(**B**). Apresenta sensibilidade de 66,5%, especificidade de 71,6%, o que fornece RV+ de 2,28 (IC 95% 1,68-3,19)<sup>48</sup>(**B**) ou RV+ de 2,33 (IC 95% 1,73-3,15)<sup>47</sup>(**B**). Portanto a PCA3 ≥ 35 aumenta a certeza diagnóstica em japoneses de 9,6% para 20%<sup>48</sup>(**B**).

##### **Recomendação**

A utilização de biomarcador urinário parece ser promissor, mas até o momento não modificou a acurácia diagnóstica do Ca P, apresentando RV+ entre 2,28 e 2,33. É utilizado para determinação da necessidade de re-biópsia em homens com suspeita de CaP e biópsias iniciais negativas.

#### **5. HÁ BENEFÍCIOS COM EXAMES DE IMAGENS PARA DIAGNÓSTICO DE CAP?**

##### **Ultrassonografia (US)**

A alterações encontradas na ultrassonografia (US) suprapúbica são semelhantes tanto para pacientes com hipertrofia benigna prostática quanto com CaP, gerando muitos falso positivos. Tem sensibilidade de 72,7%, especificidade de 72,2%, fornecendo RV+= 2,57 (IC 95% 1,84-3,60); não deve ser utilizado na rotina para confirmação diagnóstica da CaP<sup>49</sup>(**B**).

Já a ultrassonografia transretal (USTR) apresenta sensibilidade de 48% e especificidade de 65-81% dos casos, fornecendo RV+=2,53 (IC 95% 1,61-3,97)<sup>12</sup>(**B**). A USTR realizada em população brasileira apresentou sensibilidade de 63%, especificidade de 73%, RV+=2,33 (IC 95% 1,64-3,33), aumentando a certeza diagnóstica em homem negro de 9,6% para 28% e de homens brancos de 5,6 % para 13%<sup>50,14</sup>(**B**). A USTR tem baixa sensibilidade de detectar invasão extra-prostática, realizando um sub-estadiamento e não melhora a acurácia do TR em predizer doença órgão confinada<sup>51</sup>(**B**).

O resultado da USTR é fator preditivo de detecção de CaP mais significativo que o aumento do PSA no seguimento médio de 7 anos em homens com PSA inicialmente < 4 ng/dl. O aumento do volume prostático

acima de 28,8 ml está relacionado com CaP com sensibilidade de 61,1% e especificidade de 73,1%, fornecendo  $RV+=2,26$  (IC 95% 1,58-3,23). Isto aumenta a probabilidade de doença em homens brancos de 5,6% para 13% e em homens negros de 9,6% para 20%<sup>52</sup>(**B**).

A elastografia transretal (USTRE) é uma modalidade de ultrassonografia que ainda não foi incorporada à prática clínica. Tem sensibilidade de 62% (IC 95% 55-68%), especificidade de 79% (IC 95% 74-84%), fornecendo  $RV+=2,92$  (2,28-3,74)<sup>53,54</sup>(**B**).

A US com contraste específico (CE-USTR) ainda não deve ser recomendado como um procedimento de rotina para diagnóstico de CaP, apresentando sensibilidade de 71%, especificidade de 50% com  $RV+=1,42$  (IC 95% 1,13-1,79)<sup>55</sup>(**B**).

- **Ressonância magnética (RM)**

A RM é um exame de imagem de custo mais elevado que a US e não disponível universalmente. Apresenta sensibilidade de 62%, especificidade 77%, fornecendo  $RV+=2,70$  (IC 95% 1,82-3,98). Isto aumenta a certeza diagnóstica de CaP para 23% em homens negros e 15% para homens brancos<sup>56</sup>(**B**), existindo fraca correlação entre os observadores, exigindo que o exame seja realizado por radiologista com experiência no método<sup>57</sup>(**B**). A RNM com difusão aumenta a sensibilidade e especificidade diagnóstica para 72% e 81% respectivamente, fornecendo  $RV+=3,79$  (IC 95% 2,48-5,78), com certeza diagnóstica em homens negros de 30% e homens brancos de 19%<sup>56</sup>(**B**), melhorando a correlação entre os observadores<sup>58</sup>(**B**). É uma alternativa que pode ser utilizada diante de pacientes com biópsia dirigida por USTR prévia negativa e com níveis séricos elevados de PSA e/ou PCA3 e que serão acompanhados em vigilância ativa<sup>47</sup>(**B**).

As melhores indicação da RM endorectal, especialmente com análise multiparamétrica, estão na avaliação do estadiamento dos pacientes portadores de CaP<sup>59,60</sup>(**D**) e na definição de dose para radioterapia<sup>61</sup>(**C**). Sua realização para estadiamento local em pacientes de baixo risco (estágios T1/T2a; Gleason  $\leq 6$  e/ou PSA  $< 10$  ng/dl) não é mandatória, pois o TR e USTR apresentam maior acurácia diagnóstica nesta população. A chance de acometimento linfonodal é menor que 10% em pacientes assintomáticos e com PSA  $< 20$  ng/dl; desta forma realiza-se RNM em pacientes de risco intermediário ou alto (estágio  $\geq T2b$ ; Gleason  $\geq 7$  e/ou PSA  $> 10$  ng/dl)<sup>62</sup>(**D**).

A tomografia computadorizada não serve para avaliação de estadiamento, pois tem  $RV+=1,10$  (IC 95% 0,93-1,31)<sup>63</sup>(**B**), mas pode ser usada avaliação em pacientes com doença bem avançada<sup>64</sup>(**D**). Até o momento não há nenhum benefício adicional ao utilizar o PET-scan para diagnóstico de tumores prostáticos ( $RV+=1,40$  com IC 95% 1,14-1,72)<sup>65</sup>(**B**).

### **Recomendação**

A ultrassonografia transretal é utilizada para orientar o local da biópsia e acompanha o aumento do volume prostático, que é fator preditivo de detecção



precoce de CaP. A ressonância magnética permite o estadiamento do tumor e seguimento de portadores de CaP de baixo risco encaminhados para vigilância ativa. Ultrassonografia suprapúbica não fornece informações para diagnóstico de CaP. O tratamento não deve ser baseado exclusivamente nos resultados diagnósticos da ultrassonografia transretal e/ou ressonância magnética, pois todos os exames isoladamente apresentam capacidade diagnóstica pequena, sendo importante a associação dos métodos diagnósticos.

## 6. QUANDO INDICAR A REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA PROSTÁTICA?

Até 1994 utilizava-se o corte de PSA  $\geq 4,0$  ng/dl para indicar ou não a realização de biópsia, mas a evolução desta determinação mostrou que 15,2% dos homens com níveis inferiores a 4 ng/dl e sem suspeita clínica de tumor após avaliação do TR evoluíram para doença de alto grau, o que fez com que o valor de corte para indicar a biópsia fosse revisto e nunca utilizado isoladamente para a definição da biópsia<sup>66</sup>(A). O perfil de sensibilidade e especificidade do PSA para selecionar homens para realizar biópsia prostática não é adequado<sup>67</sup>(B).

O momento ideal para realização da biópsia prostática deve ser definido individualmente, pois é exame invasivo que apresenta risco de complicações. Deve ser avaliados os fatores de risco de CaP como idade, raça, história familiar de CaP, presença de sintomas urinários, além do TR alterado associado ao valor do PSA assim como a relação PSA livre sobre o total (%PSALT)<sup>68</sup>(D), reduzindo-se o número de biópsias desnecessárias, mas detectando os casos de CaP precocemente, inclusive os tumores indolentes<sup>69</sup>(B). A avaliação de quase 20 mil pacientes demonstrou que o risco de CaP agressivo e/ou metastático e morte por CaP são previstos pelos resultados encontrados antes da realização da biópsia por meio de TR, PSA, US e história familiar de CaP<sup>70</sup>(B).

A idade é fator de risco para CaP, sendo doença rara antes dos 40 anos e tendo  $\frac{3}{4}$  dos casos ocorrendo depois dos 65 anos<sup>1</sup>(A). A raça negra tem maior prevalência, sugerindo influência genética para aparecimento do tumor<sup>71</sup>(B), maior recorrência bioquímica (RR=1,25 com IC 95% 1,11-1,41) e maior mortalidade (RR=1,13 com IC 95%1,00-1,27)<sup>72</sup>(B). Estudo de fatores de risco em população brasileira confirma os dados já descritos<sup>73</sup>(B). Na tabela 3 observa-se o risco relativo decorrente da história familiar<sup>74</sup>(D), lembrando-se que o tumor familiar tem menor agressividade que os tumores esporádicos<sup>75</sup>(B), onde é comum patologias do tipo proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) e/ou neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (PIN)<sup>76</sup>(B).

Tabela 3: História Familiar e Risco de CaP<sup>74</sup>(D)

HISTÓRIA FAMILIAR	RISCO RELATIVO	IC 95%
ausente	1	
pai afetado	2,17	1,9-2,49
irmão afetado	3,37	2,97-3,83

parente 1º grau com < 65 a	3,34	2,64-4,23
>2 parentes de 1º grau	5,08	3,31-7,79
parentes 2ª grau afetados	1,68	1,07-2,64

A primeira biópsia é indicada diante do toque retal (TR) alterado, independente do valor encontrado na dosagem do antígeno prostático específico (PSA)<sup>15</sup>(**B**)<sup>77</sup>(**D**), pois a presença de alteração no TR comumente associa-se a doença agressiva (Gleason  $\geq 7$ )<sup>78</sup>(**B**). Também é recomendada em todo homem acima de 65 anos com níveis séricos de PSA  $\geq 4$  ng/ml<sup>77</sup>(**D**). Recomendando-se que o valor do PSA nunca seja utilizado como único indicador para realização de biópsia<sup>79</sup>(**D**), mas do ponto de vista prático, uma biópsia pode ser realizada em pacientes com PSA >10 ng/dl sem suspeita de prostatite aguda.

O diagnóstico definitivo do CaP é estabelecido somente pela biópsia, que informa os escores de Gleason<sup>80,81</sup>(**D**). A histologia do tumor prostático foi classificada por Donald F Gleason em 1966 e os escores de Gleason foram atualizados e têm sido utilizados como padrão diagnóstico desde 2005<sup>80</sup>(**D**). Houve impacto sobre a evolução clínica do CaP após modificações dos escores de Gleason nesta última data. Pacientes clássicos anteriormente classificados por Gleason 6 passaram a ser considerados Gleason 7 em 34% dos casos, após revisão de lâminas. O seguimento de 12 anos demonstrou que a utilização de novos escores aumentou o risco significativo de recorrência bioquímica em 1,60 (IC 95% 1,09-2,35) e 5,02 (IC 95% 1,77-14,2) de aparecimento de metástases<sup>82</sup>(**B**).

Em população brasileira os escores de Gleason da biópsia por agulha prostática concordam com o resultado anatomopatológico cirúrgico em 52% dos casos, mas esta concordância modifica-se de acordo com o valor do PSA. PSA  $\geq 10$  ng/ml é fator preditor de discordância entre os escores por agulha e anatomopatológico, sendo semelhantes somente em 23% dos casos. Já os pacientes com PSA <10 ng/ml tem concordância entre os escores de Gleason pré e pós operatório em 61% dos casos<sup>83</sup>(**B**). Há correlação entre a evolução clínica com o escore de Gleason pré operatório<sup>78</sup>(**B**).

A biópsia é feita via transretal e guiada pela USTR preferencialmente<sup>84-87</sup>(**B**). Estes estudos avaliaram quase 20 mil homens e a realização da primeira biópsia detectou CaP em 21,9%<sup>85</sup>(**B**) até 41<sup>86</sup>(**B**)-42% dos pacientes<sup>84,87</sup>(**B**). Já a segunda biópsia foi avaliada em mais de 15 mil homens e detectou CaP em 27<sup>88</sup>(**B**)-30%<sup>89</sup>(**B**) até 41% dos pacientes<sup>90</sup>(**B**). Recentemente tem-se utilizado a RNM endorectal para dirigir a realização de biópsias em homens com TR normal e PSA <10 ng/dl<sup>91</sup>(**B**).

A probabilidade de diagnóstico de CaP se reduz à partir da 2ª biópsia. Homens com duas biópsias anteriores negativas para CaP permanecem com baixa probabilidade de desenvolver doença clinicamente significativa, apesar do aumento de tumores identificados em biópsias de saturação, cuja evolução clínica não são relevantes<sup>92</sup>(**B**). A repetição de 3ª e/ou 4ª biópsias deverá ser

realizada somente em pacientes selecionados, com suspeita clínica importante de CaP<sup>93</sup>(**B**).

### **Recomendação**

A certeza diagnóstica de CaP ocorre somente após a realização da biópsia por agulha. A primeira biópsia é indicada diante do toque retal (TR) alterado, independente do valor encontrado na dosagem do antígeno prostático específico (PSA) e detecta doença entre 22-42% dos pacientes; já a segunda biópsia mantém a possibilidade diagnóstica entre 27-41% dos pacientes. A biópsia também pode ser realizada em pacientes com PSA >10 ng/dl na ausência de suspeita de prostatite aguda. Quando os níveis de PSA de encontram entre 2,5 e 4 ng/ml a biópsia deve ser considerada em pacientes jovens ou pertencentes a grupos de risco, sendo também considerada a velocidade do PSA. Naqueles com PSA entre 4 e 10 ng/ml deve se considerar a relação entre PSA livre e total: indicada se < 10%. Os homens com duas biópsias anteriores negativas para CaP permanecem com baixa probabilidade de desenvolver doença clinicamente significativa, apesar do aumento de tumores identificados em biópsias de saturação, cuja evolução clínica geralmente não são relevantes.

## **7. QUANDO INDICAR NOVA BIÓPSIA?**

O número de fragmentos na biópsia prostática modifica-se após a primeira e segunda biópsia. Nos dois primeiros exames devem ser coletados de 8-12 fragmentos representativos da próstata, de diferentes regiões da glândula onde há suspeita de alteração segundo a orientação feita pela USTR, uma vez que não há aumento da acurácia se realizar mais que 12 fragmentos<sup>94-96</sup>(**B**). A probabilidade de diagnóstico de CaP se reduz com a realização de biópsias subsequentes. A taxa de detecção diagnóstica em 4 biópsias consecutivas são decrescentes, passando de 34% para 19%, 8% e 7% respectivamente<sup>97</sup>(**B**). Por este motivo, após a 2ª biópsia realizada deve-se discutir a utilização da biópsia de saturação.

A técnica de biópsia de saturação retira pelo menos 20 fragmentos da próstata, favorecendo o aumento da detecção de CaP. Pode ser feita via transretal ou transperineal, sem diferenças significativas entre os métodos<sup>98,99</sup>(**B**). Utilizando-se a técnica transretal há diagnóstico em 31,4% dos casos, enquanto que com a transperineal há diagnóstico em 25,7%, com  $p=0,3$ <sup>99</sup>(**B**).

Está indicada em pacientes com suspeita de CaP apesar de biópsias subsequentes negativas ou diante de diagnóstico de tumores menos agressivos. Considera-se tumores menos agressivos a presença de proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) ou presença múltipla de neoplasia intraepitelial prostática (PIN). O momento da realização da re-biópsia não é consensual, sendo utilizados tanto intervalos de 6 meses quanto de 1 ano<sup>100</sup>(**B**).

Tem se utilizado a dosagem do PCA3 na urina para indicação da necessidade de re-biópsia por meio da saturação, mas o valor de corte para o

PCA3 ainda não está estabelecido, pois a capacidade diagnóstica é semelhante entre os cortes  $\geq 20$  ou 35, como segue a tabela 4<sup>101</sup> (B):

Tab 4: Valores de corte para o PCA3 e diagnóstico por biópsia de saturação<sup>101</sup> (B)

	<b>PCA3 <math>\geq 20</math></b>	<b>PCA3 <math>\geq 35</math></b>
sensibilidade	90,6%	71,9%
especificidade	27,9%	41,8%
RV+ (IC 95%)	1,26 (1,10-1,45)	1,24 (1,01-1,53)
para brancos	$\nearrow$ 5,6% para 7%	$\nearrow$ 5,6% para 7%
para negros	$\nearrow$ 9,6% para 12%	$\nearrow$ 9,6% para 12%

### Recomendação

A biópsia prostática avalia 8-12 fragmentos e a re-biópsia de saturação pelo menos 20 fragmentos, sendo ambas utilizadas no diagnóstico de CaP. A primeira apresenta RV+ de 1,06 se PSA  $\geq 2,5$  ng/dl e RV+ de 1,31 se PSA  $\geq 4,0$  ng/dl, enquanto que a re-biópsia de saturação apresenta RV+ entre 1,24-1,26, independente do valor de PCA3. A re-biópsia de saturação está indicada para homens com suspeita clínica de CaP por alteração do toque retal ou persistência de níveis elevados de PSA e que apresentam biópsias iniciais negativas ou diante de diagnóstico anatomopatológico inicial de tumores menos agressivos.

## 8. HÁ COMPLICAÇÕES NA REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA PROSTÁTICA?

Como qualquer procedimento invasivo há cuidados necessários para evitar complicações durante a realização da biópsia.

O procedimento necessita de analgesia para controle da dor<sup>102</sup> (B). O bloqueio bilateral periprostático transretal com combinação de anestésicos de ação curta e longa é uma técnica útil, eficaz e bem tolerada pelo paciente, suprimindo o desconforto associado ao procedimento da biópsia<sup>103,104</sup> (B). O bloqueio ser associado à hipnose e sedação sistêmica para garantir conforto pós-operatório<sup>105</sup> (B). Apesar deste conhecimento e da segurança deste procedimento estima-se que somente 87% dos pacientes realizam analgesia durante o procedimento<sup>106</sup> (D).

O procedimento necessita de antibiótico profilático. Todos os pacientes recebem esta profilaxia, apesar de ser distinto o tipo de antibiótico (bactericida ou bacteriostático) e os seus regimes (dose única ou 3-5 dias)<sup>106</sup> (D). Observa-se aumento da incidência de complicações de 0,52 infecções por 100 biópsias (2002-2009) para 2,51 infecções por 100 biópsias (2010-2011), habitualmente por *Escherichia coli* (75% dos casos), dos quais 52% resistentes à ciprofloxacina. Contribuem para o aumento do risco de infecção: paciente diabético e/ou portador de doença pulmonar obstrutiva crônica e necessidade de internação hospitalar no mês anterior à biópsia<sup>107,108</sup> (B). O serviço onde a

biópsia será realizada tem que conhecer se existe resistência da E coli à ciprofloxacina e amoxicilina, para que possam ser utilizados outros antibióticos na profilaxia de biópsia prostática nestes casos<sup>107,109</sup>(B).

Observaram-se efeitos colaterais em 40,2% dos 3000 pacientes que realizou biópsias de próstata transperineal, dos quais somente 1,3%<sup>110</sup>(B) - 5%<sup>108</sup>(B) necessitaram de tratamento hospitalar, geralmente para tratamento de infecção urinária por E coli multiressistente<sup>108</sup>(B). As complicações são significativamente relacionadas com o número de fragmentos retirados: 31,5% para 12 fragmentos, 41,8% para 18 fragmentos e 57,4% se >24 fragmentos de biópsia retirados. As complicação mais freqüentes que necessitaram de internação hospitalar são a infecção do trato urinário e a retenção urinária aguda<sup>110</sup>(B).

### **Recomendação**

Como qualquer procedimento invasivo a biópsia prostática necessita de cuidados para evitar efeitos adversos e/ou suas complicações.

## **9. DIANTE DO DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA COMO REALIZAR O ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA?**

Diante do resultado anatomopatológico da biópsia prostática confirmando a presença de adenocarcinoma de próstata é necessário definir se a doença ainda é localizada ou se é sistêmica. Se o tumor for localizado há necessidade de definir se o paciente é de baixo risco, risco intermediário ou alto risco. O estadiamento do CaP é realizado pela classificação TNM (tumor, metástase nódulo linfático e metástase à distância) da *Union for International Cancer Control* (UICC). Para melhora acurácia devesse conhecer o PSA e Gleason.

**Estadiamento local T:** para avaliação da extensão local é importante a definição do volume tumoral, sua diferenciação entre tumor intra-capsular (T1 e T2) e extra-prostático (T3 e T4), além de avaliação de comprometimento do feixe neurovascular.

Para pacientes com doença confinada ao órgão o toque retal tem acurácia semelhante a USTR<sup>111</sup>(B); diante da suspeita clínica de invasão de vesículas seminais e extensão extraprostática em pacientes com risco intermediário e/ou alto a USTR tende a fazer subestadiamento<sup>111</sup>(B), sendo indicado a realização de RNM<sup>112</sup>(B). A análise multiparamétrica da RNM dependente do observador e altera-se diante de prostatites e/ou hematomas pós biópsia<sup>112</sup>(B).

**Estadiamento linfonodal N:** a avaliação dos linfonodos pélvicos necessita ser feita por TC ou RNM<sup>113</sup>(B). Em pacientes assintomáticos, com histologia favorável e PSA <20 ng/dl a chance de acometimento linfonodal é menos que 10%; portanto, reserva-se estes exames de imagens para pacientes com estágio ≥ T2c, histologia desfavorável ou PSA >20 ng/dl, população de risco intermediário ou alto com maior possibilidade de comprometimento metastático linfonodal<sup>114</sup>(D). O padrão ouro para estadiamento definitivo é a realização da linfadenectomia pélvica com inclusão dos linfonodos da fosse obturadora,

ilíacos internos e pré-sacrais, mas em pacientes de baixo risco e definidos como N0 a linfadenectomia não é recomendada<sup>115</sup>(C).

**Estadiamento à distância M:** na doença metastática o esqueleto axial é o principal local acometido. A presença de metástases ósseas é fator prognóstico importante na evolução da doença. Histologia desfavorável, níveis elevados de PSA e fosfatase alcalina além da dor óssea correlacionam-se com doença metastática. Deve-se realizar cintilografia óssea em pacientes de alto risco com PSA >20 ng/dl; patologia desfavorável (Gleason >7), dor óssea e doença localmente avançada<sup>116</sup>(B).

Metástases viscerais são pouco frequentes e podem ocorrer no pulmão, fígado, cérebro, pele e linfonodos extra-pélvicos. A investigação é reservada somente para os casos com sintomas específicos e nos pacientes com doença resistente à castração<sup>117</sup>(D).

### Recomendação

Antes de iniciar o tratamento é necessário definir o estadiamento da doença por meio da classificação TNM.

## REFERÊNCIAS

1. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil [eletrônica]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2010. Último acessado em 22 de julho de 2013. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa> taxas de incidência ao
2. Romero FR, Romero AW, Almeida RM, Tambara Filho R. A prevalência de câncer de próstata câncer no Brasil é maior em homens negros do que em homens brancos: revisão sistemática e meta-análise. Int Braz J Urol 2012; 38:440-7.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-36.
4. Chinegwundoh F; PROCESS Study Group. Differences in the epidemiology and presentation of prostate cancer in Black and White men in England: lessons learnt from the process study. BJU Int 2009;103:723-4.
5. Forbat L, Place M, Kelly D, Hubbard G, Boyd K, Howie K, Leung HY. A cohort study reporting clinical risk factors and individual risk perceptions of prostate cancer: implications for PSA testing. BJU Int 2013;111:389-95.
6. Fleshner NE, Lawrentschuk N. Risk of developing prostate cancer in the future: overview of prognostic biomarkers. Urology 2009;73(5 Suppl):S21-7.
7. Scardino PT. Early detection of prostate cancer. Urol Clin North Am 1989;16:635-55.
8. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservativemanagement of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005;293:2095-101.

9. Ankerst DP, Till C, Boeck A, Goodman P, Tangen CM, Feng Z, et al. The impact of prostate volume, number of biopsy cores and American Urological Association symptom score on the sensitivity of cancer detection using the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator. *J Urol* 2013;190:70-6.
10. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992;23:211-22.
11. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, Loblaw DA, Sugar L, Narod SA, Kattan MW. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3582-8.
12. Devonec M, Chapelon JY, Cathignol D. Comparison of the diagnostic value of sonography and rectal examination in cancer of the prostate. *Eur Urol* 1988;14:189-95.
13. Ortiz Cabria R, Adiazola Semino M, Tejada Bañez E, Alonso Villalba A, García Cobo E, Romero Rodríguez F, Monfá Bosch JM. [Statistical study of probabilities of rectal palpation, total PSA, and PSA density in prostate cancer]. *Arch Esp Urol* 2002;55:35-40.
14. Gregorio EP, Grando JP, Saqueti EE, Almeida SH, Moreira HA, Rodrigues MA. Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA density in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/mL. *Int Braz J Urol* 2007;33:151-60.
15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-90.
16. Palmerola R, Smith P, Elliot V, Reese CT, Mahon FB, Harpster LE, Icitovic N, Raman JD. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol* 2012;19:6542-7.
17. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007;70:1117-20.
18. Roobol MJ, van Vugt HA, Loeb S, Zhu X, Bul M, Bangma CH, et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. *Eur Urol* 2012;61:577-83.
19. Gosselaar C, Roobol MJ, van den Bergh RC, Wolters T, Schröder FH. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer--a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2009;55:139-46.
20. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70-98.
21. Alcaraz A, Burgos FJ, Cózar JM, Gómez-Veiga F, Morote J, Solsona E, et al. Prostate cancer in Spain: from guidelines to clinical practice. *BJU Int* 2011;108:61-6.
22. Placer J, Morote J. [Usefulness of prostatic specific antigen (PSA) for diagnosis and staging of patients with prostate cancer]. *Arch Esp Urol* 2011;64:659-80.

23. Schröder F, Kattan MW. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54:274-90.
24. Roobol MJ, Carlsson SV. Risk stratification in prostate cancer screening. *Nat Rev Urol* 2013;10:38-48.
25. Tang P, Sun L, Uhlman MA, Polascik TJ, Freedland SJ, Moul JW. Baseline PSA as a predictor of prostate cancer-specific mortality over the past 2 decades: Duke University experience. *Cancer* 2010;116:4711-7.
26. Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001;57:83-90.
27. Rashid MM, Alam AK, Habib AK, Rahman H, Hossain AK, Salam MA, Rahman S. Efficacy of lower cut off value of serum prostate specific antigen in diagnosis of prostate cancer. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2012;38:90-3.
28. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
29. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335:304-10.
30. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol* 1995;75:347-53.
31. Grossklaus DJ, Smith JA Jr, Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. The free/total prostate-specific antigen ratio (%fPSA) is the best predictor of tumor involvement in the radical prostatectomy specimen among men with an elevated PSA. *Urol Oncol* 2002;7:195-8.
32. Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schröder FH, Bangma CH. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol* 2009;55:563-74.
33. Faria EF, Carvalhal GF, dos Reis RB, Tobias-Machado M, Vieira RA, Reis LO, et al. Use of low free to total PSA ratio in prostate cancer screening: detection rates, clinical and pathological findings in Brazilian men with serum PSA levels <4.0 ng/mL. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E653-7.
34. Auprich M, Augustin H, Budäus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2012;109:1627-35.
35. Mungan AG, Erol B, Akduman B, Bozdogan G, Kiran S, Yesilli C, Mungan NA. Values for free/total prostate-specific antigen ratio as a function of age: necessity of reference validation in a Turkish population. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:912-6.



36. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. *Urology* 2002;59:889-93.
37. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter HB. PSA doubling time versus PSA velocity to predict high-risk prostate cancer: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol* 2008;54:1073-80.
38. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter BH. The Optimal Application of Prostate-Specific Antigen (PSA) Velocity to Predict High-Risk Disease. *Eur Urol* 2008;54:978-9.
39. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.
40. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:462-9.
41. Tarcan T, Ozveri H, Biren T, Türkeri L, Akdas A. Evaluation of prostate specific antigen density and transrectal ultrasonography-guided biopsies in 100 consecutive patients with a negative digital rectal examination and intermediate serum prostate specific antigen levels. *Int J Urol* 1997;4:362-7.
42. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56:255-60.
43. Truong M, Yang B, Jarrard DF. Toward the detection of prostate cancer in urine: a critical analysis. *J Urol* 2013;189:422-9.
44. Sardana G, Diamandis EP. Biomarkers for the diagnosis of new and recurrent prostate cancer. *Biomark Med* 2012;6:587-96.
45. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol* 2013;190:389-98.
46. Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, De Luca S, Passera R, Bollito E, et al. Head-to-Head Comparison of Prostate Health Index and Urinary PCA3 for Predicting Cancer at Initial or Repeat Biopsy. *J Urol* 2013;190:496-501.
47. Panebianco V, Sciarra A, De Berardinis E, Busetto GM, Lisi D, Buonocore V, et al. PCA3 urinary test versus 1H-MRSI and DCEMR in the detection of prostate cancer foci in patients with biochemical alterations. *Anticancer Res* 2011;31:1399-405.
48. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Oikawa T, Shimazui T, Murayama S, et al. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int* 2013;111:928-33.
49. Hennig RC, Wilson SR. Suprapubic sonographic detection of prostate carcinoma. *J Clin Ultrasound* 1985;13:101-6.
50. Kökeny GP, Cerri GG, de Oliveira Cerri LM, de Barros N. Correlations among prostatic biopsy results, transrectal ultrasound findings and PSA levels in diagnosing prostate adenocarcinoma. *Eur J Ultrasound* 2000;12:103-13.

51. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157:902-6.
52. Kim YM, Park S, Kim J, Park S, Lee JH, Ryu DS, et al. Role of prostate volume in the early detection of prostate cancer in a cohort with slowly increasing prostate specific antigen. *Yonsei Med J* 2013;54:1202-6.
53. Teng J, Chen M, Gao Y, Yao Y, Chen L, Xu D. Transrectal sonoelastography in the detection of prostate cancers: a meta-analysis. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E614-20.
54. Aboumarzouk OM, Ogston S, Huang Z, Evans A, Melzer A, Stolzenberg JU, et al. Diagnostic accuracy of transrectal elastosonography (TRES) imaging for the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012;110:1414-23.
55. Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Buchner A, Karl A, Roosen A, et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urol Oncol* 2011;29:295-301.
56. Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:103-10.
57. 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 Int* 2001;87:66-9.
58. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, Barentsz JO. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005;237:541-9.
59. Kubik-Huch RA, Hailemariam S, Hamm B. CT and MRI of the male genital tract: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 1999;9:16-28.
60. Talab SS, Preston MA, Elmi A, Tabatabaei S. Prostate cancer imaging: what the urologist wants to know. *Radiol Clin North Am* 2012;50:1015-41.
61. Yeung AR, Vargas CE, Falchook A, Louis D, Olivier K, Keole S, et al. Dose-volume differences for computed tomography and magnetic resonance imaging segmentation and planning for proton prostate cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1426-33.
62. Fuchsjäger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107-20.
63. Older RA, Lippert MC, Gay SB, Omary RA, Hillman BJ. Computed tomography appearance of the prostatic fossa following radical prostatectomy. *Acad Radiol* 1995;2:470-4.
64. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243:28-53.
65. Van den Bergh L, Koole M, Isebaert S, Joniau S, Deroose CM, Oyen R, et al. Is there an additional value of <sup>11</sup>C-choline PET-CT to T2-weighted MRI images in the localization of intraprostatic tumor nodules? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1486-92.
66. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a

- prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
67. Schröder F, Kattan MW. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54:274-90.
  68. Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, Karakiewicz PI, Scardino PT. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncol* 2009;5:1555-84.
  69. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:79-85.
  70. van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Wolters T, Zhu X, Bul M, Schröder FH, et al. Critical assessment of prebiopsy parameters for predicting prostate cancer metastasis and mortality. *Can J Urol* 2011;18:6018-24.
  71. Potts JM, Lutz M, Walker E, Modlin C, Klein E. Trends in PSA, age and prostate cancer detection among black and white men from 1990-2006 at a tertiary care center. *Cancer* 2010;116:3910-5.
  72. Evans S, Metcalfe C, Ibrahim F, Persad R, Ben-Shlomo Y. Investigating Black-White differences in prostate cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;123:430-5.
  73. Romero FR, Romero AW, Almeida RM, Oliveira FC Jr, Tambara Filho R. The significance of biological, environmental, and social risk factors for prostate cancer in a cohort study in Brazil. *Int Braz J Urol* 2012;38:769-78.
  74. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA editors. *Campbell-Wash Urology*. 9th ed. Saunders-Elsevier;2007. p. 2854-71.
  75. Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D, Catalona WJ. Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1996;155:1841-3.
  76. Elshafei A, Moussa AS, Hatem A, Ethan V, Panumatrassamee K, Hernandez AV, et al. Does positive family history of prostate cancer increase the risk of prostate cancer on initial prostate biopsy? *Urology* 2013;81:826-30.
  77. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *Urol Clin North Am* 1997;24:299-306.
  78. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW Jr, Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987;138:92-8.
  79. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2013;189(1 Suppl):S2-S11.
  80. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42.

81. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V, et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013;24:1141-62.
82. Dong F, Wang C, Farris AB, Wu S, Lee H, Olumi AF, et al. Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2012;36:838-43.
83. Lima NG, Soares D de F, Rhoden EL. Importance of prostate-specific antigen (PSA) as a predictive factor for concordance between the Gleason scores of prostate biopsies and RADICAL prostatectomy specimens. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jun;68(6).
84. Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005;173:1930-4.
85. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:529-34.
86. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Montorsi F, Porter C, Scattoni V, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007;52:436-44.
87. Porter CR, Gamito EJ, Crawford ED, Bartsch G, Presti JC Jr, Tewari A, et al. Model to predict prostate biopsy outcome in large screening population with independent validation in referral setting. *Urology* 2005;65:937-41.
88. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995;46:205-12.
89. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Porter C, Montorsi F, Haese A, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J Urol* 2007;177:510-5.
90. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50:498-505.
91. Numao N, Yoshida S, Komai Y, Ishii C, Kagawa M, Kijima T, et al. Usefulness of Pre-biopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Clinical Variables to Reduce Initial Prostate Biopsy in Men with Suspected Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2013;190:502-8.
92. Zaytoun OM, Stephenson AJ, Fareed K, El-Shafei A, Gao T, Levy D, et al. When serial prostate biopsy is recommended: most cancers detected are clinically insignificant. *BJU Int* 2012;110:987-92.
93. Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol* 2005;12 Suppl 1:44-8.
94. Canto EI, Singh H, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Effects of systematic 12-core biopsy on the performance of percent free prostate specific antigen for prostate cancer detection. *J Urol* 2004;172:900-4.

95. Belas O, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Mozer P, Bitker MO, et al. Low accuracy of routine ultrasound-guided systematic 12-core biopsies in prostate tumor mapping. *Can J Urol* 2012;19:6366-72.
96. Irani J, Blanchet P, Salomon L, Coloby P, Hubert J, Malavaud B, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol* 2013;190:77-83.
97. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-4.
98. Abdollah F, Novara G, Briganti A, Scattoni V, Raber M, Roscigno M, et al. Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? *Urology* 2011;77:921-5.
99. Shen PF, Zhu YC, Wei WR, Li YZ, Yang J, Li YT, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2012;14:310-5.
100. De Nunzio C, Albisinni S, Cicione A, Gacci M, Leonardo C, Esperto F, et al. Widespread high grade prostatic intraepithelial neoplasia on biopsy predicts the risk of prostate cancer: a 12 months analysis after three consecutive prostate biopsies. *Arch Ital Urol Androl* 2013;85:59-64.
101. Pepe P, Fraggetta F, Galia A, Skonieczny G, Aragona F. PCA3 score and prostate cancer diagnosis at repeated saturation biopsy. Which cut-off: 20 or 35? *Int Braz J Urol* 2012;38:489-95.
102. Kravchick S, Peled R, Ben-Dor D, Dorfman D, Kesari D, Cytron S. Comparison of different local anesthesia techniques during TRUS-guided biopsies: a prospective pilot study. *Urology* 2005;65:109-13.
103. Trucchi A, De Nunzio C, Mariani S, Palleschi G, Miano L, Tubaro A. Local anesthesia reduces pain associated with transrectal prostatic biopsy. A prospective randomized study. *Urol Int* 2005;74:209-13.
104. Lee-Elliott CE, Dundas D, Patel U. Randomized trial of lidocaine vs lidocaine/bupivacaine periprostatic injection on longitudinal pain scores after prostate biopsy. *J Urol* 2004;171:247-50.
105. Barbosa RA, da Silva CD, Torniziello MY, Cerri LM, Carmona MJ, Malbouisson LM. A comparative study among three techniques of general anesthesia for ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *Rev Bras Anesthesiol* 2010;60:457-65.
106. Carlsson S, Bratt O, Stattin P, Egevad L. Current routines for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a web-based survey by the Swedish Urology Network. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:405-10.
107. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pépin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol* 2012;62:453-9.
108. Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, Challacombe B, Pilcher J, Kirby R. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int* 2012;109:1781-5.
109. Adibi M, Pearle MS, Lotan Y. Cost-effectiveness of standard vs intensive antibiotic regimens for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy prophylaxis. *BJU Int* 2012;110(2 Pt 2):E86-91.

110. Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology* 2013;81:1142-6.
111. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157:902-6.
112. 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;238:597-603.
113. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1503-7.
114. Fuchsjäger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107-20.
115. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Gallina A, Dehò F, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:112-9.
116. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1443-6.
117. Sartor O, Eisenberger M, Kattan MW, Tombal B, Lecouvet F. Unmet needs in the prediction and detection of metastases in prostate cancer. *Oncologist* 2013;18:549-57.