

## REPEATED PROSTATE BIOPSIES IN MEN WHO PERSIST WITH CLINICAL SUSPICION OF PROSTATE CANCER

EDUARDO P. RIBEIRO, ROGÉRIO P. MORITZ

Division of Urology, School of Medicine, Federal University of Santa Catarina, and Ultralitho Medical Center, Florianópolis, SC, Brazil

### ABSTRACT

**Purpose:** The indications for repeating biopsy in patients with suspected prostate cancer and first negative biopsy are not defined. The aim of this study was to evaluate the prevalence of prostate cancer among men who underwent repeated biopsy, and to identify criteria that allow greater precision in subsequent biopsies indications.

**Materials and Methods:** A total of 112 patients who underwent one or more transrectal sextant biopsies from March/94 to July/99 were evaluated. The indications for repeating biopsy were one or more of the following findings: elevated PSA (4 to 9.9 ng/ml and PSA density  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>, or  $\geq 10$  ng/ml), suspicious digital rectal examination or transrectal ultrasonography, suspicious or unsatisfactory previous biopsy, or the presence of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN).

**Results:** A total of 29 (25.9% of 112) patients presented with prostate cancer on repeated biopsy. Nineteen patients (17% of 112) were diagnosed on the second biopsy, and 10 patients (41.6% of 24) on the third. All positive cases presented either with a PSA of 4 to 9.9 ng/ml and PSA density  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> or a PSA  $\geq 10$  ng/ml. The PSA was  $\geq 10$  ng/ml in 9 (90%) of 10 tumors diagnosed by the third biopsy. Prostate cancer was present in 4 (40%) of 10 patients with suspicious findings on previous biopsies and in 2 (20%) of 10 with high grade PIN.

**Conclusions:** Over 25% of men with suspected prostate cancer and a first negative biopsy are found to be positive in subsequent biopsies. At least two sets of biopsies should be carried out to exclude cancer in this group of patients. A third set is indicated in men with PSA  $\geq 10$  ng/ml and may not be necessary in those with PSA  $< 4$  ng/ml or PSA of 4.0 to 9.9 ng/ml with density  $< 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>.

**Key words:** prostate; prostatic neoplasms; biopsy; prostate-specific antigen

**Braz J Urol, 26: 602-608, 2000**

### INTRODUÇÃO

A biópsia prostática trans-retal (BPTR), guiada pela ultra-sonografia trans-retal (USTR), é o melhor exame diagnóstico em indivíduos com suspeita clínica de câncer de próstata (CaP), embora ainda apresente um número razoável de falso negativos. Mesmo quando utilizados todos os testes hoje disponíveis para o rastreamento do CaP, a positividade da BPTR varia entre 20 e 40% (1). Em outras palavras, na maioria dos pacientes não se detecta malignidade. Nestes casos, situações benignas, que se confundem com o CaP durante o rastreamento, devem ser inicialmente

investigadas. Mesmo assim, em muitos destes pacientes, a suspeita clínica do CaP não pode ser totalmente afastada, e uma nova biópsia acaba sendo indicada (2).

Como existem evidências bastante convincentes de que a neoplasia intra-epitelial da próstata (PIN) de alto grau seja uma lesão pré-maligna, estes pacientes devem ser acompanhados mais de perto, com dosagem do PSA a intervalos menores, e se necessário, com a repetição da BPTR (3).

A rebiópsia pode ainda ser indicada quando o laudo histopatológico inicial é inconclusivo. Isto ocorre quando existem áreas de atipia suspeitas, ou quando a amostra coletada é inadequada (4,5).

A persistência da suspeita clínica do CaP em pacientes com biópsia prévia negativa permanece um desafio nos dias atuais. Não se sabe ao certo quantas vezes e após quanto tempo estas biópsias devem ser repetidas. Além disso, por ser um procedimento invasivo, desconfortável, sujeito a complicações, e de alto custo, a BPTR não pode ser realizada de forma indiscriminada. Também não estão ainda totalmente definidos quais os valores preditivos para o CaP na rebiópsia dos exames utilizados no rastreamento da doença e da biópsia inicial inconclusiva ou com PIN (4,6-8).

No presente estudo, procurou-se determinar a prevalência do CaP em pacientes submetidos a rebiópsias prostáticas por permanecerem com suspeita clínica após uma biópsia inicial negativa. Da mesma forma, pretendeu-se identificar critérios para a indicação de biópsias prostáticas repetidas.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo não controlado, realizado a partir da revisão de prontuários médicos. Foram incluídos todos os pacientes, atendidos entre março de 1994 e julho de 1999, que realizaram uma ou mais rebiópsias de próstata em função da persistência da suspeita clínica de CaP após uma biópsia prévia negativa.

Foram identificados 112 pacientes, com idade média de 69.4 anos (55 – 85). Destes, 88 (78.6%), 19 (17.0%), 3 (2.6%) e 2 (1.8%) realizaram respectivamente, duas, 3, 4 e 5 biópsias prostáticas, em um total de 143 rebiópsias.

As indicações para a realização destas rebiópsias foram relacionadas tanto à suspeita clínica, através do toque retal (TR), antígeno prostático específico (PSA), e USTR, quanto ao laudo histopatológico das biópsias prévias, através da presença de PIN ou biópsia prévia inconclusiva (suspeita ou inadequada), sendo que alguns pacientes apresentavam duas ou mais indicações associadas.

Dados referentes à idade, ao TR, à USTR, à dosagem sérica do PSA e suas derivações – densidade do PSA (dPSA), velocidade do PSA (vPSA) e relação PSA livre/total (PSA<sub>l</sub>/t) – e ao diagnóstico histopatológico de cada biópsia foram coletados.

O PSA foi dosado em todos os pacientes. A fração do PSA sérico livre foi dosada em apenas 38 (33.9%) pacientes, sem que houvesse um critério padronizado para a sua indicação. Por este motivo, o índice PSA<sub>l</sub>/t foi excluído da análise dos resultados. A vPSA foi determinada somente para os pacientes com intervalo entre a biópsia inicial e final maior ou igual a 6 meses. A dPSA foi calculada para todos os pacientes com PSA entre 4 e 9.9 ng/ml, medindo-se o volume prostático através da USTR. Os pontos de corte utilizados para a análise da dPSA e vPSA foram de, respectivamente, 0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup> e 0.75 ng/ml/ano. O PSA indicou biópsia quando entre 4 e 9.9 ng/ml e dPSA  $\geq$  0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup>, ou quando  $\geq$  10 ng/ml independente da dPSA. A USTR indicou biópsia quando detectou área hipoeócica na zona periférica. Todos os exames ultra-sonográficos e biópsias prostáticas foram realizados de forma padronizada por um único urologista. A biópsia foi guiada pelo USTR e os fragmentos prostáticos retirados em sextante. Nas áreas consideradas suspeitas ao TR ou à USTR, ou com achado histopatológico prévio inconclusivo, indicou-se a retirada de 3 fragmentos adicionais.

O intervalo mediano entre as BPTR foi de 7.5 meses (variação 1 - 59), variando conforme a suspeita da doença e a ansiedade do paciente.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com o número de biópsias realizadas (duas, 3, 4 ou mais). Estes foram analisados comparativamente em relação à porcentagem de biópsias positivas, ao intervalo entre as duas últimas biópsias, e ao número de fragmentos coletados pela última biópsia.

Os exames TR, USTR, PSA, vPSA e dPSA foram relacionados aos achados positivos ou negativos das últimas biópsias, e os valores de sensibilidade, especificidade, e valor preditivo positivo (VPP) para estes exames foram calculados. Da mesma forma, pacientes com biópsias prévias inconclusivas ou com PIN de baixo e alto grau foram avaliados quanto ao resultado das últimas biópsias.

A análise estatística foi executada no programa Epi info 6.0®. O teste t de student foi empregado para a análise das variáveis contínuas uniformemente distribuídas, o teste Mann-Whitney para variáveis contínuas não uniformemente distribuídas e o teste de qui-quadrado para comparações categóricas.

Os dados referentes a bibliografia utilizada foram armazenados em um banco de dados do programa de computador Endnote 3.0®.

**RESULTADOS**

Dos 112 pacientes estudados, 29 (25.9%) apresentaram CaP (Tabela-1). A positividade para o CaP de 41.6% (10 de 24) na terceira biópsia foi estatisticamente maior que na segunda, de 17% (19 de 112) ( $p < 0.0005$ ). Nenhum caso de câncer foi detectado pela quarta ou quinta biópsia. Não houve diferença significativa com relação ao intervalo entre as duas últimas biópsias ( $p = 0.81$ ), e ao número de fragmentos coletados por biópsia ( $p = 0.50$ ) entre as segundas e terceiras biópsias. Também não houve diferença entre a média dos valores de PSA que antecederam a estas biópsias, iguais a  $13.5 \pm 10.4$  e  $14.7 \pm 8.8$  ng/ml, respectivamente ( $p = 0.52$ ).

O tempo de seguimento médio decorrido entre a primeira e última biópsia para os homens com e sem CaP na rebiópsia foi igual a  $17.2 \pm 12.6$  e  $14.6 \pm 14.4$  meses ( $p = 0.38$ ). A idade média dos pacientes

com CaP na rebiópsia foi maior que a dos pacientes sem CaP ( $71.6 \pm 5.9$  e  $68.7 \pm 6.2$  anos;  $p = 0.03$ ).

Os resultados da segunda e terceira biópsia, representados na Tabela-2, foram divididos de acordo com os valores de PSA. Pacientes com PSA  $< 4$  ng/ml não apresentaram CaP. Em 13 (68.4%) dos 19 casos positivos na segunda biópsia e em 9 (90%) dos 10 casos na terceira o PSA foi  $\geq 10$  ng/ml.

A Tabela-3 apresenta os resultados obtidos pelos exames para detecção do CaP. O PSA foi considerado alterado quando entre 4 e 9.9 ng/ml e dPSA  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> ou quando  $\geq 10$  ng/ml. Todos os pacientes com CaP apresentaram PSA alterado, sendo que este foi o indicador mais sensível (100%). O TR foi o exame que apresentou o menor número de falso positivos, sendo o indicador isolado mais específico (80.7%). A combinação PSA + TR alterados formou o indicador com o maior valor preditivo positivo (53.3%) e a maior especificidade (91.6%), às custas de uma baixa sensibilidade (27.9%). Todos os pacientes com CaP e PSA entre 4 e 9.9 ng/ml apresentaram dPSA  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>.

**Table 1 - Incidence of prostate cancer according to the number of biopsies.**

*Incidência de câncer de próstata segundo o número de biópsias realizadas.*

Biopsies	Patients	Cancer	Positive	Interval*	N of Fragments**
2	112	19	17.0%	$12.8 \pm 13.4$	$7.0 \pm 1.7$
3	24	10	41.6%	$9.2 \pm 18.2$	$7.9 \pm 3.7$
4 ou +	5	0	0%	$6.8 \pm 3.5$	$9.0 \pm 2.4$
Total	112	29	25.9%	$12.1 \pm 12.6$	$7.2 \pm 2.9$

\* Interval in months between the last 2 biopsies; \*\* number of fragments in the final biopsy.

\* Intervalo em meses entre as duas últimas biópsias; \*\* No. fragmentos da biópsia final.

**Table 2 - Incidence of prostate cancer according to the PSA value before the second and the third biopsy.**

*Incidência de câncer de próstata de acordo com o PSA prévio à segunda e terceira biópsias.*

PSA (ng/ml)	Second Biopsy			Third Biopsy		
	Patients	Cancer	Positive	Patients	Cancer	Positive
$< 4$	4 (3.6%)	0	0%	1 (4.2%)	0	0%
4 - 9.9	49 (43.8%)	6	12.2%	6 (25%)	1	16.6%
$\geq 10$	59 (52.6%)	13	22%	17 (70.8%)	9	52.9%

REPEATED PROSTATE BIOPSIES

**Table 3 - Results of the exams for prostate cancer detection in patients submitted to re-biopsies.**

*Resultados dos exames para detecção do câncer de próstata em rebiópsias.*

Exams	Ca / total	PPV	Sensibility	Specificity
altered TRUS	12 / 46	26.1%	41.4%	59.0%
altered RE	8 / 24	33.3%	27.6%	80.7%
altered PSA*	29 / 89	32.6%	100.0%	27.7%
altered PSA + RE	8 / 15	53.3%	27.6%	91.6%
PSA $\geq 4 \leq 9.9$ ng/ml	7 / 49	14.3%	24.1%	34.4%
With PSAd $< 0.15$ ng/ml/cm <sup>3</sup>	0 / 20	-	-	-
With PSAd $\geq 0.15$ ng/ml/cm <sup>3</sup>	7 / 29	24.1%	24.1%	73.5%
PSA $\geq 10$ ng/ml	22 / 60	36.7%	75.9%	54.2%
PSAv $\geq 0.75$ ng/ml/year	13 / 35	37.1%	44.8%	73.5%

PPV = positive predictive value.

\* = PSA levels  $\geq 10$  ng/ml or PSA  $\geq 4 \leq 9.9$  ng/ml + PSAd  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>.

PSAd = prostatic specific antigen density, PSAv = prostatic specific antigen velocity.

PPV = Valor Preditivo Positivo; \* Níveis séricos totais de PSA  $\geq 10$  ng/ml ou PSA entre 4 e 9.9 ng/ml com dPSA  $\geq 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>.

**Table 4 - Pathological results of previous and final biopsies.**

*Resultados histopatológicos das biópsias prévias e final.*

Previous Biopsy	Final Biopsy		Total	PPV
	Without Cancer	With Cancer		
Normal	49	17	66	25.7%
Low Grade PIN	5	1	06	16.6%
High Grade PIN	8	2	10	20.0%
Inadequate	15	5	20	25.0%
Suspicious	6	4	10	40.0%
Total	83	29	112	25.9%

PPV = Positive Predictive Value

PPV = Valor Preditivo Positivo

A Tabela-4 relaciona os resultados histopatológicos das biópsias prévias com da biópsia final. O CaP foi detectado em 1 (16.6%) dos 6 pacientes com PIN de baixo grau e em 2 (20%) dos 10 pacientes com PIN de alto grau. A biópsia prévia foi inadequada em 15 pacientes, dos quais 5 (25%) apresentaram CaP, e suspeita em 10 pacientes, dos quais 4 (40.0%) apresentaram resultado positivo.

## DISCUSSÃO

Ainda não existe um consenso na conduta dos pacientes com suspeita clínica de CaP após uma biópsia inicial negativa.

A biópsia guiada pelo USTR, realizada de forma aleatória, em sextante e em áreas suspeitas, caso existam, foi durante vários anos o método de escolha para o diagnóstico histopatológico. O alto índice de falsos negativos ligados a esta técnica interessou alguns pesquisadores a buscarem métodos mais eficazes que apresentassem poucas complicações. Levine et al. (9), ao realizar duas biópsias em sextante consecutivas, em uma única visita, detectaram 30% de casos adicionais. Desta forma, pode comprovar que os casos de CaP descritos por estudos de rebiópsias, como o presente, representam na verdade falso negativos. Eskew et al. (10) introdu-

ziram a biópsia prostática em 5 regiões, na qual fragmentos adicionais aos em sextante foram retirados das extremidades laterais e da porção central da glândula. Com esta nova técnica, aumentou em 35% o número de casos detectados, todos fora da área habitualmente biopsiada pela técnica em sextante, sem aumento nas complicações. Esta técnica, facilmente reproduzível, é válida sobretudo para as rebiópsias, quando a primeira biópsia em sextante foi negativa. Aplicada à primeira biópsia, talvez contribua para a diminuição do número de biópsias repetidas.

Em aproximadamente 20% dos casos, o CaP pode aparecer na zona de transição (11). A biópsia de rotina desta zona prostática é ainda um assunto controverso, principalmente nos casos em que há aumento persistente do PSA não explicado por biópsia prévia, possivelmente relacionado a tumores localizados nesta região (12).

No presente estudo, apenas a zona periférica foi biopsiada, pelo método em sextante, com fragmentos adicionais em áreas suspeitas.

Em diversos estudos, a prevalência geral do CaP nas rebiópsias variou entre 20 e 40% (2,5,6,13-15). Já os índices de positividade da terceira biópsia, quando analisada isoladamente, variaram entre 8 e 26% (2,5,13). Keeth et al. (2) realizaram um estudo no qual 1136 pacientes submeteram-se a uma ou mais biópsias prostáticas por apresentarem PSA entre 4 e 9.9 ng/ml, caso TR e/ou USTR estivessem alterados, ou PSA  $\geq 10$  ng/ml, independente de outros achados. Estes pacientes, parte de um estudo longitudinal de screening do CaP, foram desta forma rebiopsiados sistematicamente a cada 6 meses. Enquanto 34% apresentaram CaP já na primeira biópsia, 427 (37.6%) pacientes foram rebiopsiados. Destes, 82 de 427 (19%) tinham CaP na segunda biópsia, 16 de 203 (8%) na terceira e 6 de 91 (7%) após quatro ou mais biópsias, resultando em um índice de positividade geral das rebiópsias de 24.4%. Este autor conclui que pacientes que mantêm suspeita clínica de CaP deveriam realizar pelo menos duas biópsias prostáticas, e que uma terceira biópsia deve ser considerada para os pacientes com PSA  $\geq 10$  ng/ml ou TR alterado.

O Serviço onde o presente estudo foi desenvolvido apresenta um índice de positividade de 39% en-

tre as biópsias iniciais (16). A prevalência geral de CaP em pacientes submetidos à rebiópsias prostáticas por permanecerem com suspeita clínica da doença foi de 25.9% (29 de 112). A positividade na segunda biópsia foi de 17% (19 de 112) e na terceira foi de 41.6% (10 de 24). Este último índice é superior aos de outros estudos da literatura, sendo possível verificar que houve uma seleção de pacientes com alta suspeita clínica entre os que se submeteram à terceira biópsia. De fato, a proporção de pacientes com PSA  $\geq 10$  ng/ml que foram à segunda biópsia (52.7%) foi menor do que a taxa dos que foram à terceira (70.8%). Dentre estes últimos, encontraram-se 9 (90%) dos 10 tumores detectados na terceira biópsia. Estes resultados confirmam que pacientes que permanecem com suspeita clínica de CaP após uma biópsia inicial negativa devem realizar pelo menos duas biópsias prostáticas, e que uma terceira biópsia deve ser considerada principalmente no grupo de pacientes com PSA  $\geq 10$  ng/ml. Vários autores concordam que, na presença de suspeita clínica mantida, pelo menos uma rebiópsia deve ser realizada (5,6,13,14).

Apenas 5 (4.5%) dos 112 pacientes submeteram-se a 4 ou mais rebiópsias, todos por PSA alterado, sendo que em nenhum deste foi encontrada doença maligna. Este dado sugere que após três biópsias negativas, a chance de detecção de CaP diminui, embora o número baixo de pacientes não permita uma conclusão definitiva.

Vários estudos visando reduzir o número de biópsias prostáticas repetidas foram realizados nos últimos anos, envolvendo o TR e o PSA e suas derivações. Fleshner et al. (6) definiram um subgrupo entre pacientes rebiopsiados que consideraram ser o de mais baixo risco para o CaP, por apresentarem as seguintes características: PSA  $< 10$  ng/ml, dPSA  $< 0.15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>, vPSA  $< 0.75$  ng/ml/ano, ausência de PIN ou atipia em biópsia prévia, USG e TR negativos e ausência de história familiar. Entre 21 pacientes, 5 (23.8%) apresentaram CaP em uma biópsia subsequente. Estes dados sugerem que, através dos exames disponíveis atualmente, ainda não é possível identificar um subgrupo de pacientes com baixo risco que possa ser poupado da repetição da biópsia prostática. Catalona et al. (17) realizaram BPTR em 332 homens com PSA entre 2.5 e 4 ng/ml, entre os quais obteve um índice de

positividade de 22%, demonstrando que nem os pacientes com PSA < 4 ng/ml estão livres de apresentarem a doença. Keetch et al. (8) estudando a dPSA em pacientes com biópsia prévia negativa e PSA entre 4 e 9.9 ng/ml, concluíram que uma proporção significativa de tumores deixariam de ser diagnosticados caso pacientes neste grupo e dPSA < 0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup> fossem poupados de biópsia. Em recente estudo realizado por Fowler et al. (15) a relação PSA livre/total (PSA<sub>l</sub>/t) apresentaram o maior valor preditivo positivo para o CaP em rebiópsias. Djavan et al. (18), com um ponto de corte de 30% para o PSA<sub>l</sub>/t, detectaram 90% dos cânceres (sensibilidade) e eliminou 50% das biópsias repetidas (especificidade).

Todos os casos positivos do presente estudo apresentavam PSA alterado (entre 4 e 9.9 ng/ml e dPSA ≥ 0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup> ou ≥ 10 ng/ml), o que demonstra a grande sensibilidade deste índice na detecção do CaP em rebiópsias. Além disso, sugere que os 4 pacientes com PSA < 4 ng/ml e TR alterado, e os 27 com PSA entre 4 e 9.9 ng/ml e dPSA < 0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup> poderiam ter sido poupados da repetição da biópsia.

Entre os resultados histopatológicos do presente estudo, a biópsia prévia suspeita apresentou valor preditivo positivo de 40% (4 de 10), confirmando a estreita relação deste achado com o CaP nas rebiópsias, embora a amostra seja pequena (4,5). Em estudo recente, Iczkowski et al. (4) encontraram câncer em 42% dos pacientes com proliferação acinar pequena atípica (ASAP) em biópsias prévias. Curiosamente, não houve associação entre PIN de alto grau e o CaP nas rebiópsias analisadas. Em apenas 2 (20%) dos 10 casos com esta alteração na biópsia inicial foi encontrado CaP nas rebiópsias. Estes resultado é similar ao encontrado por Fowler et al. (15), porém difere de uma série de estudos que apontam o PIN de alto grau como lesão pré-neoplásica com forte associação com o CaP (3,14).

## CONCLUSÕES

Aproximadamente 25% dos homens com suspeita clínica para o CaP e biópsia prévia negativa apresentam câncer em biópsias subsequentes. Pelo menos duas biópsias devem ser realizadas nestes pacientes. Uma terceira deve ser conduzida nos homens

com PSA ≥ 10 ng/ml, sendo desnecessária nos que apresentam PSA < 4 ng/ml ou PSA entre 4 e 9.9 ng/ml e dPSA < 0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup>. Pacientes com biópsia prévia suspeita têm 40% de chance de portarem câncer, e devem, portanto ser rebiópsiados.

## REFERÊNCIAS

1. Letran JL, Blase AB, Loberiza FR, Meyer GE, Ransom SD, Brawer MK: Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol*, 160: 426-429, 1998.
2. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*, 151: 1571-1574, 1994.
3. Zlotta AR, Schulman CC: Clinical evolution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*, 35: 498-503, 1999.
4. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC, Kunnel BS, Orozco RE, Bostwick DG: Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology*, 51: 749-758, 1998.
5. Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS: Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology*, 47: 347-352, 1996.
6. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR: Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol*, 158: 505-509, 1997.
7. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS: Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol*, 158: 2162-2167, 1997.
8. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ: Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol*, 156: 428-431, 1996.
9. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H: Two

- consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol*, 159: 471-476, 1998.
10. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol*, 157: 199-203, 1997.
  11. Ferreira U, Nardi AC: Câncer da Próstata. In: Netto Júnior NR (ed.), *Urologia Prática*. São Paulo, Atheneu, pp. 237-247, 1999.
  12. Keetch DW, Catalona WJ: Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*, 154: 1795-1797, 1995.
  13. Ukimura O, Durrani O, Babaian RJ: Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. *Urology*, 50: 66-72, 1997.
  14. Perachino M, di Ciolo L, Barbetti V, Ardoino S, Vitali A, Introini C, Vigliercio G, Puppo P: Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. *Eur Urol*, 32: 155-159, 1997.
  15. Fowler JE Jr., Bigler SA, Miles D, Yalkut DA: Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J Urol*, 163: 813-818, 2000.
  16. Moritz RP, Hülse WH, Souza LM, Piovesan LF: Avaliação comparativa entre antígeno prostático específico, ultra-sonografia transretal e exame digital retal na detecção do adenocarcinoma de próstata. *J Br Urol*, 23: 111, 1997.
  17. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*, 277: 1452-1455, 1997.
  18. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, Marberger M: Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol*, 163: 1144-1149, 2000.

*Received: August 25, 2000*

*Accepted after revision: October 23, 2000*

---

**Correspondence address:**

Dr. Eduardo Porto Ribeiro  
 Av. Irineu Bornhausen, 3690/1001  
 88025-201, Florianópolis, SC, Brazil  
 Fax: ++ (55) (48) 228-1305  
 E-mail: epribeiro\_99@yahoo.com