

Câncer de próstata

Ronaldo Damião,^{1*} Rui T. Figueiredo,¹ Maria C. Dornas,² Danilo S. Lima,¹ Miriam A. B. Koschorke³

Resumo

O câncer de próstata (CaP) é uma doença altamente prevalente no mundo inteiro. O seu rastreamento é preconizado através do toque retal e dosagem do PSA em homens a partir dos 50 anos ou a partir dos 45 anos de idade, caso haja a presença de fatores de risco. O conteúdo do texto foi retirado de fontes com as maiores evidências científicas atuais. Novos avanços foram feitos principalmente no manuseio da doença avançada. Ponto polêmico ainda permanece a discussão sobre a indicação da vigilância ativa. Discutiremos os fatores de risco e epidemiológicos, etiologia, diagnóstico e opções de tratamento para a doença precoce e avançada, gerando informações atualizadas. Importante para o médico clínico é saber quando encaminhar um paciente para o especialista. Já para os urologistas, cabe o desafio de integrar os avanços científicos à realidade dos pacientes para lhes oferecer o melhor acompanhamento possível.

Descritores: Próstata; Neoplasias da próstata; Urologia; Prostatectomia; Saúde do homem.

Abstract

Prostate cancer

Prostate cancer (PCa) is a highly prevalent disease worldwide. PCa screening by digital rectal examination and measurement of PSA in men from the age of 50 or 45 years old is recommended in the presence of risk factors. This paper reviews the most relevant current scientific evidence. There has been progress mainly in the management of advanced disease. The recommendation of active surveillance, however, remains controversial. We discuss risk factors and epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment options for early and advanced disease and provide updated information. For general practitioners the most important is to know when to refer a patient to a specialist. For urologists, the challenge is integrating scientific advances into the reality of patients to offer the best possible follow-up.

Keywords: Prostate; Prostatic neoplasms; Urology; Prostatectomy; Men's health.

1. Departamento de Urologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Medicina. Universidade Federal Fluminense. Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.
3. Hospital Universitário Balgrist. Zurique, Cantão de Zurique, Suíça.

*Endereço para correspondência:

Urologia, HUPE, UERJ
Boulevard 28 de Setembro, 77
Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20551-900.
E-mail: damiao@email.com

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2015;14(Supl. 1):80-86
doi: 10.12957/rhupe.2015.17931
Recebido em 03/06/2015. Aprovado em 15/07/2015.

Resumen

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad muy prevalente en todo el mundo. Su seguimiento es realizado por el tacto rectal y la medición de PSA, si hay factores de riesgo, en hombres de 50 años de edad o a partir de los 45 años. El contenido del texto proviene de fuentes con mayor evidencia científica actual. Los nuevos avances se hicieron principalmente en el tratamiento de la enfermedad avanzada. El punto de discusión es sobre la recomendación para la vigilancia activa. Discutiremos los factores de riesgo y epidemiológicos, la etiología, el diagnóstico y las opciones de tratamiento para la enfermedad precoz y avanzada, proporcionando información actualizada. Lo importante para el clínico es saber cuándo derivar un paciente al especialista. En cuanto a los urólogos, les toca el reto de integrar los avances científicos a la realidad de los pacientes para ofrecerles el mejor seguimiento posible.

Palabras clave: Próstata; Neoplasias de la próstata; Urología; Prostatectomía; Salud del hombre.

Epidemiologia

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tipo de câncer mais frequente em homens no mundo, com cerca de 1,1 milhão de novos casos diagnosticados pelo último levantamento em 2012. No Brasil, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do país, com maiores índices nas regiões Sul e Sudeste. Estimou-se 68.800 casos novos de câncer de próstata em 2014. Esses valores correspondem a um risco de aproximadamente 70,42 casos novos a cada 100 mil homens.

O aumento da expectativa de vida e do diagnóstico do câncer de próstata em função da disseminação de seu rastreamento podem explicar a elevação das taxas de incidência.

O único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer de próstata é a idade. Aproximadamente 62% dos casos diagnosticados ocorrem em homens com 65 anos ou mais. Com o aumento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos aumente cerca de 60% até o ano de 2015.

Aspectos étnicos e geográficos também são fatores de risco. O câncer de próstata é aproximadamente duas vezes mais comum em homens negros se comparados aos brancos. Os estadunidenses, jamaicanos e caribenhos com ascendência africana apresentam as mais altas taxas de incidência do câncer de próstata do mundo, o que pode ser atribuído, em parte, à hereditariedade (cerca de 5% a 10%). Apesar disso, é possível que essa diferença entre negros e brancos se dê também em razão do estilo de vida, fatores dietéticos ou por diferenças no acesso ao diagnóstico da doença.¹

A hereditariedade também apresenta importância. Se um parente de primeiro grau tem a doença, o risco é, no mínimo, duas vezes maior do indivíduo ter CaP. Se dois ou mais indivíduos da mesma família são afetados, o risco aumenta em cinco a 11 vezes. Porém, a hereditariedade não parece ser fator prognóstico importante ou influenciar negativamente a mortalidade relacionada ao CaP.²

Screening e detecção precoce

Objeto em comum é a diminuição da mortalidade e melhoria da qualidade de vida dos pacientes com a patologia. No *screening* aplica-se o rastreamento em uma população assintomática (de risco), geralmente por iniciativas governamentais. Na detecção precoce, diferentemente, avalia-se individualmente os pacientes para determinar a investigação do câncer de próstata.

O rastreamento do CaP é assunto muito controverso, alvo

de intensos debates com opiniões conflitantes, principalmente em relação ao excessivo aumento diagnóstico e terapêutico, também chamado de *overdiagnosis* e *overtreatment*, respectivamente, sem que houvesse um impacto na sobrevida de câncer específica.

A Sociedade Europeia de Urologia (EAU) recomenda a detecção precoce baseada numa estratégia risco-orientada de forma individualizada, devendo ser oferecida para homens bem informados com boa *performance-status* e expectativa de vida de no mínimo 10-15 anos (NE:3/GR:B).

O rastreamento precoce de antígeno prostático específico (PSA) deverá ser oferecido para homens com elevado risco de CaP, que inclui (NE:2b/GR:A):

- a) > 50 anos;
- b) > 45 anos e história familiar de CaP;
- c) afro-americanos;
- d) antígeno prostático específico (PSA) > 1 ng/mL aos 40 anos de idade;
- e) PSA > 2 ng/mL aos 60 anos de idade.

A estratégia risco-orientada poderá ser considerada (baseada no PSA inicial), devendo ser realizada a cada dois anos para pacientes sob risco inicialmente ou postergado até oito anos para os sem risco (NE:3/GR:C).

A idade para a interrupção do rastreamento do CaP deve ser influenciada pela expectativa de vida e *performance-status*. Homens com expectativa menor que 15 anos não apresentam benefício, segundo os grandes estudos PIVOT e ERSPC (NE:3/GR:A).³

Diagnóstico do câncer de próstata

Pacientes com CaP em sua fase inicial, passível de tratamento curativo, não desenvolvem qualquer sinal ou sintoma relacionado à neoplasia. Os sintomas só se apresentarão na doença localmente avançada ou na doença metastática. Desta forma, a prevenção tem como objetivo fazer o diagnóstico do câncer de próstata em fases iniciais, permitindo melhores resultados no tratamento da doença.

O toque retal, apesar de desconfortável e constrangedor, ainda constitui uma importante ferramenta no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata, já que cerca de 80% dos tumores encontram-se na zona periférica da glândula prostática. Em cerca de 18% dos pacientes, o câncer de próstata é detectado pelo toque retal, independentemente da concentração sérica de PSA.⁴

O PSA ainda é o marcador mais empregado no rastreamento e no acompanhamento do câncer de próstata. Trata-se de uma proteína identificada no lí-

quido seminal, produzido principalmente pelo tecido prostático, não sendo um marcador câncer-específico.³ Um valor de PSA abaixo de 4,0 ng/mL é aceito como normal.⁴ Entretanto, outros fatores podem causar elevação de PSA – como prostatites, isquemias e infartos prostáticos, hiperplasia prostática benigna, manipulação (biópsias prostáticas, RTU de próstata, cistoscopias) – e causar redução de PSA, como medicações (inibidores da 5 *alfa* redutase e antiandrogênicos).⁵

Tendo em vista estes diversos fatores que podem alterar o valor sérico do PSA, algumas estratégias foram propostas para incrementar a acurácia do PSA, podendo-se utilizar alguns artifícios como: a velocidade do PSA, ajuste do PSA à idade e a relação entre PSA livre e total (rPSA l/t).

O aumento do valor do PSA acima de 0,75 ng/mL ao ano nos pacientes com PSA acima de 4,0 ng/mL parece estar associado a alto risco para câncer de próstata. Já nos pacientes com PSA inferior a 4,0 ng/mL, variações de 4 ng/mL podem ser consideradas significativas, principalmente nos mais jovens.⁶

O ajuste do valor do PSA de acordo com a idade tem como objetivo aumentar a sensibilidade da detecção de câncer nas camadas mais jovens da população e aumentar a especificidade nas mais idosas. Desta forma, optou-se por reduzir o ponto de corte de PSA para 2,5 ng/mL até a sexta década de vida.⁷

A maioria dos PSAs encontrados em pacientes com câncer de próstata ocorre na forma complexada à *alfa*-1-antiquimotripsina e sua concentração estimada subtraindo-se o PSA livre do PSA total. Dessa forma, a relação PSA l/t pode ser aplicada para melhorar a especificidade do PSA. Aqueles homens com a relação PSA l/t menor ou igual a 15% têm maior detecção de câncer de próstata em relação àqueles com valores maiores que 15%, principalmente nos pacientes com PSA entre 4,0 e 10,0 ng/mL.^{8,9}

Na busca de marcadores mais específicos para o câncer de próstata, surge um novo marcador chamado *prostate cancer antigen 3* (PCA3). Este marcador apareceu como um teste diagnóstico para o câncer de próstata não relacionado ao PSA. Trata-se de RNA não codificante específico da próstata, que é altamente expressivo no CaP e expresso em baixos níveis em amostras de tecidos prostáticos não tumorais.¹⁰ Apesar de ser um marcador proeminente, a metodologia para sua medida apresenta ainda dificuldades, pois ensaios de imuno-histoquímica e de ELISA não podem ser realizados para sua detecção. A fonte de material biológico para estas avaliações envolve sedimentos do primeiro jato de urina após

intensa massagem prostática.

A evolução dos métodos de imagem tem se tornado um grande aliado no diagnóstico do câncer de próstata. A ressonância magnética é uma modalidade de imagem que não envolve radiação ionizante, e fornece imagens de alta resolução com excelente contraste de tecidos moles. As novas técnicas funcionais de ressonância magnética (espectroscopia de prótons¹¹ e contraste dinâmico¹²), além de ressonância magnética ponderada em difusão,¹³ contribuíram muito na identificação, localização e estadiamento do CaP. Estes exames são úteis principalmente nos casos de múltiplas biópsias prévias negativas. Caso exista área suspeita para o tumor, sua localização precisa deve ser referida e o paciente rebiopsiado com orientação do ultrassom e atenção especial para esta região.

O diagnóstico definitivo do CaP é feito através da ultrassonografia transretal com biópsia prostática por agulha. Este exame está indicado em qualquer situação de alterações isoladas ou conjuntas de PSA, toque retal e imagem. Durante este exame são coletados em média de dez a 12 fragmentos prostáticos, que serão enviados para análise histopatológica.¹⁴ Podem ocorrer, após este exame, algumas complicações imediatas, como sangramento retal, hematúria e episódios vasovagais, além de outras complicações tardias, como febre, hematospermia, disúria persistente, infecção, prostatite aguda e sepsé urinária. Na vigência destas complicações, o paciente deverá procurar o médico e realizar o procedimento o mais breve possível. O resultado histopatológico identificará o grau de displasia e percentual de comprometimento das amostras, o que auxiliará no estadiamento do CaP.

Classificação e estadiamento

A classificação do câncer de próstata segue o sistema TNM de 2002 (Tabela 1). A forma mais utilizada para estadiar histologicamente o adenocarcinoma de próstata é o escore de Gleason. O sistema é graduado de dois a dez, sendo dois o menos agressivo e dez o mais agressivo.¹⁵

A extensão primária do CaP usualmente é obtida através de toque retal, dosagem do PSA e cintilografia óssea. Em situações específicas, a realização de um raio-x de tórax e tomografia computadorizada de pelve podem ser necessárias. O grande divisor de águas no tratamento do adenocarcinoma de próstata é a possibilidade de existência de metástase a distância. Há chance de metástases ósseas aumentas quando o PSA é maior que

20 ng/mL e na presença de tumores moderadamente diferenciados ou indiferenciados.⁹

Nos pacientes de alto risco, principalmente na suspeita de doença localmente avançada, a ressonância magnética da próstata pode fornecer informações importantes sobre a extensão da doença.

Os pacientes, então, podem ser classificados em baixo, médio e alto risco (Tabela 2), de acordo com os dados de biópsia, PSA, escore de Gleason e critérios de biópsia.¹²

Recomendações de tratamento de tratamento de acordo com o grupo e risco

Quando o paciente recebe o diagnóstico de câncer de próstata, ele é estadiado e as comorbidades são avaliadas. Existem várias opções para o tratamento do câncer de próstata que devem visar não somente o controle oncológico como também a manutenção da qualidade de vida. Não só a presença de metástases a distância quanto o maior risco de desenvolvê-las são

Tabela 1. Estadiamento do câncer de próstata (TNM de 2002).

T – Tumor primário
Tx – O tumor primário não pode ser avaliado
T0 – Sem evidência do tumor primário
T1 – Tumor clinicamente não palpável ou visível por método de imagem
T1a – Tumor incidental: achado histopatológico em ≤ 5% do tecido de ressecção
T1b – Tumor incidental: achado histopatológico em > 5% do tecido de ressecção
T1c – Tumor identificado por biópsia por agulha (PSA elevado)
T2 – Tumor confinado à próstata
T2a – Tumor engloba metade de um dos lobos ou menos
T2b – Tumor engloba mais da metade de um lobo, mas não os dois lobos
T2c – Tumor engloba ambos os lobos
T3 – Tumor além da cápsula prostática
T3a – Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b – Tumor envolve a vesícula seminal (uma ou ambas)
T4 – Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes, além das vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica
N – Envolvimento linfonodal regional
Nx – Linfonodos regionais não avaliados
N0 – Sem metástases para linfonodos regionais
N1 – Metástases linfonodais regionais
M – Metástases a distância
Mx – Metástases a distância não avaliadas
M0 – Ausência de metástase a distância
M1 – Metástase a distância
M1a – Linfonodos não regionais
M1b – Ossos
M1c – Outros órgãos

Tabela 2. Classificação em grupos de risco.

Grupo de risco	Estadiamento clínico	PSA (ng/mL)	Escore de Gleason	Crítérios de biópsia
Baixo	T1a ou T1c	< 10	2-5	Unilateral ou < 50% da biópsia
Intermediário	T1b ou T2a	< 10	6 ou 3 + 4 = 7	Bilateral
Alto	T2b ou T3	10-20	4 + 3 = 7	> 50% de envolvimento na biópsia
Muito alto	T4	> 20	8-10	Invasão linfovascular ou diferenciação neuroendócrina

Tabela 3. Tratamento de acordo com grupo de risco.

Risco	Expectativa de vida (anos)	Opções terapêuticas
Baixo	0-5	VA, HT
	5-10	VA, RT, HT
	> 10	PR, RT, VA
Intermediário	0-5	VA, RT, HT
	5-10	RT, HT, PR
	> 10	PR, RT, HT
Alto	0-5	VA, RT
	5-10	RT, HT, PR
	> 10	RT, PR + RT + HT, HT
Muito alto	0-5	VA, RT
	5-10	HT, RT + HT, TS
	> 10	TS, TI

Legenda:VA = vigilância ativa; PRR = prostatectomia radical; HT = hormonioterapia; RT = radioterapia externa; TS = terapia sistêmica; TI = terapia em investigação.

os pontos-chave no tratamento do câncer de próstata.¹⁶

Deve-se levar em consideração o estadiamento da doença, a expectativa de vida do paciente e suas comorbidades, assim como os efeitos colaterais de cada tratamento. As recomendações de tratamento para pacientes de acordo com grupo de risco podem ser encontradas na tabela 3. Podemos observar que mesmo para pacientes com o mesmo estadiamento às vezes encontramos mais de uma opção terapêutica com resultados oncológicos semelhantes. A melhor opção será encontrada ao expor ao paciente suas opções, riscos e benefícios de uma maneira geral.¹⁷

Risco baixo e intermediário

Pacientes com câncer de próstata de baixo e intermediário risco são aqueles com doença localizada na próstata em sua grande maioria. A primeira opção de

tratamento para pacientes com expectativa de vida superior a cinco anos e que não tenham contraindicação cirúrgica é a prostatectomia radical. A depender do risco, pode-se optar por realizar concomitantemente a linfadenectomia pélvica. Nessa cirurgia são retiradas por inteiro a próstata e vesículas seminais. Os principais efeitos colaterais da prostatectomia radical, seja ela por via retropúbica aberta, perineal, laparoscópica ou robótica, são a disfunção erétil e a incontinência urinária.¹⁸ Quanto maior a idade do paciente quando é submetido a prostatectomia radical, maior o índice de complicações miccionais (9-41%) e da função sexual (10-60%).

Outros tratamentos para doença de baixo risco incluem a radioterapia, hormonioterapia e a vigilância ativa. A radioterapia apresenta-se como uma opção com bom controle oncológico e tem como principais complicações as lesões actínicas de órgãos pélvicos, que podem aparecer até tardiamente.¹⁹

A vigilância ativa tem sido empregada nos casos de pacientes de baixo risco e baixo volume tumoral, ou que não sejam candidatos a nenhum outro tipo de tratamento. No nosso país essa é uma prática atualmente reservada a casos muitos bem selecionados, principalmente quando o paciente não é candidato a nenhum outro tratamento.²⁰ Pode ser uma opção terapêutica escolhida pelo próprio paciente e requer um protocolo de acompanhamento baseado em PSA e biópsias seriadas. Ao menor sinal de progressão da doença indica-se um tratamento definitivo, a critério do paciente e do médico.

Risco alto e muito alto

Pacientes de alto e muito alto risco devem receber tratamento mais agressivo, visto que o potencial de desenvolver metástase é maior. Mas, de uma maneira geral, seguem o mesmo princípio: controle oncológico mantendo a melhor qualidade de vida possível. Não podemos deixar de levar em consideração a piora da

qualidade de vida que pode ocorrer após o tratamento cirúrgico, com incontinência urinária e disfunção erétil. A tabela 3 ilustra as recomendações terapêuticas para esse grupo de pacientes.²¹

Doença metastática

Quando há doença metastática à época do diagnóstico, o controle local da doença torna-se inviável. A primeira opção terapêutica é a castração cirúrgica ou medicamentosa (bloqueio hormonal). Há algumas opções de castração medicamentosa, como os análogos do GnRH e os antiandrogênicos. A opção cirúrgica de escolha é a orquiectomia subcapsular bilateral.

A terapia de privação androgênica atualmente tem sido a escolha para os casos mais agressivos ou potencialmente agressivos, mesmo quando ainda não há doença metastática.

Nos casos de metástases ósseas únicas, podemos lançar mão de radioterapia localizada. Nos casos de metástases múltiplas, o controle com radioterapia isoladamente torna-se mais difícil, não sendo a primeira opção para o controle das mesmas. Devemos tomar cuidado especial com as metástases para a coluna, que, quando fraturadas podem levar a um quadro neurológico a depender do nível da metástase.²²

Câncer de próstata - Hormônio refratário

O bloqueio hormonal é a principal forma de tratamento para o câncer de próstata metastático, com excelente resultado no controle da doença. No entanto, com o passar do tempo, a maioria dos pacientes evolui para uma fase de refratariedade hormonal (HRPC), em que a doença progride independentemente da concentração sérica de testosterona.

Os principais mecanismos que levam à refratariedade hormonal são: aumento do número de receptores androgênicos (AR), mutações dos AR que passam a ser estimulados por outras substâncias e produção intratumoral de androgênios. Nesta fase da doença, sintomas álgicos, obstrutivos e consuptivos são frequentes, com impacto significativo na qualidade de vida e sobrevida.²³ O tratamento deve ser multidisciplinar, envolvendo equipes de urologia, oncologia, psicologia, fisioterapia e nutrição.

Tratamentos endócrinos

Diversos medicamentos têm sido utilizados para o HRPC, com foco na produção de andrógenos ou nos AR.

Algumas terapias endócrinas, tais como a associação de bicalutamida, flutamida e estrogênios, habitualmente estão associadas à melhora dos níveis de PSA e dos sintomas, porém sem ganho documentado de sobrevida. Mais recentemente, drogas como a abiraterona e a enzalutamida têm demonstrado alívio sintomático, com ganho de sobrevida variável.²⁴

A abiraterona atua inibindo a enzima 17 α -hidroxilase / C 17,20 liase (CYP17A1), que é expressa nas células testiculares, adrenais e nos tecidos tumorais prostáticos. A CYP17 catalisa duas reações sequenciais: a conversão de pregnenolona e progesterona nos seus derivados e a formação subsequente de desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. A DHEA e a androstenediona são andrógenos e precursores de testosterona e sua inibição resulta na redução expressiva dos níveis séricos e intratumorais de testosterona. Estudos recentes demonstraram que a abiraterona está relacionada a ganho de sobrevida em torno de oito meses, estando aprovada para o tratamento do HRPC antes ou após a quimioterapia citotóxica.²⁵ Os eventos adversos mais comuns que foram associados são relacionados ao aumento dos níveis de mineralocorticoides, incluindo hipocalemia, retenção de líquidos e hipertensão.

A enzalutamida tem afinidade cerca de cinco vezes maior para ligação ao receptor de androgênio (AR) quando comparado à bicalutamida. Além disso, a enzalutamida atua em outras vias de ativação nuclear pelo AR. Estudos têm demonstrado que a enzalutamida está associada a ganho médio de sobrevida em torno de seis meses, tendo sido aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) em 2012 para o tratamento de pacientes com HRPC. No Brasil, esta droga foi aprovada em dezembro de 2014, para o uso após falha da quimioterapia citotóxica.

Quimioterapia citotóxica

O docetaxel foi o primeiro quimioterápico com benefício comprovado no HRPC, com melhora dos sintomas relacionados à doença e ganho de sobrevida médico de três meses. Atua promovendo a agregação das tubulinas, rompendo a rede de microtúbulos das células, essencial para as funções vitais durante a intérfase e mitose. É atualmente considerado a primeira linha quimioterápica para esta doença.

O carbazitaxel tem demonstrado benefício moderado em pacientes refratários ao docetaxel, sendo utilizado atualmente como segunda linha quimioterápica no HRPC. Os principais eventos adversos são neutropenia, anemia, alterações gastrointestinais, lesões

cutâneas e toxicidade hepática.²⁶

Radiofármacos

O uso de radiofármacos direcionados aos focos de metástases ósseas é uma opção para o tratamento de pacientes com HRPC. O samário-153 é um emissor de partículas *beta*, que apresenta resultado favorável no controle da dor de origem óssea, no entanto sem ganho de sobrevida. Mais recentemente, o uso do rádio-223, um emissor de partículas *alfa*, tem apresentado bons resultados no tratamento de pacientes com HRPC metastático, com melhora significativa da dor óssea e aumento da sobrevida em torno de seis a oito meses. Os principais eventos adversos relacionados aos radiofármacos são oriundos da sua ação na medula óssea, tais como anemia, leucopenia e plaquetopenia.²⁷

Imunoterapia

Imunoterapia celular ativa, através da vacina sipuleucel-T também tem apresentado resultados favoráveis, sendo uma opção de tratamento para os pacientes com HRPC pouco sintomáticos. Estudos recentes têm demonstrado melhora na qualidade de vida e aumento na sobrevida em torno de quatro meses.

Referências

1. Estimativa 2014 Incidência de Câncer no Brasil, INCA ISBN 978-85-7318-236-1.
2. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, et al. Impacto of Familial and Hereditary Prostate Cancer on Cancer Specific Survival after Radical Retropubic Prostatectomy. J Urol 176:1118,2006.
3. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guideline of Prostate Cancer, European Association of Urology 2015.
4. Diretrizes de Câncer de Próstata 2011 – Sociedade Brasileira de Urologia.
5. Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. J Urol 1999 161(3):835-9.
6. Partin NA, Oesterling JE: Prostate specific antigen in urologic clinical practice. AUA Update Series 1995 14:1-12.
7. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. Eur Urol. 2005 48:916-21.
8. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991 324:1156-1161.
9. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, et al. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. J Urol. 2007 177:499-503.
10. Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, et al. Use of 2.6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. J Urol. 2005 174:2154-7.
11. Pelzer AE, Volgger H, Bektic J, et al. The effect of 18 percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. BJU Int. 2005 96:995-8.
12. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range. J Urol. 2002 168:504-8.
13. Bourdourmis A, Papatsoris AG, Chrisofos M, et al. The novel prostate cancer antigen 3 (PCA3) biomarker. Int Braz J Urol. 2010 36: 665-8.
14. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy - results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. Radiology. 2009 251:122-33.
15. Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. Eur Radiol. 2011 21:616-26.
16. Tan CH, Wang J, Kundra V. Diffusion weighted imaging in prostate cancer. Eur Radiol. 2011 21:593-603.
17. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal cores biopsies of prostate. J Urol. 1989 142(1):71-4.
18. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. Mayo Clinic validation for the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. J Uro 2008 179: 1354-9.
19. Pettus JÁ, Masterson TA, Abel EJ, et al. Risk stratification for positive lymph nodes in prostate cancer. J Endourol, 2008:1021-1025.
20. Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, et al. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. J Clin Oncol 26:112-8, 2008.
21. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997 277:1445-9.
22. Gacci M, Lapini A, Serni S, et al. Predictors of quality of life after radical treatment for prostate cancer. Urol Int 2008 80:231-238.
23. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 2007 25:5366-5373.
24. Dall'era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in contemporary cohort. Cancer 2008 Apr 23:244-245.
25. Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 2008 179:S53.
26. Droz JP, Chaladaj A.: Management of metastatic prostate cancer: the crucial role of geriatric assessment. BJU 2008 Int 101:23-30.
27. Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. J Urol 2004 171:1525-1529.