

Medicina Familiar

Diagnóstico Precoce do Carcinoma da Próstata

José Palma dos Reis*, José Ferraz*, João Varela*, António Romão**

Correspondência:

jpreis.apurologia@gmail.com

* Consultor de Urologia ** Interno do IC de Urologia

Serviço de Urologia – Hospital de Pulido Valente
Director: Tomé Lopes

Introdução.

As características muito peculiares do Carcinoma da Próstata

O Carcinoma da Próstata é um dos principais problemas médicos da população masculina Europeia. Estima-se uma incidência em toda a Europa de 2,6 milhões de novos casos por ano. O carcinoma da próstata representa 11% de todos os carcinomas, no sexo masculino¹ e contribui com 9% das mortes por cancro na União Europeia.²

A incidência geográfica deste carcinoma é extraordinariamente variável, sendo muito frequente nos Estados Unidos da América (com particular destaque nos Afro-Americanos) e comparativamente bastante raro no oriente (Japão e China).^{3,4}

A nível Europeu também existem assimetrias marcadas, sendo mais frequente nos países nórdicos. Por exemplo, na Suécia constitui o tumor maligno mais frequente no sexo masculino, tendo contribuído em 31,5% para todos os novos casos de cancro registados em 1999.⁵

É hoje bastante seguro afirmar que estas diferentes incidências estão sobretudo relacionadas com factores ambientais. Foi, por exemplo, descrito que população japonesa (onde o carcinoma da próstata é relativamente raro) deslocada para o Havai regista um aumento do risco de carcinoma da próstata, que será ainda maior se esta deslocação se fizer para os Estados Unidos da América continentais, aproximando-se rapidamente do risco dos americanos nativos.⁶

Outro factor de certa forma desconcertante relativamente ao cancro da próstata é o facto de o mesmo registar prevalências histológicas, incidentais, extraordinariamente superiores à verdadeira incidência clínica da doença. Assim, em estudos efectuados em autópsias de doentes falecidos de toda e qualquer causa, registaram-se fenomenais incidências, de aumento exponencial com a idade: sendo relativamente infrequente abaixo dos 50 anos, regista uma prevalência já substancial de 29% dos 50 aos 60 anos, aumentando progressivamente de década para década de tal forma que atinge valores de 40% nos septagenários e de uns assombros 67% nos octagenários.^{7,8} Interessantemente estas prevalências histológicas são relativamente uniformes tanto entre etnias como relativamente aos locais geográficos de residência,^{9,10} absolutamente ao contrário do que acontece com a incidência clínica. Assim, parece existir um carcinoma da próstata “latente”, muito frequente e variando de uma forma exponencial com a idade, independentemente de outros factores.

Diversos factores ambientais tem sido citados para justificar as marcadas diferenças de incidência a nível clínico: as dietas com altos teores de gordura animal,¹¹ deficiência de aporte de alguns oligoelementos como selénio, vitamina E ou isoflavonoides¹² ou mesmo a falta da protecção conferida pela exposição solar.¹³ Postula-se então que estes factores de risco seriam de alguma forma responsáveis pela passagem deste estado “latente” a um estado de agressividade clínica, transformando um **carcinoma da próstata “incidental”** num **carcinoma da próstata “cl clinicamente significativo”**.

Por outro lado, apesar de todos os progressos, apenas 55% dos tumores da próstata quando são diagnosticados se encontram clinicamente localizados.¹⁴ Ainda mais preocupante é o facto de, mesmo em séries recentes, se registar uma taxa de 30 a 45% de doentes inicialmente classificados como clinicamente localizados e em que, após exame histológico, se verifica a existência de extensão extra-capsular da doença.^{15 16}

Programas de rastreio: Sim ou Não?

Como atrás exposto, o Carcinoma da Próstata tem diversas características peculiares que tornam particularmente difícil a apreciação da verdadeira repercussão de um programa de rastreio.

Como é sabido, os critérios de utilidade de rastreio para uma determinada patologia ou condição estão definidos por estruturas como a Organização Mundial de Saúde. Entre outros, a doença deve constituir um problema de saúde importante, deve existir um tratamento eficaz disponível e a doença latente deve poder ser identificada por um método de rastreio eficaz e aceitável para os doentes. Igualmente, o tratamento deve ter um impacto favorável no prognóstico e o rastreio deve ter custos financeiros favoráveis.¹⁷

Ora, sendo indiscutível que o carcinoma da próstata constitui um problema de saúde importante, ainda hoje é motivo de controvérsia o real efeito a longo prazo na mortalidade específica por carcinoma da próstata dos diferentes métodos de tratamento. No entanto os dados mais recentes parecem apontar para uma efectiva melhoria da sobrevida, pelo menos no que diz respeito à prostatectomia radical.¹⁸ O seu diagnóstico obriga à realização de exames nem sempre confortáveis e não isentos de complicações, como é o caso da biópsia prostática.

Por outro lado, conforme já referido acima, existe uma prevalência histológica “incidental”, muito mais elevada que a incidência clínica da doença pelo que um programa excessivamente agressivo de rastreio poderia levar à inclusão de muitos destes casos em que não existiria carcinoma “cl clinicamente significativo”, o que levaria a um tratamento “excessivo” de um grande número de doentes. No extremo oposto e portanto apontando para eventuais critérios ainda mais estritos para a realização de biópsia prostática é de considerar o facto já acima referido de um número ainda muito elevado de doentes continuar a ser diagnosticado já em fase de doença não localizada, mesmo apesar dos métodos de detecção precoce já presentemente disponíveis.

A única forma de avaliar o real impacto dos programas de rastreio do carcinoma da próstata é através de estudos prospectivos aleatorizados de larga escala. Existem alguns destes estudos em curso como o estudo “PLCO” (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) nos Estados Unidos¹⁹ cujos resultados deverão muito brevemente começar a ser divulgados e o “ERSPC” (European Randomized Screening for Prostate Cancer) a nível Europeu, cujos primeiros resultados se esperam em 2008.²⁰

Métodos de Diagnóstico

A detecção do carcinoma da próstata assenta primariamente na realização da palpação trans-rectal da próstata (toque rectal) e no doseamento sérico dos níveis de PSA (“Prostatic Specific Antigen” – Antígeno Específico da Próstata).

Toque Rectal

Embora, efectivamente, o PSA detecte mais tumores e de uma forma mais precoce que o toque rectal isoladamente, é consensual na maioria das “guidelines” internacionais que o uso do PSA em combinação com o toque rectal constitui o método mais sensível no diagnóstico precoce do carcinoma da próstata.²¹

O toque rectal é um exame de fácil execução e implicando um desconforto mínimo para o doente. Este exame permite uma avaliação bastante razoável do tamanho, configuração e consistência da próstata. Uma vez que a grande maioria dos tumores da próstata tem a sua origem na zona periférica da glândula, que é justamente a zona que está mais próxima da parede do recto, é possível por este método detectar, num grande número de casos, tumores em fase relativamente precoce.

É importante lembrar que podem existir tumores, nomeadamente os mais indiferenciados e portanto mais agressivos, a apresentar-se com valores de PSA dentro dos valores considerados normais²² que podem, na grande maioria dos casos, ser facilmente detectados pelo toque rectal.

Além disso, ao permitir ter uma ideia global sobre a glândula, o toque rectal permite uma melhor interpretação de exames subsequentes, como o doseamento do PSA, nomeadamente pela detecção de hipertrofias muito volumosas ou por achados sugestivos de patologia inflamatória da próstata, factores que poderão justificar uma elevação deste marcador.

Doseamento do PSA

O Antígeno Específico da Próstata, purificado e sintetizado pela primeira vez por Wang e colaboradores em 1979,²³ é uma glicoproteína, produzida primariamente pelas células secretórias da próstata e pelo revestimento epitelial das glândulas periuretrais.

Trata-se portanto de um marcador biológico altamente específico de **órgão**, o que **não quer dizer que seja específico de carcinoma da próstata**. Com efeito ele é segregado em pequenas quantidades quer pelas células prostáticas normais acima referidas, tanto numa situação de normalidade como em situação de hiperplasia (HBP). O que está comprovado é que o contributo para o doseamento plasmático de PSA é, por mL de tecido, cerca de 10 vezes superior no carcinoma da próstata (3.5 ng/mL) do que no tecido de HBP (0.3 ng/mL).²⁴

Assim, verifica-se que as 3 patologias mais frequentes da próstata - HBP, Carcinoma da Próstata e Prostatite - podem provocar uma elevação dos valores do PSA. Para além destas situações, algumas manobras como a cistoscopia e a biópsia prostática afectam muito substancialmente os valores do PSA, sendo recomendável adiar a avaliação para pelo menos 3 a 4 semanas depois da execução destas técnicas²⁵. Relativamente a outras manobras menos invasivas como o toque rectal os mesmos estudos demonstraram resultados muito variáveis ou pouco significativos, pelo que, em caso de necessidade, o PSA poderá ser avaliado com razoável fidelidade mesmo após o toque rectal. Já relativamente à ejaculação, que também chegou a ser apontada como uma possível causa de alteração dos valores do PSA, o seu efeito parece ser desprezível.²⁶

Então, em termos práticos, um valor alterado do PSA apenas pode ser considerado como altamente suspeito de **qualquer** patologia prostática. Isto é, embora o PSA seja justamente considerado como um ou mesmo o marcador biológico mais específico da Medicina, ele é um excelente marcador de órgão mas não da patologia específica do órgão. Em termos de carcinoma da próstata, o PSA “real” de que dispomos está muito longe do PSA “ideal” em que acima de determinado “cut-off” estaríamos perante um carcinoma e abaixo dele teríamos situações benignas. Na realidade, o que se passa é que o valor normal mais usualmente aceite como limite da normalidade no teste laboratorial mais empregue (4 ng/mL) é por um lado insuficiente (alto) para o diagnóstico de certos carcinomas, especialmente agressivos e em pacientes jovens que deveriam ser diagnosticados ainda numa fase mais precoce e, por outro lado, tem uma elevadíssima taxa de valores falso-positivos,

tipicamente de doentes normalmente mais idosos e com próstatas mais volumosas, excluindo as alterações particulares já citadas anteriormente.

Se tivermos em consideração as percentagens com que o mesmo volume de carcinoma e de HBP contribuem para a elevação do PSA acima citadas, poderemos considerar, de uma forma muito simplista que numa determinada franja de valores do PSA (habitualmente designada como “zona cinzenta”) será muito difícil distinguir entre um “pequeno carcinoma” e uma “grande HBP”, especialmente se tivermos em consideração que estas duas situações podem perfeitamente coexistir.

Foi a necessidade de aumentar esta baixa sensibilidade e especificidade do PSA para o diagnóstico do carcinoma da próstata, especialmente na já referida “zona cinzenta” (de 4 a 10, ou talvez mais propriamente de 2 a 20) que foram desenvolvidos os chamados “**refinamentos do PSA**”:

PSA ajustado à idade: Um dos maiores problemas de considerar um valor estático de “normalidade” do PSA (usualmente 4 ng/mL) é que, por um lado, poderá não detectar de 20 a 30% dos tumores de indivíduos jovens,²⁷ justamente aqueles em que um diagnóstico precoce seria mais importante, ao mesmo tempo que obrigaria a proceder a biópsia num número inaceitável de doentes, mais idosos, normalmente com próstatas mais volumosas. Assim, hoje em dia, recomenda-se que os intervalos de valores normais sejam adaptados ao grupo etário do doente, nomeadamente descendo os limites da normalidade para valores mais baixos (cerca de 2.5 ng/mL) em doentes jovens, até aos 50 anos,²⁸ e permitindo valores progressivamente mais elevados, acima dos clássicos 4 ng/mL nos indivíduos mais idosos.²⁹

Densidade do PSA: Uma vez que, na ausência de carcinoma, existe alguma relação entre o volume prostático e o valor basal do PSA, seria razoável admitir uma correcção deste valor em correlação com o volume da próstata, avaliado por ecografia trans-rectal. Assim, considerou-se como aceitável um quociente de 0.15 ng/mL por mL de próstata.³⁰ No entanto, este valor de “cut-off” e mesmo este critério de avaliação não são consensuais, defendendo alguns autores que a sua aplicação levaria a uma não detecção de um grande número de tumores.³¹

Velocidade do PSA: No momento actual, em que começa a ser frequente para muitos doentes a monitorização laboratorial periódica do PSA, passamos a dispor de uma tendência de evolução do PSA. Assim, mais do que aguardar que seja ultrapassado um determinado valor de normalidade, poderá ser sugestivo de carcinoma um ritmo de crescimento mantido que seja

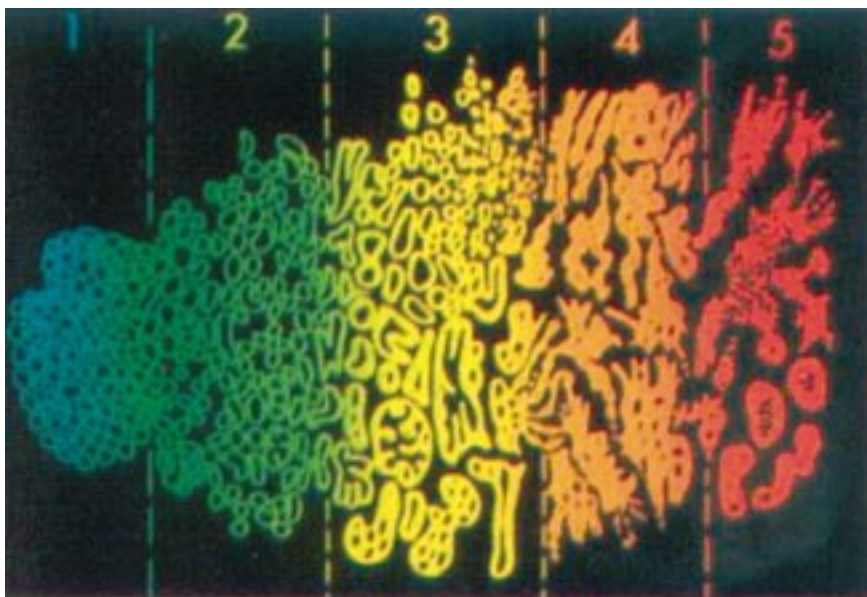


Fig. 1 - Classificação de Gleason

superior a determinado valor (normalmente 0.75 ng/mL/ano).³²

PSA livre / PSA total: Na sua forma nativa que é a que existe no ejaculado, o PSA existe de forma livre (não ligado a qualquer proteína). No entanto, a nível plasmático, o PSA está complexado com diversas proteínas, inibidoras das proteases. Por razões que ainda não estão totalmente esclarecidas, os doentes com neoplasias da próstata tendem a apresentar proporções de PSA livre inferiores, enquanto que os doentes portadores de HBP apresentam normalmente valores elevados deste quociente.³³ A utilização deste teste permite evitar a realização de biópsia prostática num número significativo de doentes, sem aparente significativa perda de sensibilidade de detecção dos carcinomas.^{34,35} O valor (percentagem) de “cut-off” defendido pelos vários autores tem sido muito variável, de 14% a 28%.³⁶

Ecografia Prostática Trans-Rectal

Se bem que os focos de carcinoma da próstata tenham um aspecto mais típico na ecografia trans-rectal – nódulos hipocogénicos da zona periférica da próstata – este achado não é de forma alguma universal.³⁷ Na realidade, é preciso não esquecer que um grande número de tumores podem ser isoecóicos (quase 40% em alguns estudos),³⁸ o que dificulta grandemente a sua detecção por ecografia isoladamente.

No entanto a ecografia, para além de um modesto papel de detecção, desempenha um papel importante no diagnóstico diferencial de outras situações clínicas com diagnóstico diferencial com o carcinoma da prósta-

ta e, sobretudo, constitui um excelente apoio na execução das biópsias prostáticas.

Biópsia Prostática

A confirmação da existência de carcinoma da próstata é efectuada através da biópsia. Para além da confirmação da etiologia neoplásica de determinado nódulo, a biópsia permite ainda avaliar o potencial de agressividade biológica do tumor, quer pelo grau de diferenciação histológica quer por outros indicadores de agressividade biológica como a permeação neural ou vascular pela neoplasia. Permite ainda em alguns casos documentar uma extensão extra-capsular. A percentagem de cilindros com tumor e, dentro de cada cilindro, a percentagem de tumor permite ainda ter uma ideia do volume tumoral.

De capital importância na definição da agressividade tumoral, com as consequentes implicações na abordagem terapêutica é a classificação do grau de diferenciação histológica do tumor. Para o efeito usa-se normalmente a classificação de Gleason,³⁹ que é um somatório de 2 pontuações, cada uma delas de 1 a 5, correspondentes aos dois tipos histológicos predominantes, em que, para cada componente, 1 corresponde ao maior grau de diferenciação e 5 ao menor grau de diferenciação (Figura 1). O “score” de Gleason poderá então ir de 2 a 10, sendo normalmente expressos os dois componentes, o primário e o secundário (ex: 4+3=7).

A biópsia prostática deve ser efectuada sob cobertura antibiótica, normalmente com uma quinolona fluorida, que deve ser mantida após a biópsia, pelos menos

Candidatos a diagnóstico precoce do Carcinoma da Próstata

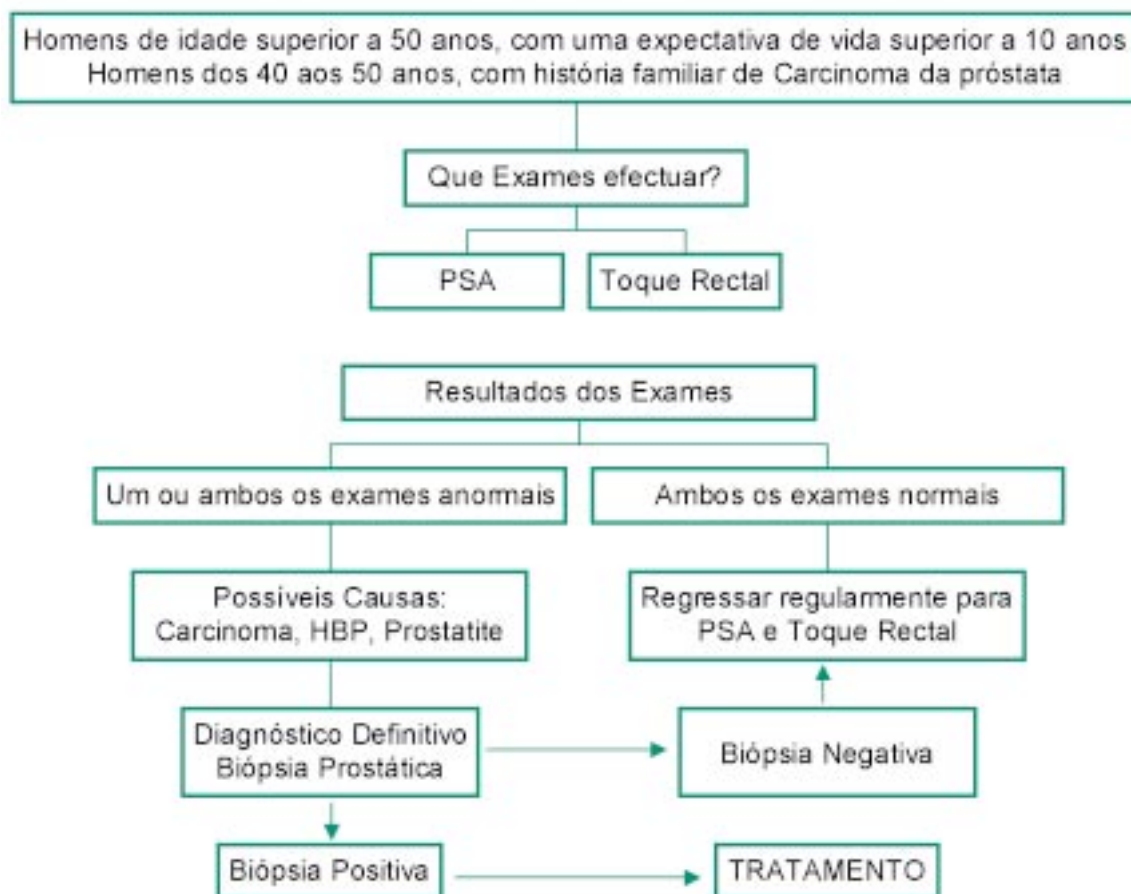


Figura 2

durante mais 48 horas, para evitar as complicações infecciosas. Para além destas possíveis complicações infecciosas que poderão ir até à sépsis (rara), é frequente a ocorrência de hematúria e/ou hemoespermia após o procedimento. A hematúria é normalmente ligeira a moderada e auto-resolúvel mas, em alguns casos, pode ser mais intensa, com formação de coágulos e eventual obstrução da drenagem vesical, obrigando a atitudes terapêuticas, como a algaliação e lavagem vesical.⁴⁰⁻⁴¹ Os pacientes devem ser previamente informados destas possíveis complicações (aquando da obtenção do consentimento informado), devendo igualmente ser instruído no sentido de procurar ajuda médica caso surja febre alta, calafrios e frio (sugestivos de sépsis) ou dificuldade miccional. No caso particular da hemoespermia, e uma vez que as vesículas seminais não esvaziam completamente em cada ejaculação, o paciente deve ser tranquilizado no sentido de que a sua persistência é benigna e não significa que a hemorragia ainda persista.

No sentido de evitar complicações hemorrágicas é importante que qualquer anticoagulação seja revertida e que todos os fármacos antiagregantes plaquetários, sejam suspensos 7 a 10 dias antes da biópsia.

Conclusão

Se bem que não seja de forma alguma, na fase actual do conhecimento, recomendável a realização de programas maciços de rastreio do cancro da próstata, é bem certo que existem doentes que seguramente beneficiarão com um diagnóstico mais precoce da sua situação e com o conseqüente tratamento mais atempado. Apresenta-se na figura 2 um possível algoritmo de abordagem destes doentes.

Tratando-se de uma doença com um período de evolução normalmente muito longo, é normal que só durante os próximos anos comecemos a ter resultados que nos permitam avaliar a real repercussão que o diag-

nóstico precoce deste tumor terá na sobrevivência global e na qualidade de vida destes doentes. Dadas as características muito particulares do carcinoma da próstata é fundamental que a análise da evolução a longo prazo dos diferentes grupos de doentes nos auxilie no estabelecimento de **indicadores prognósticos** mais fiáveis do que os que dispomos actualmente, que nos permitam por um lado diagnosticar e tratar ainda mais cedo as formas agressivas da doença e por outro evitar a morbilidade dos tratamentos em doentes que eventualmente não necessitariam deles, de forma a podermos responder de uma forma positiva à questão que tanto nos tem preocupado nos últimos tempos: “*será que efectivamente conseguimos curar aqueles que precisam de ser curados?... e será que os que curamos necessitavam de ser curados?*”

Bibliografia

- 1 Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166
- 2 Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-1107.
- 3 Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol* 1987;59:493-502.
- 4 Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143:742-746.
- 5 Cancer incidence in Sweden 2000. The National Board of Health and Welfare: Stockholm, 2002.
- 6 Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984;33:223-230.
- 7 Franks LM. Etiology, epidemiology, and pathology of prostatic cancer. *Cancer* 1973;32:1092
- 8 Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954;68:603.
- 9 Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977;20:680-688.
- 10 Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990;143:538.
- 11 Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999;10:245-251.
- 12 Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377-387.
- 13 Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70:2861-2869.
- 14 Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjold K, Varenhorst E. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: results from a population based national cancer register. South-East Region Prostate Cancer Group. *Cancer* 2000;88:1445-1453.
- 15 Amling CL, Blute ML, Bergstrahl EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105.
- 16 Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:74-78.
- 17 Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease Geneva WHO, Public Health Paper 1986, No. 34
- 18 Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami H-O, Johansson JE, Norlen BJ, for the Scandinavia Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-789.
- 19 Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, et al: Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute. *J Urol* 152(5; pt 2):1905-1909, 1994.
- 20 De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrolment in the European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer*. 2002;98:268-273.
- 21 Schmid H-P, Riesen W, Prikler L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:71-78.
- 22 Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effective patient age and early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42(4):365.
- 23 Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of the human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159.
- 24 Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: IV. Anti-androgen treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1088
- 25 Yuan JJ, Copen DE, Petros JA, et al: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography, and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 147: 810-814, 1992.
- 26 Yavascaoglu I, Savci V, Oktay B, et al: The effects of ejaculation on serum prostate-specific antigen (PSA). *Int Urol Nephrol* 30(1):53-58, 1998.
- 27 Brawer MK: Prostate-specific antigen: Current status. *CA Cancer J Clin* 49(5):264-281, 1999.
- 28 Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, et al: Influence of patient age on the serum PSA concentration: An important

- clinical observation. *Urol Clin North Am* 20(4):671-680, 1993.
- 29 Richardson TD, Oesterling JE: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 24(2):339-351, 1997.
- 30 Seaman E, Whang IS, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD): role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653.
- 31 Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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.
- 32 Carter HB, Pearson JD, Metter J, et al: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267 (16): 2215-2220, 1992.
- 33 Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. A multicenter clinical trial evaluation of free PSA and the differentiation of prostate cancer from benign disease. Part II *J Urol* 1997; 157: 111.
- 34 Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, et al: Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 49 (1): 19-27, 1997.
- 35 Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic diseases. *JAMA* 279 (19): 1542-1547, 1998.
- 36 Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: A decade of discovery—What we have learned and where we are going. *J Urol* 162 (2): 293-306, 1999.
- 37 Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989;170: 609-615.
- 38 Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152: 1520-1525.
- 39 Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
- 40 Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate - risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996;77:851-855.
- 41 Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies – true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993;71:460-463.