

# Modelo preditivo integrado para a presença de câncer de próstata utilizando dados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos

## *Integrated predictive model for prostatic cancer using clinical, laboratory and ultrasound data*

GUSTAVO DAVID LUDWIG, ACCBC-SC<sup>1</sup>; HENRIQUE PERES ROCHA<sup>1</sup>; LÚCIO JOSÉ BOTELHO<sup>2</sup>; MAIARA BRUSCO FREITAS<sup>2</sup>.

### R E S U M O

**Objetivo:** desenvolver um modelo preditivo para estimar a probabilidade de câncer prostático previamente à biópsia. **Métodos:** de setembro de 2009 até janeiro de 2014, 445 homens foram submetidos à biópsia prostática em um serviço de radiologia. Pacientes com doenças que pudessem comprometer a análise de dados, submetidos à ressecção prostática ou usando inibidores de 5-alfa-redutase foram excluídos do estudo. Dessa forma, 412 pacientes foram selecionados. Variáveis incluídas no modelo foram idade, antígeno prostático específico (PSA), toque retal, volume prostático e achados ultrassonográficos anormais. Curvas de Características Operacionais (ROC) foram construídas e áreas sob a curva foram calculadas, assim como os Valores Preditivos Positivos (VPP) do modelo. **Resultados:** dos 412 homens, 155 (37,62%) tinham câncer de próstata (CAP). A média da idade foi 63,8 anos, a mediana do PSA foi 7,22ng/ml. Além disso, 21,6% e 20,6% dos pacientes apresentou anormalidades no toque retal e imagem sugestiva de câncer pela ultrassonografia, respectivamente. A mediana do volume prostático e da densidade do PSA foram 45,15cm<sup>3</sup> e 0,15ng/ml/cm<sup>3</sup>, respectivamente. Análises univariada e multivariada demonstraram que apenas cinco fatores de risco estudados são preditores de CAP no estudo (p<0,05). A densidade de PSA foi excluída do modelo (p=0,314). A área sob a curva ROC para predição de CAP foi 0,86. O VPP foi 48,08% para sensibilidade de 95% e 52,37% para sensibilidade de 90%. **Conclusão:** Os resultados indicam que informações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas, além de serem facilmente obtidas, podem estratificar melhor o risco de pacientes que serão submetidos à biópsia prostática.

**Descritores:** Neoplasias da Próstata. Biópsia. Antígeno Prostático Específico.

### INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CAP) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo<sup>1,2</sup>. Nos Estados Unidos, o CAP é a neoplasia visceral mais comumente diagnosticada; em 2015 estima-se que foram mais de 221.000 novos casos e aproximadamente 27.500 mortes<sup>3</sup>, uma letalidade de 12,4%. No Brasil, é a segunda neoplasia mais frequente na população masculina, atrás do câncer de pele não melanoma, e a segunda causa de morte por câncer em homens<sup>4</sup>. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) são estimados 61.200 novos casos em 2016<sup>5</sup>.

O Antígeno Prostático Específico (PSA) começou a ser utilizado para a detecção do CAP na década de 90. Esse método revolucionou o panorama da doença, gerando um aumento considerável no número de homens diagnosticados com CAP, por meio da indicação e realização de uma biópsia de próstata. Isso permitiu um diagnóstico precoce da doença e, teoricamente, aumentou as possibilidades de cura<sup>6,7</sup>. Entretanto, o CAP é de-

tectado em apenas 30% a 45% dos homens submetidos à biópsia inicial, com taxas ainda menores para subgrupos com PSA entre 4-10 ng/ml, por exemplo<sup>8,9</sup>, demonstrando uma especificidade muito baixa do exame de PSA. Para alguns desses homens o tumor poderia ser muito pequeno e a sensibilidade da biópsia não foi suficiente, porém, na maioria das vezes, o paciente sequer possuía CAP. Isso ocorre devido à incapacidade de prever adequadamente a probabilidade de positividade utilizando apenas PSA e o exame físico (toque retal). Dessa forma, avaliar com precisão a probabilidade pré-teste de uma biópsia positiva se faz necessário, uma vez que esse procedimento não é isento de riscos.

Muitos fatores de risco têm sido correlacionados com a detecção de CAP, porém a contribuição combinada deles pode ser difícil de quantificar. Diferentes modelos preditivos foram criados com o intuito de contornar esse problema. Garzotto *et al.*<sup>10</sup> utilizaram dados de idade, densidade de PSA, toque retal e dados ultrassonográficos para construir seu modelo, porém a população era na sua maioria branca e todos americanos. Zhao *et al.*<sup>11</sup>

1 - Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Cirurgia, Centro de Ciências da Saúde, Florianópolis, SC, Brasil. 2 - Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Saúde Pública, Centro de Ciências da Saúde, Florianópolis, SC, Brasil.

elaboraram um modelo com a população chinesa e restringiram valores de PSA entre 4-10 ng/ml. Esses modelos preditivos podem ter a acurácia reduzida se utilizados em outras populações-alvo, como a brasileira. Sabe-se que afrodescendentes possuem um risco elevado de CAP, e essa população corresponde apenas a 4,2% da população presente no trabalho de Garzotto, por exemplo<sup>10,11</sup>.

O objetivo deste estudo foi desenvolver um modelo preditivo para a detecção por biópsia de carcinoma da próstata através da incorporação de dados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos. E, dessa forma, reduzir a necessidade de biópsias de próstata em pacientes de baixo risco e, conseqüentemente, a morbidade associada a esse procedimento.

## MÉTODOS

Foram analisados prontuários de 445 pacientes que foram atendidos entre setembro de 2009 até janeiro de 2014 em um serviço de radiologia de referência na cidade de Florianópolis, Santa Catarina. Foram incluídos na amostra pacientes maiores que 40 anos de idade com as sete variáveis em consideração (idade, toque retal, PSA, volume prostático, densidade de PSA, ultrassom de próstata por via transretal e biópsia prostática guiada por ultrassonografia com no mínimo 12 fragmentos). Não foram incluídos no trabalho pacientes com doenças associadas que pudessem comprometer a análise de dados, submetidos previamente à ressecção prostática ou em uso de inibidores de 5-alfa-redutase. Um total de 412 pacientes foi selecionado para o estudo.

Todos os pacientes foram submetidos a um exame de toque retal realizado por um membro da equipe de urologia, sendo classificados em anormal, incluindo endurecimentos, presença de nodulação ou irregularidades na próstata, ou normal. Após o exame foi realizada a biópsia transretal guiada por ultrassonografia. O aparelho utilizado foi o *Samsung UGEO H60* modelo *USS-H60NF40/US*. A próstata foi medida em três dimensões e o volume prostático foi estimado utilizando a fórmula modificada para elipsoide alongado ( $0,52$  [comprimento (cm) x profundidade (cm) x altura (cm)]). Foram verificadas áreas suspeitas para a presença de CAP. Foram consideradas de alta suspeição nódulos hipoeoicos e próstatas difusamente heterogêneas. A densidade do PSA foi cal-

culada dividindo o PSA sérico pelo volume calculado da próstata. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia transretal de próstata utilizando uma agulha de biópsia 18 gauge x 20cm. Um mínimo de 12 fragmentos foi obtido a partir de cada paciente do estudo com fragmentos adicionais se houvessem áreas de alta suspeição. Os espécimes de biópsia foram examinados pelo mesmo laboratório de patologia para a presença de adenocarcinoma.

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa *Microsoft Office Excel 2007*<sup>®</sup> com dupla entrada. A análise estatística foi realizada no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 16.0 para o Windows.

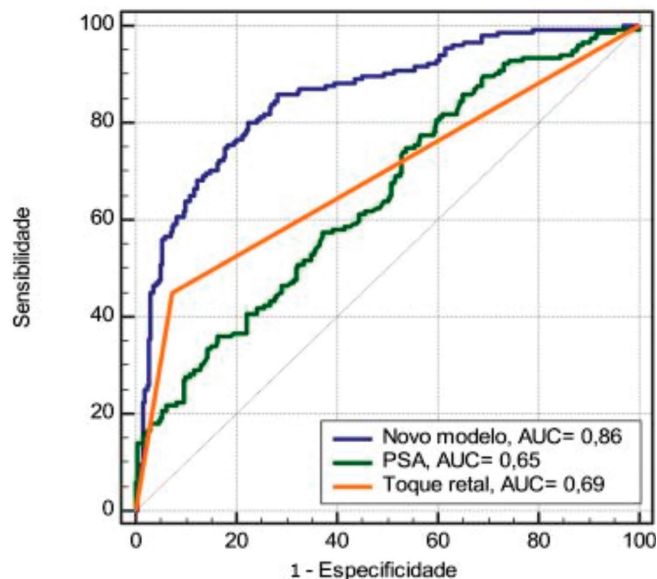
As variáveis quantitativas idade, volume prostático, PSA e densidade de PSA foram descritas e apresentadas em média e desvio padrão da média, em mediana e variação mínima e máxima. As variáveis qualitativas foram descritas em categorias de frequência a partir do aparecimento nos grupos descritos. Para comparação entre os grupos foram utilizados o teste t de Student, quando paramétrico, e teste Mann-Whitney, quando não paramétrico e Qui-Quadrado quando as variáveis eram categóricas.

Foi realizada a análise de regressão logística tendo como variável desfecho presença ou ausência de CA de próstata. Na análise bruta, as variáveis testadas foram idade, toque retal, PSA, volume prostático, densidade do PSA, alterações ultrassonográficas sugestivas de câncer. No modelo final foram incluídas as variáveis com  $p < 0,20$  (idade, toque retal, PSA, volume prostático, alterações ultrassonográficas sugestivas de câncer). Foram consideradas variáveis associadas ao desfecho as com valores de  $p < 0,05$ . A qualidade do ajuste foi avaliada por meio das métricas de sensibilidade e especificidade e da construção das Curvas de Características Operacionais (Curva ROC). A curva ROC foi construída utilizando o programa *MedCalc Statistical Software version 14.8.1* (Software bvba, Ostend, Belgium). Áreas sob a curva maior do que 0,9 têm alta precisão, enquanto 0,7-0,9 indica precisão moderada, 0,5-0,7, de baixa precisão e 0,5 teste devido ao acaso<sup>12</sup>.

## RESULTADOS

As características da população do estudo estão demonstradas na tabela 1. A idade dos pacientes variou

**Figura 1.** Curva ROC (Curvas de Características Operacionais) do novo modelo (idade, volume prostático, toque retal, ultrassom e PSA), do PSA e do toque retal.



PSA: antígeno prostático específico

de 40 até 85 anos, sendo que a média foi  $63,85 \pm 8,51$  anos. A mediana dos níveis de PSA foi  $7,22 \text{ ng/ml}$ . O toque retal foi classificado como alterado em 21,6% dos pacientes (Tabela 1).

Quando divididos os grupos idade, nível de PSA e toque retal em biópsia positiva e negativa foi verificado uma significância estatística para todos, sendo  $p=0,005$  para idade,  $p<0,001$  para níveis de PSA e  $p<0,001$  para toque retal. A população estudada foi subdividida em  $\text{PSA}<4,0 \text{ ng/ml}$ ; entre  $4,0$  e  $10 \text{ ng/ml}$  e  $>10,0 \text{ ng/ml}$  e classificada quanto a presença ou não de CAP (Tabela 2).

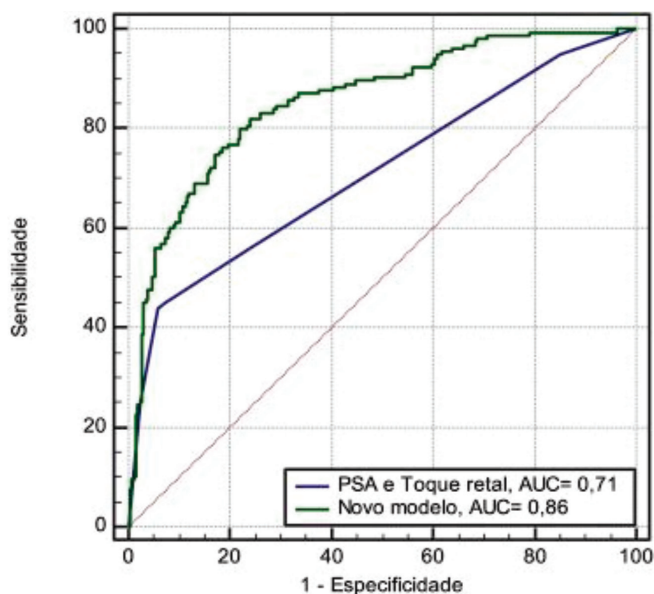
### Achados Ultrassonográficos

Lesões sugestivas de câncer de próstata foram evidenciadas em 20,6% dos pacientes. A mediana do volume prostático foi  $45,15 \text{ cm}^3$ . A mediana da densidade do PSA foi  $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$  (Tabela 1). Quando dividido essas variáveis em grupos de biópsia positiva e negativa foi verificado uma significância estatística para todas, sendo  $p<0,001$ .

### Resultados das Biópsias

Um mínimo de 12 fragmentos foi obtido de todos os pacientes durante o procedimento. Adenocarcinoma de próstata foi identificado em 37,62% (155 de 412 pacientes) (Tabela 1).

**Figura 2.** Curva ROC do novo modelo (idade, volume prostático, toque retal, ultrassom e PSA) e do PSA e toque retal.



PSA: antígeno prostático específico

### Desenvolvimento do Modelo Preditivo

Na regressão logística univariada, fatores preditivos significativos para uma biópsia positiva foram: idade com *Odds Ratio* (OR) de 1,04 ( $p=0,005$ ); volume prostático com OR de 0,96 ( $p<0,001$ ); toque retal alterado com OR de 1,51 ( $p<0,001$ ); ultrassonografia sugestiva de câncer com OR de 6,2 ( $p<0,001$ ), valor do PSA entre  $4-10 \text{ ng/ml}$  com OR de 2,25 ( $p=0,007$ ) e valor do  $\text{PSA} \geq 10,0 \text{ ng/ml}$  com OR de 4,80 ( $p=0,007$ ). Não foi verificada significância estatística na variável densidade PSA com OR de 1,53 ( $p=0,314$ ) (Tabela 3).

Na regressão logística multivariada, preditores significativos para a presença de carcinoma prostático foram: idade ( $p=0,017$ ); volume prostático ( $p<0,001$ ); toque retal alterado ( $p<0,001$ ); ultrassonografia sugestiva de câncer ( $p<0,001$ ) e PSA ( $p=0,012$ ) (Tabela 3).

Com os dados obtidos foi construída uma curva ROC com todas as variáveis do modelo para avaliar a acurácia quando comparada com o PSA e toque retal isolados (Figura 1). Foi construído também uma curva ROC comparando com PSA e toque retal combinados (Figura 2). A área sob a curva foi 0,86 para o modelo, em contraste com 0,65 do PSA isolado, 0,69 com toque retal isolado e 0,71 na combinação desses.

Estabelecendo uma sensibilidade de 95% para o modelo proposto e o PSA isolado, foi encontrada uma especificidade de 38,15% e 16,34%, respectivamente.

**Tabela 1.** Características clínicas e comparação entre pacientes com biópsia positiva e negativa.

Variável	Câncer de próstata			P valor
	Total	Biópsia positiva	Biópsia negativa	
Total (n)	412	155	257	N/A
Idade				
Média ± DP	63,85 ± 8,51	63,85 ± 8,44	62,93 ± 8,43	0,005*
Mediana	63	65	62	
Variação	40 – 85	40 – 85	43 – 84	
Volume prostático				
Média ± DP	51,30 ± 26,94	41,66 ± 19,42	57,11 ± 29,12	< 0,001**
Mediana	45,15	36,80	49,70	
Variação	6,80 – 219,10	17,10 – 136,70	6,80 – 219,10	
Toque retal, n (%)				
Normal	323 (78,4)	85 (26,3)	238 (73,7)	< 0,001***
Alterado	89 (21,86)	70 (78,6)	19 (21,4)	
Ultrassom, n (%)				
Normal	327 (79,4)	88 (27,0)	239 (73,0)	< 0,001***
Alterado	85 (20,6)	67 (78,6)	18 (21,2)	
PSA				
Média ± DP	17,50 ± 53,00	32,87 ± 83,74	8,24 ± 7,94	< 0,001**
Mediana	7,22	8,35	6,86	
Variação	0,59 – 654,00	0,59 – 654,00	0,62 – 93,40	
Densidade PSA				
Média ± DP	0,39 ± 1,15	0,75 ± 1,81	0,17 ± 0,20	< 0,001**
Mediana	0,15	0,24	0,12	
Variação	0,02 – 12,80	0,20 – 12,80	0,20 – 1,96	

PSA: antígeno prostático específico; DP: desvio padrão; n: número; N/A: não se aplica; \*Teste T Student; \*\*Teste Mann-Whitney; \*\*\*Teste Qui-Quadrado de Pearson; P<0,005.

A partir desses valores foi calculado o Valor Preditivo Positivo (VPP), utilizando a prevalência de CAP nos pacientes do estudo, sendo encontrado 48,08% para o modelo e 40,64% para o PSA isolado. Isso implicaria em uma redução de 15,46% no número de biópsias. Estabelecendo uma sensibilidade de 90%, a especificidade aumenta para 51,36% para o modelo e 20,33% para o PSA. O VPP do modelo foi calculado em 52,37% e do PSA isolado em 40,52%, implicando em uma redução de 22,62%.

## DISCUSSÃO

O rastreamento do câncer de próstata baseado em coletas de PSA e toque retal ainda apresenta importantes limitações, uma vez que o PSA é altamente sensível, porém não é câncer-específico e a maioria dos homens com PSA elevado não tem CAP<sup>13</sup>. A dificuldade do rastreamento para essa doença encontra-se em estabelecer protocolos que apresentem alto valor preditivo positivo na estratificação dos indivíduos de alto risco para CAP.

**Tabela 2.** Valores de PSA e presença de CAP.

PSA	Total	Câncer de próstata	
		Sim	Não
< 4,00	52	10	42
4,00 – 10,00	255	89	166
> 10,00	105	56	49
Total	412	155	257

PSA: antígeno prostático específico; n: número.

Um braço do estudo *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) investigou a prevalência do CAP em 2950 homens que usaram placebo e tinham níveis de PSA abaixo de 4,0ng/ml e exame de toque retal considerado normal, ou seja, pacientes considerados de baixo risco para CAP<sup>14</sup>. Seus resultados mostraram que a doença pode ser diagnosticada em todos os níveis de PSA, incluindo tumores de alto risco. Isso indica que o PSA não deve ser considerado como fator único na escolha de pacientes para a biópsia de próstata<sup>15</sup>. Esses dados são corroborados pelos achados do presente estudo, onde, aproximadamente, 20% dos pacientes com PSA inferior a 4,0ng/ml foram diagnosticados com CAP (Tabela 2).

Em virtude dessas limitações, modelos estatísticos começaram a ser desenvolvidos para prever com mais precisão o risco do CAP na biópsia. Eastham *et al.*<sup>16</sup> publicaram, em 1999, o primeiro estudo demonstrando um modelo que incluía as variáveis idade, etnia e PSA. Apenas o PSA foi um preditor independente de biópsia positiva na sua análise com uma área sob a curva de 0,75. No entanto esse estudo foi realizado durante o período em que a retirada de seis fragmentos da próstata era o padrão, isso pode limitar os resultados e a análise, uma vez que esse padrão perde em sensibilidade para o de 12 fragmentos utilizado atualmente<sup>17</sup>. No estudo *Prostate Cancer Prevention Trial*, já citado anteriormente, Thompson *et al.*<sup>18</sup> utilizaram resultados do braço placebo para avaliar o risco de CAP considerando a idade, etnia e história familiar. Apesar de esse estudo ter sido inovador e ter grande aceitação, há certas limitações. No PCPT, 89% dos 5519 pacientes tinham um nível de PSA nos parâmetros considerados “normais”, ou seja, <4,0ng/ml e apenas 150 pacientes tinham níveis de PSA superiores a 6ng/ml, diferentemente do que encontramos em muitos cenários clínicos. Além disso, o PCPT foi limitado a ho-

mens acima de 55 anos, excluindo do seu uso um grande número de pacientes.

Karakiewicz *et al.*<sup>1</sup> desenvolveram dois modelos preditivos com dados de três coortes independentes, onde homens foram referenciados para a biópsia prostática baseado nos valores de PSA, porcentagem de PSA livre e alterações no toque retal. Os dados da primeira e segunda coortes foram coletados em Montreal, Canadá, onde 4193 homens foram submetidos à biópsia guiada por ultrassom com retirada de seis fragmentos, após o exame de toque retal e medição dos valores de PSA. Destes, 514 foram submetidos também à aferição de PSA livre. A terceira coorte consistiu de 1762 pacientes do Hospital Universitário de Hamburgo – Eppendorf, Alemanha. Esses homens possuíam critério para a biópsia de sextante e dados de PSA, porcentagem de PSA livre e toque retal foram coletados. O modelo preditivo baseado na idade, toque retal, PSA e porcentagem de PSA livre mostrou uma melhor acurácia do que o modelo que apresentou apenas idade, toque retal e PSA com áreas sob a curva ROC de 0,77 e 0,69, respectivamente<sup>1</sup>. As limitações desse estudo incluem a não avaliação do impacto da etnia, pois todos os pacientes eram caucasianos. Outra limitação foi o uso de biópsia com seis fragmentos apenas<sup>19</sup>.

O presente estudo avaliou, dentro de uma mesma população, qual a melhor combinação de variáveis deveria ser utilizada para a predição do CAP e, então, criou modelos que reúnam essas características. Viu-se que os critérios mais utilizados para rastreamento de pacientes com câncer de próstata, o PSA e toque retal, possuem baixa acurácia, com valores de área sob a curva ROC de 0,71 quando utilizado em conjunto. O modelo desenvolvido e demonstrado nesse trabalho apresentou a melhor acurácia entre as associações testadas. Com valores da área sob a curva ROC de 0,86 para a predição do

**Tabela 3.** Análise bruta e ajustada dos fatores associados ao câncer de próstata.

Variável	Bruta			Ajustada		
	Coefficiente de regressão	Odds ratio (IC 95%)	P valor	Coefficiente de regressão	Odds ratio (IC 95%)	P valor
Idade	0,04	1,04 (1,005:1,071)	0,005	0,39	1,04 (1,006:1,072)	0,017
Volume prostático	-0,04	0,96 (0,946:0,973)	< 0,001	-0,04	0,96 (0,945:0,973)	< 0,001
Toque retal			< 0,001			< 0,001
Normal	1	1		1	1	
Alterado	1,51	4,53 (2,308:8,800)		1,62	5,05 (2,609:9,776)	
Ultrassom			< 0,001			< 0,001
Normal	1	1		1	1	
Alterado	1,83	6,2 (3,015:12,807)		1,99	7,32 (3,562:15,012)	
Densidade PSA	0,43	1,54 (0,668:3,516)	0,314	-	-	-
PSA			0,007			0,012
< 4,00	1	1		1	1	
4,00 – 10,00	0,81	2,25 (1,079:4,701)		1,27	3,54 (1,535:8,177)	
> 10,00	1,60	4,80 (2,181:10,566)		1,15	3,15 (1,201:8,267)	

PSA: antígeno prostático específico; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

risco do CAP. Os resultados obtidos nesta pesquisa são consistentes com os obtidos em outros trabalhos<sup>1,10,16,20</sup>. A maioria dos estudos publicados limitou os valores de PSA para inferiores a 10,0ng/ml, com a justificativa de que qualquer paciente com valores acima desse seria submetido a uma biópsia prostática<sup>10,11,16</sup>. No estudo em questão foi optado por não limitar o PSA, pois foi encontrada uma taxa de quase 50% de biópsias negativas nesse subgrupo populacional, o que abriria margem para uma melhor seleção de pacientes para a biópsia inclusive com esses valores de PSA. Seria um novo paradigma, que necessita de mais estudos e aprofundamento, mas teria utilidade principalmente em evitar biópsias repetidas nesses pacientes.

Algumas limitações estão presentes no modelo apresentado nesse estudo. Primeiramente, não foi levado em consideração o possível resultado de uma biópsia

repetida para aqueles com achados negativos na biópsia inicial, levando em consideração que podem ocorrer falso-negativos<sup>21</sup>. Em segundo lugar, os dados de caráter secundário foram coletados retrospectivamente e, dessa forma, seus registros não foram desenhados e preenchidos para atender aos objetivos da pesquisa. Por último, o modelo proposto não foi validado externamente, isso pode fazer com que ele apresente diferentes resultados em outra população. Isto levanta a necessidade de que outros centros de pesquisa confirmem e validem externamente os resultados de qualquer modelo preditivo em uso<sup>22-24</sup>.

Os resultados indicam que as informações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas, além de serem facilmente obtidas na prática clínica, podem estratificar melhor o risco de pacientes que serão submetidos à biópsia de próstata.



## ABSTRACT

**Objective:** to develop a predictive model to estimate the probability of prostate cancer prior to biopsy. **Methods:** from September 2009 to January 2014, 445 men underwent prostate biopsy in a radiology service. We excluded from the study patients with diseases that could compromise the data analysis, who had undergone prostatic resection or used 5-alpha-reductase inhibitors. Thus, we selected 412 patients. Variables included in the model were age, prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination, prostate volume and abnormal sonographic findings. We constructed Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and calculated the areas under the curve, as well as the model's Positive Predictive Value (PPV). **Results:** of the 412 men, 155 (37.62%) had prostate cancer (PC). The mean age was 63.8 years and the median PSA was 7.22ng/ml. In addition, 21.6% and 20.6% of patients had abnormalities on digital rectal examination and image suggestive of cancer by ultrasound, respectively. The median prostate volume and PSA density were 45.15cm<sup>3</sup> and 0.15ng/ml/cm<sup>3</sup>, respectively. Univariate and multivariate analyses showed that only five studied risk factors are predictors of PC in the study ( $p < 0.05$ ). The PSA density was excluded from the model ( $p = 0.314$ ). The area under the ROC curve for PC prediction was 0.86. The PPV was 48.08% for 95% sensitivity and 52.37% for 90% sensitivity. **Conclusion:** the results indicate that clinical, laboratory and ultrasound data, besides easily obtained, can better stratify the risk of patients undergoing prostate biopsy.

**Keywords:** Prostatic Neoplasms. Biopsy. Prostate-Specific Antigen.

## REFERÊNCIAS

1. 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(6):1930-4.
2. Wilt TJ. Prostate cancer: epidemiology and screening. *Rev Urol.* 2003;5 Suppl 6:S3-9.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(1):5-29.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação geral de ações estratégicas. Coordenação de prevenção e vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de câncer: próstata [Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2016 [Acesso 2016 abr 26]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>
6. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-16.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156-61.
8. Kawakami S, Kihara K, Fujii Y, Masuda H, Kobayashi T, Kageyama Y. Transrectal ultrasound-guided transperineal 14-core systematic biopsy detects apico-anterior cancer foci of T1c prostate cancer. *Int J Urol.* 2004;11(8):613-8.
9. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998;279(19):1542-7.
10. Garzotto M, Hudson RG, Peters L, Hsieh YC, Barrera E, Mori M, et al. Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels  $\leq 10$  ng/mL. *Cancer.* 2003;98(7):1417-22.
11. Zhao R, Huang Y, Cheng G, Liu J, Shao P, Qin C, et al. Developing a follow-up strategy for patients with PSA ranging from 4 to 10 ng/ml via a new model to reduce unnecessary prostate biopsies. *PLoS One.* 2014;9(9): e106933.
12. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240(4857):1285-93.
13. Amling CL, Catalona WJ, Klein EA. Deciding whom to biopsy. *Urol Oncol.* 2010;28(5):542-5.
14. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24.
15. 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(22):2239-46. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004;351(14):1470.
16. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology*. 1999;54(4):709-13.
  17. Brössner C, Bayer G, Madersbacher S, Kuber W, Klingler C, Pycha A. Twelve prostate biopsies detect significant cancer volumes ( $>$  0.5mL). *BJU Int*. 2000;85(6):705-7.
  18. 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(8):529-34.
  19. Herman MP, Dorsey P, John M, Patel N, Leung R, Tewari A. Techniques and predictive models to improve prostate cancer detection. *Cancer*. 2009;115(13 Suppl): 3085-99.
  20. Zaytoun OM, Kattan MW, Moussa AS, Li J, Yu C, Jones JS. Development of improved nomogram for prediction of outcome of initial prostate biopsy using readily available clinical information. *Urology*. 2011;78(2):392-8.
  21. Yanke BV, Gonen M, Scardino PT, Kattan MW. Validation of a nomogram for predicting positive repeat biopsy for prostate cancer. *J Urol*. 2005;173(2):421-4.
  22. Utsumi T, Kawamura K, Suzuki H, Kamiya N, Imamoto T, Miura J, et al. External validation and head-to-head comparison of Japanese and Western prostate biopsy nomograms using Japanese data sets. *Int J Urol*. 2009;16(4):416-9. Epub 2009 Feb 17.
  23. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*. 2008;180(1):150-4.
  24. Yu JB, Makarov DV, Sharma R, Peschel RE, Partin AW, Gross CP. Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *J Urol*. 2010;183(1):105-11.
- Recebido em: 11/08/2016  
Aceito para publicação em: 29/09/2016  
Conflito de interesse: nenhum.  
Fonte de financiamento: nenhum.
- Endereço para correspondência:**  
Gustavo David Ludwig  
E-mail: guludwig@gmail.com / guludwig@hotmail.com