

## Biópsia de Próstata

### *Autoria:*

*Antonio Carlos Lima Pompeo*

*Eliney Ferreira Faria*

*Gustavo Cardoso Guimarães*

*José Ribamar Calixto*

*José Ricardo Tuma da Ponte*

*Letícia Medeiros*

*Lucas Nogueira*

*Marcos Lima de Oliveira Leal*

*Milton Berger*

*Wanderley M Bernardo*

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

A Diretriz foi elaborada a partir da elaboração de questões clínicas relevantes e relacionadas às indicações de biópsia prostática. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), permitindo gerar estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Embase, Lilacs/Scielo, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD e GRADE para Ensaios Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa scale para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em [www.cebm.net](http://www.cebm.net)), incluindo a evidência disponível de maior força.

### **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:**

Disseminar as principais recomendações em biópsia de próstata (indicações e complicações).

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico definitivo do câncer de próstata (CaP) é estabelecido pela biópsia, realizada preferencialmente por via transretal guiada por ultrassom. Por ser exame invasivo com riscos de complicações, sua realização deve ser limitada a pacientes com suspeita CaP, determinada pela alteração do PSA e/ou exame digital retal da próstata.

A primeira biópsia de próstata foi realizada em 1937 com agulha de Vim Silvermann digitalmente dirigida. Com o advento da ultrassonografia transretal em 1981, os as biópsia passaram a ser realizadas por este método, através de agulhas apropriadas. A biópsia realizada com seis punções, sistemática e aleatória, revolucionou a técnica para o diagnóstico do CaP, sendo conhecida como biópsia sextante<sup>1</sup>(B).

Com a atualização do antígeno prostático específico (PSA) como ferramenta de rastreamento do CaP a partir de 1994 houve um aumento considerável na indicação da biópsia prostática, com muitos resultados falso-negativos sendo evidenciados. Biópsias subsequentes em pacientes nos quais persistiam a suspeita de CaP se tornaram frequentemente necessárias.

### Estratégia de busca

(prostate OR prostatic neoplasm) AND ((biopsy/methods\*) OR (biopsy/complications\*)) = 803

**Principais fatores de exclusão:** estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao PICO, força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

**2ª seleção: 13**

## 1. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES PARA BIÓPSIA DE PRÓSTATA?

Além das indicações clínicas, outro fator a ser considerado na indicação de biópsia é o benefício terapêutico que oferece ao paciente em caso de diagnóstico do câncer. O Índice de Performance Status (IPS), que leva em consideração a capacidade física do indivíduo e a presença de comorbidades, devem ser avaliadas a fim de evitar diagnósticos desnecessários em pacientes muito idosos ou clinicamente debilitados que não irão se beneficiar de tratamento curativo.

A realização indiscriminada de biópsias apresenta além dos riscos inerentes ao procedimento (infecção, hemorragia, risco anestésico, entre outros), a probabilidade de detecção de neoplasias clinicamente insignificantes assim como os riscos decorrentes de eventual tratamento. Com o objetivo de reduzir a realização de biópsias desnecessárias, alguns critérios têm sido adotados restringir sua indicação.

O toque retal (TR) tem valor preditivo positivo de 5-30% em pacientes com PSA abaixo de 2 ng/ml. Aproximadamente 18% dos diagnósticos de CaP são feitos baseados exclusivamente em alterações do TR. A presença de alteração no TR constitui forte indicação para realização de biopsia e está comumente associada a doença agressiva. (Gleason  $\geq 7$ )<sup>2</sup>(A)<sup>3</sup>(C).

O PSA, uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas, não se constitui em marcador câncer específico, podendo estar alterado em outras afecções prostáticas como HPB, prostatite e traumas. O exato nível de corte do PSA a ser utilizado para indicar a biopsia é controverso. Apesar da sua relação direta com a presença do CaP, estudos recentes demonstraram que mesmo com níveis reduzidos, a incidência da neoplasia pode ser significativa. Em pacientes com níveis de PSA (ng/mL)  $\leq 0,5$ , de 0,6 a 1,0, de 1,1 a 2,0, de 2,1 a 3,0 e 3,1 a 4 ng/mL, a incidência de CaP é de 7%, 10%, 17%, 24% e 27%, respectivamente<sup>4</sup>(A).

Sob o ponto de vista prático, pacientes com PSA acima de 10 ng/ml, sem suspeita de prostatite aguda, a biópsia deve ser sempre realizada. Naqueles com PSA abaixo de 2,5 ng/ml, esta tem indicação em situações especiais como TR suspeito e/ou velocidade do PSA elevada ( $>0,5$ ng/ml/ano). Naqueles com PSA entre 2,5ng/ml e 10 ng/ml alguns parâmetros colaboram para aumentar a especificidade na detecção do CaP e diminuir o número de biopsias desnecessárias<sup>5</sup>(D):

# Relação PSA livre/PSA total cuja probabilidade de encontro de CaP é encontrado na tabela 1. A análise desta tabela mostra que quando a relação é menor do  $<10\%$ , o aumento do risco do diagnóstico do CaP é significativo. Em contrapartida valores maiores do que 20% a probabilidade de CaP é reduzida. Na prática é utilizada para indicação da biopsia quando o PSA se encontra entre 4,0 e 10 ng/dl. Para valores inferiores de PSA seu emprego ainda é controverso.

Tabela 1. Probabilidade de CaP baseado no tPSA e na %PSALT

PSA (ng/mL)	Probabilidade de (CaP%)	%PSALT	Probabilidade de CaP (%)
1 a 3	-	< 20	11
4 a 10	25	0 a 10	56
-	-	10 a 15	28
-	-	15 a 20	20
-	-	20 a 25	16
-	-	> 25	8

# Velocidade do PSA: O aumento do PSA durante um determinado período de tempo pode ajudar na distinção entre os pacientes com HPB e aqueles com CaP. Esse conceito introduzido por Carter recebeu o nome de velocidade do PSA (PSAV). A PSAV em níveis maiores que 0,75 ng/mL por ano foi associada a maior probabilidade do diagnóstico do CaP, o que foi confirmado em estudos subsequentes. Em pacientes com níveis de PSA entre 4,0 ng/mL e 10,0 ng/mL, esse nível de corte apresenta sensibilidade de 79 % e especificidade de 90 %. Níveis de PSA abaixo de 4,0 ng/mL sua sensibilidade diminuiu para 11 %. Embora seja um parâmetro útil, a aplicação clínica da PSAV deve ser feita com muita cautela.

# Densidade do PSA: Conceitualmente densidade do PSA (PSAD) consiste na divisão do valor plasmático do PSA pelo volume prostático estimado por ultrassonografia transretal. Foi demonstrada uma relação direta entre o risco de CaP e a densidade do PSA. Catalona e colaboradores demonstraram que a utilização de valores iguais ou superiores a 0,15 como referências para a indicação de biopsia prostática em pacientes com PSA entre 4,0 ng/mL e 10,0 ng/mL faz com que metade dos CaP nesses pacientes não seja detectada. Valores de corte mais baixos aparentemente aumentam a especificidade e a sensibilidade. Os valores da densidade do PSA também se mostraram diretamente relacionados com a agressividade tumoral e com as taxas de recorrência após tratamento.

A correta estimativa da densidade do PSA requer a realização de ultrassonografia transretal, que é método desconfortável, invasivo e de custo elevado. A PSAD pelas razões destacadas não é amplamente utilizada.

# PSA Ajustado à Idade: Reconhecidamente os níveis sanguíneos de PSA não se mantêm estáveis ao longo da vida. Existe uma clara tendência de elevação sérica com o aumento da idade e por essa razão os valores devem ser ajustados. (tabela 2)

Tabela 2:. Valores de PSA ajustados à idade

Idade (anos)	Valor normal de PSA (ng/mL)
-	0 – 2,5
40-49	3,5
50-59	4,5
60-69	6,5
70-79	

A utilização de estratégias como a medida da densidade do PSA, o PSA ajustado à idade, a velocidade de PSA e a dosagem de suas formas moleculares ainda é feita sob ressalvas, uma vez que, dentre elas, somente a %PSALT comprovadamente resultou no aumento da acurácia da detecção do CaP.

## 2. QUAL ANTIBIÓTICO PROFILAXIA RECOMENDADA ANTES DA REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA?

O antibacteriano habitualmente usado é a levofloxacina ou a ciprofloxacina oral na dosagem de 500 mg, uma hora antes do procedimento. Nos pacientes diabéticos, imunodeprimidos, em uso recente de corticoide, disfunção urinária grave, próstatas > 75 gramas, administra-se mais duas doses subseqüentes a cada 24 horas. Nos casos de portadores de valvulopatias cardíacas, é necessário utilizarmos esquemas específicos e rigorosos de profilaxia<sup>6</sup>(B).

## 3. QUANDO ESTÁ INDICADA A REBIÓPSIA DE PRÓSTATA?

Em inúmeras situações clínicas a suspeita de CaP persiste apesar do resultado negativo da biópsia. Reconhece-se que aproximadamente um terço dos tumores não é diagnosticado na biópsia inicial.

A probabilidade de diagnóstico de CaP se reduz com a realização de procedimentos subsequentes. A taxa de detecção em 4 biópsias consecutivas foi respectivamente de 34%, 19%, 8% e 7%. Este fato justifica o questionamento de até quando persistir na realização de rebiópsias<sup>7</sup>(B).

#### 4. QUAIS SÃO OS FATORES PREDITIVOS E INDICATIVOS PARA REBIÓPSIA DE PRÓSTATA?

1. Persistência / aumento dos níveis de PSA
2. TR alterado
3. Proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP)

A presença focal de neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grau como achado isolado não constitui informação relevante que justifique a indicação sistemática de re-biopsia. Entretanto, casos com PIN extenso e multifocal a alternativa de nova biopsia deve ser considerada.

Buscando melhorar a acurácia das biópsias subsequentes, inúmeros progressos foram obtidos, relacionados à técnica do procedimento, aos métodos de imagem e laboratoriais:

# Biópsia de Saturação: Conceitualmente significa a retirada de pelo menos 20 fragmentos da próstata. Esta técnica favorece o aumento nas taxas de detecção do CaP entre 13,5 e 41%,. Sua acurácia, como já destacado, tem tendência a redução em pacientes com biópsias negativas subsequentes assim como diagnóstico de tumores menos agressivos<sup>8</sup>(D).

# PCA3: A dosagem elevada do PCA3 na urina se mostrou superior ao PSA total, e a relação do PSAL/T na detecção de CaP. Sua maior indicação é na determinação da necessidade de re-biopsia em homens com biópsias iniciais negativas. Entretanto, o nível de corte ainda não está bem estabelecido, conforme demonstrado na tabela abaixo<sup>9</sup>(C).

Tabela 3:

**PCA3 score accuracy in diagnosing prostate cancer: cut-off 20 vs 35.**

Accuracy	PCA3 ≥ 20	Vs	PCA3 ≥ 35
Sensitivity	90.6%		71.9%
Specificity	27.9%		41.8%
PPV	31.9%		31.5%
NPV	88.9%		80.0%
Diagnostic accuracy	44.9%		50.0%

PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value

# Exames de Imagem: A ultrassonografia reconhecidamente tem menor acurácia na identificação de CaP. Novas modalidades têm sido introduzidas, com resultados iniciais superiores à técnica convencional, porém ainda não foram incorporadas na prática clínica. Destaque-se neste cenário a elastografia e a US com contraste específico (*C.CEUS*). A RM é superior a US na identificação do CaP, principalmente em casos de localização na região anterior. A espectroscopia pode ser utilizada visando o aumento da acurácia da RM, com taxa de detecção do CaP de 29,2 % e sensibilidade de 83%. A modalidade multiparamétrica constituiu avanço significativo, e quando associada a US para direcionar biopsias das áreas suspeitas, eleva o índice de positividade em 55%.

Recomenda-se, preferencialmente, realizar a nova biópsia após pelo menos seis semanas da inicial, e se houver indicação de 3ª ou 4ª rebiópsias, aguardar oito semanas<sup>10</sup>(B). Não há maior índice de complicações quando seguidas tais recomendações. A indicação das 3ª e 4ª biópsias segue de acordo com a suspeita clínica da lista dos fatores preditivos<sup>11</sup>(B).

## 5. QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA DE PRÓSTATA?<sup>10</sup>(B)

### IMEDIATAS

- Sangramento retal: 2,1%;
- Hematúria: 62%;
- Episódios vaso-vagais: 2,8%.

### TARDIAS

- Febre: 2,9%;
- Hematospermia: 9,8%;
- Disúria persistente: 7,2%;
- Infecção: 2,5%;
- Prostatite aguda: 1,8%;
- Uro-sepsis: 0,1%.

Não há consenso quanto ao exato número de fragmentos na rebiópsia, entretanto, mais da metade dos diagnósticos foi feita nos novos fragmentos, além das sextantes<sup>10</sup>(B). O número de fragmentos na biópsia prostática deve ser de pelo menos oito, representativos das diferentes regiões da glândula com ênfase nas áreas suspeitas ao exame retal ou ultrassonografia. Na biópsia inicial número de fragmentos superior a 12 não aumenta significativamente a acurácia do exame. Deve-se reservar essa conduta para os casos de rebiópsias<sup>12</sup>(B).

### Recomendações

#### Indicações de Biópsia:

- Toque retal prostático alterado;
- PSA > 10 ng/ml;
- PSA entre 4 e 10 ng/ml considerar a relação entre PSA livre e total: indicada se <10%;

- PSA entre 2,5 e 4 ng/ml em pacientes jovens ou pertencentes a grupos de risco - considerar velocidade do PSA.

**Técnica:**

- Profilaxia antibacteriana;
- Punções dirigidas pela ultrassonografia (acima de 10 fragmentos envolvendo as faces látero laterais).

**Indicações de rebiópsia:**

- Alteração no toque retal;
- Aumento / persistência dos níveis elevados de PSA;
- Presença de PIN extenso e multifocal;
- Proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP).

**REFERÊNCIAS**

1. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989;142:71-5.
2. 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.
3. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol 2008;54:581-8.
4. 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 < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350:2239-46.
5. Steuber T, O'Brien MF, Lilja H. Serum markers for prostate cancer: a rational approach to the literature. Eur Urol 2008;54:31-40.
6. Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Canby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. J Urol 2002;168:1021-3.
7. 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.
8. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review. Eur Urol 2002;42:93-103.
9. 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.
10. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol 2001;166:1679-83.
11. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. J Urol 2002;168:500-3.

12. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. J Urol 2004;171:1089-92.