

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Renato Caretta Chambó

**ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DE BIÓPSIA PROSTÁTICA GUIADA
PELO ULTRASSOM TRANSRETAL COM 10 E 12 FRAGMENTOS:
ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO CONTROLADO**

Botucatu

2014

Renato Caretta Chambó

**ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DE BIÓPSIA PROSTÁTICA GUIADA
PELO ULTRASSOM TRANSRETAL COM 10 E 12 FRAGMENTOS:
ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO CONTROLADO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita”, Campus de Botucatu, para obtenção do Título de Doutor em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. HamiltoAkihissa Yamamoto.

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio da Nóbrega de Jesus.

Botucatu

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Chambó, Renato Caretta.

Análise histopatológica de biópsia prostática guiada pelo ultrassom transretal com 10 e 12 fragmentos : ensaio clínico prospectivo controlado / Renato Caretta Chambó. - Botucatu, 2014

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Hamilton Akihisa Yamamoto

Coorientador: Carlos Márcio da Nóbrega de Jesus

Capes: 40102092

1. Próstata - Câncer. 2. Biópsia por agulhas. 3. Antígenos. 4. Ultrassonografia.

Palavras-chave: Biópsia por agulha; Neoplasia de próstata; Próstata.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Emílio Chambó e Maria Eunice Caretta Chambó** (in memoriam), por todos os momentos que estiveram presentes na minha vida me apoiando, orientando e ensinando o valor do caráter.

À minha esposa, **Marli Aparecida Travessa Chambó**, pelo incentivo e apoio em todos os momentos.

Às minhas filhas, **Amanda e Lívia**, por serem a razão da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus e Prof. Dr. Hamílto Akihissa Yamamoto, amigos que me acolheram e a quem devo a orientação desta Tese de Doutorado. Obrigado pela atenção, disponibilidade, dedicação e confiança que sempre depositaram em mim.

Ao Fábio Hissachi Tsuji pelo incentivo, companheirismo e ajuda na execução deste trabalho.

Aos médicos ex-residentes do Departamento de Urologia, Dr. André Luiz Okimoto e Dr. Julliano Fernandes Campos Guimarães pela gentileza e colaboração.

Às funcionárias do Departamento de Urologia, Daniela Cristina Capela da Rocha e Isabel Cristina Capela que me auxiliaram durante toda a fase de desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

1 ARTIGO I – QUAL O NÚMERO IDEAL DE PUNÇÕES PARA A BIÓPSIA DE PRÓSTATA GUIADA PELO ULTRASSOM?	6
1.1 INTRODUÇÃO	8
1.2 MATERIAIS E MÉTODOS	9
1.3 RESULTADOS	11
1.4 DISCUSSÃO	15
1.5 CONCLUSÃO	20
1.6 CONFLITO DE INTERESSES	20
REFERÊNCIAS	21
2 ARTIGO II – PROFILAXIA DE CURTA DURAÇÃO COM CIPROFLOXACINO EM BIÓPSIA PROSTÁTICAS ESTENDIDAS COM DEZESSEIS FRAGMENTOS	27
2.1 INTRODUÇÃO	29
2.2 MATERIAIS E MÉTODOS	30
2.3 RESULTADOS	32
2.4 DISCUSSÃO	34
2.5 CONCLUSÃO	39
2.6 CONFLITO DE INTERESSES	39
REFERÊNCIAS	40
APÊNDICES	44
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	44
APÊNDICE B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	47
APÊNDICE C – Artigo I em Inglês	48
APÊNDICE D – Artigo II em Inglês	66

1 ARTIGO I – QUAL O NÚMERO IDEAL DE PUNÇÕES PARA A BIÓPSIA DE PRÓSTATA GUIADA PELO ULTRASSOM?

RESUMO

Objetivo: Avaliar a utilidade do uso de 10,12 e 16 fragmentos em biópsias de próstata na positividade para câncer de próstata (CaP) bem como quanto o Antígeno Prostático Específico (PSA), volume prostático, escore de Gleason, detecção de Neoplasia Intraepitelial Prostática de Alto Grau (NIPAG) e Proliferação Atípica de Pequenos Ácinos (ASAP). **Métodos:** É um estudo prospectivo e controlado, realizado em uma amostra consecutiva de 354 pacientes com diferentes indicações para biópsia prostática que foram submetidos ao procedimento analisando a positividade de câncer de próstata com a coleta de 10 fragmentos (base, terço médio, ápice, face medial (zona de transição) e face látero-lateral, bilateralmente) comparando com 12 fragmentos (base, terço médio, ápice e nas regiões mais laterais da base, terço médio e ápice, bilateralmente) e o total global de 16 fragmentos. Também comparada a positividade com 10, 12 e 16 fragmentos quanto ao PSA, volume prostático, escore de Gleason, NIPAG e ASAP. **Resultados:** Entre os 351 pacientes selecionados para biópsia de próstata, a positividade para 10 fragmentos foi de 102 pacientes (29.06%), 12 fragmentos foi de 99 pacientes (28.21%) e 16 fragmentos foi de 107 pacientes (30.48%) ($p = 0.79$). Os protocolos de biópsia de próstata (10,12 e 16 fragmentos) foram comparados com o PSA estratificado, volume prostático estratificado, escore de Gleason, detecção de NIPAG e ASAP não havendo diferença entre os grupos aferidos. **Conclusão:** O protocolo com 10 fragmentos não apresentou diferença de positividade em relação aos protocolos de 12 e 16 fragmentos, demonstrando ser um bom método para realização de primeira biópsia.

Palavras-chave: Próstata; Neoplasia de próstata; Biópsia por agulha.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the utility of 10,12 and 16 fragments in prostate biopsies positive for the prostate cancer (PCa) as well as the Prostate Specific Antigen (PSA), prostate volume, Gleason score, Prostatic Intraepithelial Neoplasia Detection High Grade (NIPAG) and Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP). **Methods:** It is a prospective controlled study performed with a sample of 354 consecutive patients with different indications for prostate biopsy who underwent the procedure analyzing the positivity of prostate cancer with the collection of 10 cores (base, middle third, apex, medial (transition zone) and latero-lateral, bilaterally) compared with 12 cores (base, middle third, apex and in areas more lateral to the base, middle third and apex, bilaterally) and the global total of 16 cores. It also was compared the positivity with 10, 12 and 16 cores, concerning the PSA, prostate volume, Gleason score, NIPAG and ASAP. **Results:** Among 351 patients screened for prostate biopsy positivity to 10 cores was 102 patients (29.06%), 12 cores of 99 patients (28.21%) and 16 cores of 107 patients (30.48%) ($p = 0.798$). The prostate biopsy protocols (10, 12 and 16 cores) were compared with the stratified PSA, stratified prostate volume, Gleason score, detection NIPAG and ASAP, there was no statistical difference.

Conclusion: The protocol with 10 cores showed no difference in positivity in relation to 10 and 16 cores protocols, proving to be a good method for performing first biopsy.

Key Words: Prostate; Prostatic neoplasms; Needle biopsy.

1.1 INTRODUÇÃO

Excluindo os cânceres de pele, o câncer de próstata (CaP) é a neoplasia mais comum do homem e a segunda causa de óbito, precedido apenas pelo câncer de pulmão. A estimativa de novos casos de CaP e morte, nos Estados Unidos da América (EUA), para o ano de 2014, é de 233.000 e 29.480, respectivamente ¹. No Brasil, o número de mortes no ano de 2011 foi de 13.129 e a estimativa de casos novos para o ano de 2014 é de 68.800 ².

O rastreamento do CaP é realizado com a dosagem de Antígeno Prostático Específico (PSA) e o exame digital retal (EDR). O EDR embora possa ser considerado desconfortável e uma barreira pela população, ainda tem importância no rastreamento e no estadiamento, apesar de ser subjetivo e com variabilidade interpessoal entre examinadores. Esse exame pode aumentar a detecção de tumores em homens com PSA baixo ³.

A biópsia de próstata transretal guiada por ultrassonografia tem sido o método mais aceito para se diagnosticar CaP ⁴. O CaP é diagnosticado em 30% a 40% das biópsias ⁵.

Em 1968, descreveu-se a imagem da próstata com a ultrassonografia transretal ⁶. A técnica não ganhou popularidade até meados da década de 1980, quando o desenvolvimento da anatomia da prostatectomia radical ⁷ e do PSA ⁸ estimularam o entusiasmo para a detecção precoce do câncer de próstata. Com o advento do ultrassom e seu emprego transretal em 1981, os nódulos não palpáveis passaram a ser visualizados e biopsiados com agulhas apropriadas ⁹.

Hodge et al. ¹⁰ propuseram a técnica em sextante, que consistia na obtenção de seis fragmentos na base, terço médio e ápice na linha parassagital, bilateralmente. Estudos subsequentes demonstram que as biópsias em sextante apresentavam resultados falso negativos em 30% dos casos ¹¹. Esses resultados são explicados pelo pequeno número de fragmentos e também pela pequena quantidade de tecido da zona periférica, local onde se encontram 80% dos adenocarcinomas ¹².

O método sextante foi modificado com a inclusão de biópsias mais laterais (o método de cinco regiões), acrescentando-se quatro fragmentos (dois de cada lado) das regiões mais laterais e três da linha mediana, totalizando 13 fragmentos. Com essa técnica, o número de falso negativo caiu 35% ¹³. Nos estudos subsequentes, Presti

et al.¹⁴ demonstraram as vantagens das técnicas de biópsia de próstata com maior número de fragmentos, geralmente entre 10 e 13 amostras, envolvendo sempre as faces látero laterais.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a positividade para CaPna biópsia de próstata com 10 fragmentos, comparando-a com a de 12 fragmentos e o total global (16 fragmentos). O número de fragmentos coletados na biópsia de próstata também foi comparado com PSA estratificado, volume prostático estratificado, escore de Gleason, detecção de Neoplasia Intraepitelial Prostática de Alto Grau (NIPAG) e Proliferação Atípica de Pequenos Ácidos (ASAP).

1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo e controlado realizado no período de janeiro de 2011 a fevereiro de 2012 no Serviço de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (em anexo). Em uma amostra consecutiva, 354 pacientes foram submetidos à biópsia prostática guiada pelo ultrassom transretal com 16 fragmentos. Os critérios de inclusão foram EDR sugestivo de neoplasia, antígeno prostático elevado (maior que 4,0 ng/ml em homens acima de 55 anos e maior que 2,5 ng/ml em homens com menos de 55 anos), densidade do antígeno prostático específico maior que 0,15, velocidade de aumento do antígeno prostático específico anual maior que 0,75 ng/ml. Pacientes portadores de coagulopatias, infecção do trato urinário em tratamento ou diagnosticada no ato da biópsia e que apresentaram recusa do consentimento informado escrito foram excluídos.

Foram analisados, após consulta do prontuário médico do paciente, parâmetros prévios à biópsia, como idade do paciente, raça, PSA sérico total (atual e anteriores), livre, a relação livre/total e a indicação da biópsia.

O procedimento de biópsia foi realizado em regime ambulatorial, em sala estruturada com todo o material necessário para intervenção de urgência e emergência. A analgesia e a sedação foram realizadas com a administração de 50mcg de citrato de fentanila, diluídos em 1 ml de água destilada e 5 mg de midazolam, diluídos em 1 ml de água destilada em “bolus”, em seringas separadas. As biópsias foram realizadas por dois urologistas experientes.

Na manhã do dia do procedimento, foi realizado enema retal com 250 ml e profilaxia antibiótica pela administração de ciprofloxacino 500 mg, por via oral, duas horas antes do procedimento e oito horas após. O procedimento foi realizado, estando o paciente em decúbito lateral esquerdo e as coxas fletidas, com o auxílio do ultrassom transretal da marca Dornier com 6.5 MHz multiplanar, pistola autodisparável e agulha de 18 gauge.

Foram realizadas, inicialmente, dez punções, obtendo-se fragmentos nas seguintes regiões da próstata: na base, terço médio, ápice, face medial (zona de transição) e face látero lateral, bilateralmente. Após a coleta desses fragmentos, foram realizadas mais seis punções adicionais nas regiões mais laterais da base, terço médio e ápice, bilateralmente (figura 1).

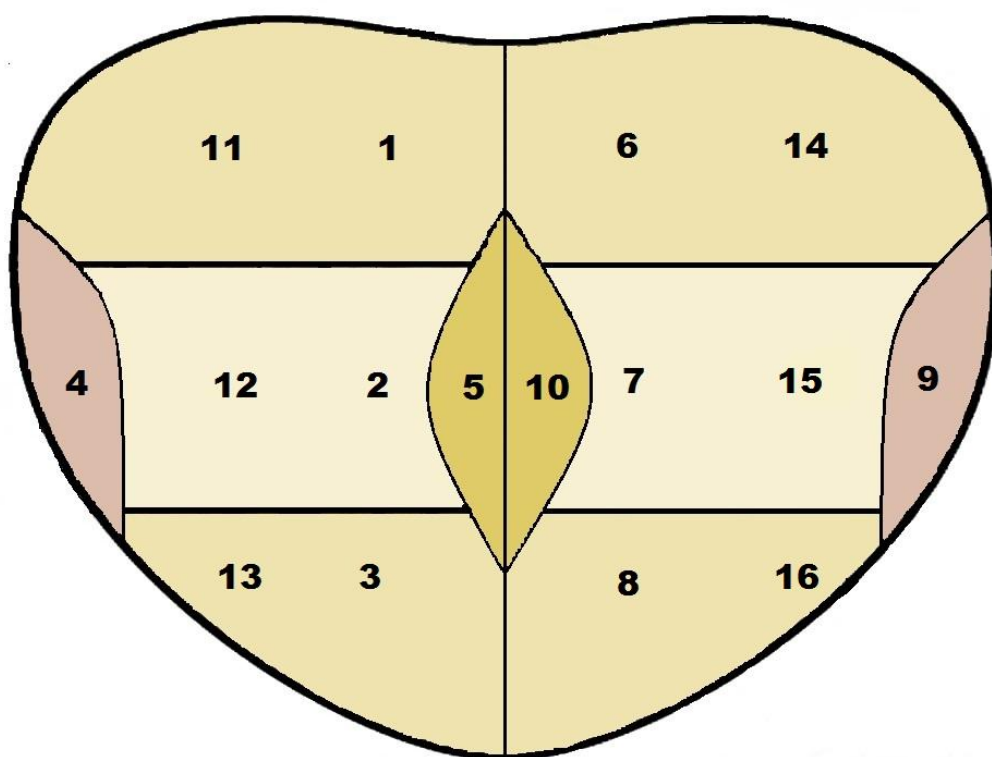


Figura 1 – Regiões das punções para coleta de fragmentos da próstata: 1. base direita, 2. terço médio direito, 3. ápice direito, 4. face látero–lateral direita, 5. face medial direita, 6. base esquerda, 7. terço médio esquerdo, 8. ápice esquerdo, 9. face látero lateral esquerda, 10. face medial esquerda. Coleta de fragmentos adicionais nas regiões mais laterais: 11. base direita, 12. terço médio direito, 13. ápice direito, 14. base esquerda, 15. terço médio esquerdo e 16. ápice esquerdo.

A positividade de diagnóstico de câncer de próstata foi avaliada com a coleta de 10 fragmentos (base, terço médio, ápice, face medial (zona de transição) e face látero lateral, bilateralmente), comparando-a com a de 12 fragmentos (base, terço médio, ápice e nas regiões mais laterais da base, terço médio e ápice, bilateralmente) e com o total global de 16 fragmentos. Também foi comparada a positividade com 10, 12 e 16 fragmentos quanto ao PSA, volume prostático, escore de Gleason, NIPAG e ASAP.

Os dados foram coletados por meio de planilha Excel e analisados no programa SAS for Windows, v.9.2. Os resultados foram descritos, como média e desvio padrão (DP) para a idade, PSA e volume. As variáveis qualitativas, descritas por frequência e porcentagem. Para avaliar as diferenças entre as variáveis, foram utilizados o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Em todos os testes, foi considerado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente.

1.3 RESULTADOS

Em uma amostra consecutiva de 354 pacientes, três pacientes foram descartados: dois por não aceitarem participar do estudo (não assinaram o termo de consentimento) e um outro foi submetido a uma biópsia sextante, devido às suas condições clínicas desfavoráveis.

A média de idade, PSA Total, volume prostático e raça estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Características dos pacientes submetidos à biópsia prostática de acordo com a idade, PSA, volume prostático e raça.

	N	%	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
Idade	351		66.36	67	8.66	43	89
PSA	351		5.98	7	174.47	0.39	2585
Vol. Prostático	351		47.03	42	26.27	10	224
Raça							
Branca	279	79.49					
Negra	69	19.66					
Amarela	3	0.85					

A maioria dos pacientes apresentou, como indicação para o procedimento, o PSA elevado (65.81%), seguido pelo EDR alterado (12.54%), associação de PSA elevado com nódulo ou EDR alterado (12.25%), aumento da velocidade do PSA (5.41%), ASAP (2.57%) e PINAG (1.42%).

O EDR, realizado antes das biópsias prostáticas, esteve alterado em 93 pacientes (26.50%) e normal em 258 pacientes (73.50%) (T1c).

No exame de ultrassom transretal de próstata, realizado antes do procedimento das biópsias prostáticas, foram encontrados nódulos hipoeecóicos em 98 pacientes (27.92%).

A detecção de CaP nas biópsias de próstata quanto ao protocolo de número de fragmentos está descrito na figura 2.

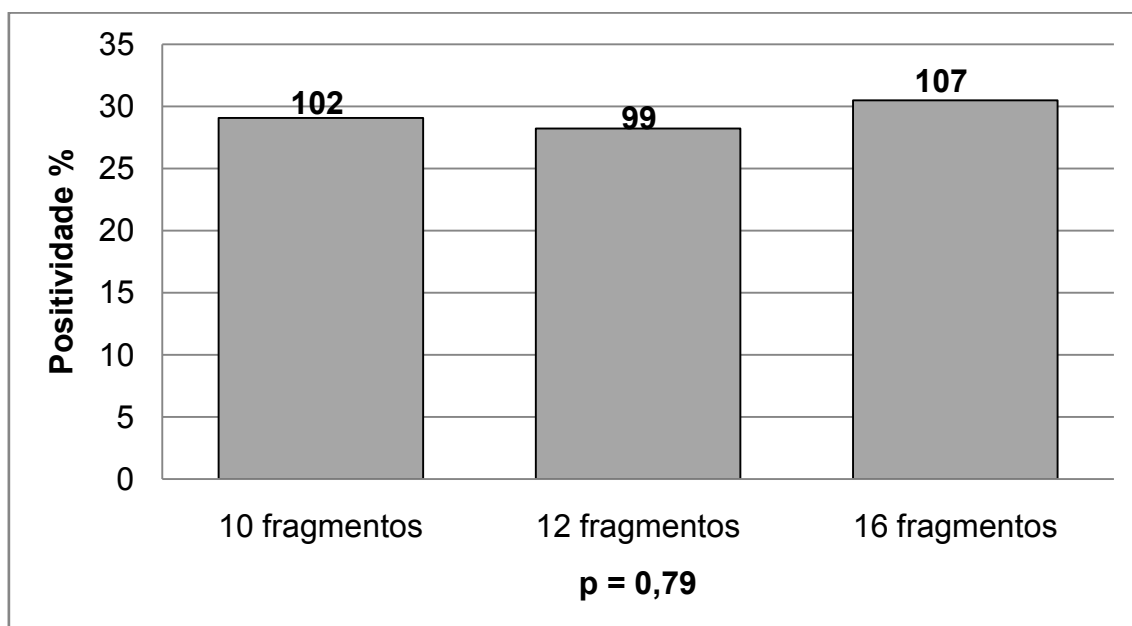


Figura 2 – Porcentagem de positividade quanto ao protocolo do número de fragmentos.

A positividade das biópsias de próstata quanto ao PSA (ng/ml) estratificado e o volume prostático (cm³) estratificado, de acordo com o protocolo de biópsias, estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 – Positividade das biópsias de próstata quanto ao PSA estratificado e o volume prostático estratificado de acordo com o protocolo de biópsias.

PSA	10 fragmentos		12 fragmentos		16 fragmentos		P
	N	%	N	%	N	%	
0 – 2.5	1	0.28	2	0.57	2	0.57	0.42
2.6 – 4.0	6	1.71	6	1.71	7	2.00	0.58
4.1 – 10.0	42	11.96	39	11.11	45	12.82	0.24
> 10.0	53	15.10	52	14.81	53	15.10	0.38

Volume Prostático	N	%	N	%	N	%	P
Até 20	15	4.27	16	4.56	17	4.84	0.61
20 - 50	68	19.37	65	18.52	70	19.94	0.45
> 50	19	5.41	18	5.13	20	5.70	0.31

Quanto ao escore de Gleason estratificado, a positividade das biópsias de próstata, de acordo com protocolo de biópsias, e os valores de PSA, estão descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Positividade das biópsias de próstata quanto ao escore de Gleason estratificado de acordo com protocolo de biópsias e os valores de PSA.

Gleason	6				7				8				9			
PSA / Protocolo de biópsia	10	12	16		10	12	16		10	12	16		10	12	16	
	N %	N %	N %	P	N %	N %	N %	p	N %	N %	N %	P	N %	N %	N %	P
0–2.5	0 0	1 0.28	1 0.28	0.64	1 0.28	1 0.28	1 0.28		0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0	
2.6–4.0	3 0.85	4 1.14	4 1.14	0.75	0 0	0 0	0 0		1 0.28	0 0	1 0.28	0.78	0 0	0 0	0 0	
4.1–10.0	17 4.84	16 4.56	20 5.70	0.23	23 6.55	22 6.27	23 6.55	0.34	3 0.85	2 0.57	3 0.85	0.56	1 0.28	1 0.28	1 0.28	
> 10.0	15 4.27	14 3.99	15 4.27	0.42	28 7.98	28 7.98	28 7.98		7 2.00	7 2.00	7 2.00		3 0.85	3 0.85	3 0.85	

Os índices de detecção de ASAP e NIPAG em pacientes com biópsia negativa, estratificado de acordo com o protocolo de biópsias e os valores de PSA, estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 – Índices de detecção de ASAP e de NIPAG em pacientes com biópsia negativa, estratificados de acordo com o protocolo de biópsias e os valores de PSA.

Detecção de ASAP							
PSA	10 fragmentos		12 fragmentos		16 fragmentos		P
	N	%	N	%	N	%	
0 – 2.5	0	0	0	0	0	0	
2.6 – 4.0	4	1.14	2	0.57	4	1.14	0.26
4.1 – 10.0	14	3.99	16	4.56	17	4.84	0.32
> 10.0	4	1.14	2	0.57	4	1.14	0.44
T	22	6.26	20	5.70	25	7.12	0.52

Detecção de NIPAG							
0 – 2.5	1	0.28	0	0	1	0.28	0.17
2.6 – 4.0	1	0.28	1	0.28	1	0.28	
4.1 – 10.0	5	1.42	6	1.71	6	1.71	0.23
> 10.0	2	0.57	2	0.57	2	0.57	
T	9	2.54	9	2.54	10	2.85	0.55

1.4 DISCUSSÃO

O CaP é uma neoplasia de início insidioso e, como em qualquer outra neoplasia maligna, há a preocupação em se fazer o diagnóstico precoce. Com a introdução da dosagem sérica do PSA no rastreamento do Câncer de próstata, houve um avanço importante no diagnóstico precoce da doença, sendo possível a detecção de mais pacientes com neoplasias subclínicas. Com o desenvolvimento de tratamentos, como a prostatectomia radical, é possível

levar à cura em um grande número de pacientes, ou melhorar sua expectativa de vida.

A biópsia de próstata transretal guiada por ultrassonografia tem sido o método padrão para se diagnosticar câncer de próstata, mas não há consenso quanto ao exato número de fragmentos a serem coletados. Inicialmente, Hodge et al.¹⁰ propuseram a técnica em sextante, entretanto, estudos subsequentes demonstram que as biópsias em sextante apresentavam resultados falso negativos. Eskew et al.¹³, em um estudo com 119 pacientes, acrescentaram na biópsia sextante mais 5 amostras e detectaram 35% a mais de CaP. Levine et al.¹¹ acrescentaram na biópsia sextante mais 6 fragmentos e detectaram 30%. Naughton et al.¹⁵, em um estudo prospectivo e randomizado com 244 pacientes, verificaram que os grupos com 6 e 12 fragmentos apresentaram positividade para CaP de 26% e 27%, respectivamente ($p=9$). Presti et al.¹⁴, constataram que, com 483 pacientes, a biópsia sextante deixou de apresentar CaP em 20% em comparação com a de 8 e 10 fragmentos colhidos mais lateralmente. Durkan et al.¹⁶, com 493 pacientes, acrescentaram na biópsia sextante mais 6 fragmentos e detectaram mais 19% de CaP. Nesrallah et al.¹⁷, em um estudo com 100 espécimes de prostatectomia radical, colheram 6 e 14 fragmentos, detectando CaP em 75 e 88% respectivamente ($p<0.01$), havendo aumento na positividade de 13%.

Vários estudos têm tentado definir o exato número de fragmentos a serem colhidos. Presti JC Jr.¹⁸ revisou vários estudos que analisaram diversos protocolos de biópsia e sugere que uma primeira biópsia deve incluir um mínimo de 10 a 12 fragmentos com atenção especial para fragmentos nas laterais da próstata.

As biópsias de saturação devem ser realizadas em pacientes com várias biópsias anteriores negativas. Convém ressaltar que a taxa de falso negativo na biópsia de saturação é a mesma encontrada na biópsia tradicional nos pacientes que realizaram a primeira biópsia¹⁹. Jones et al.²⁰, em um estudo com 226 pacientes, verificam que, em uma biópsia de saturação com 24 fragmentos comparada com a de 10 fragmentos, a positividade foi de 44.6% e 51,7%, respectivamente ($p > 0,9$). Pepe & Aragona²¹ compararam biópsias de saturação (24 a 37 amostras) com 18 e 12 fragmentos, sendo a taxa de detecção de CaP 46,9%, 49% ($p = 0,6$) e 39,8% ($p = 0,3$), respectivamente; nas

rebiópsias a biópsia de saturação comparada com 18 fragmentos foi de 22% versus 10,9% ($P=0,003$) e com 12 fragmentos foi de 6,2% versus 0%. Nomikos et al.²², em um estudo retrospectivo, compararam 24 fragmentos com 10 fragmentos; a detecção de CaP foi de 34,55% e 39,09%, respectivamente ($p = 0,43$). Irani et al.²³, em um estudo prospectivo e randomizado com 339 pacientes, verificam que os grupos com 12 e 20 fragmentos tiveram positividade para CaP de 42,0% e 48,8%, respectivamente ($p > 0,2$). Ceylan et al.²⁴, em um estudo retrospectivo com 1120 pacientes, compararam 8, 10, 12, 16 e 20 fragmentos, sendo a detecção de CaP em 18.3%, 14.8%, 24%, 22.1% e 30.3%, respectivamente.

Em nosso estudo, a positividade para CaP, em análise com 10, 12 e 16 fragmentos, foi de 29.06%, 28,21% e 30,48%, respectivamente ($p = 0.79$). Conforme a literatura revista, não houve diferença estatística significativa quanto ao número de fragmentos. A biópsia sextante apresenta resultado falso negativo e não deve ser mais utilizada; a biópsia de saturação não se mostra mais efetiva no diagnóstico de CaP em uma primeira biópsia comparada à estendida. Então, a biópsia estendida está indicada para a primeira biópsia e a biópsia de saturação, indicada nas rebiópsias.

O estabelecimento de valor de corte para o PSA pretende garantir a maior acurácia diagnóstica²⁵. Dados da literatura, entretanto, mostram que tumores de alto grau podem ser encontrados em pacientes que fizeram biópsia de próstata mesmo com PSA < 4,0 ng/ml, o que levou à redução do valor de corte do PSA para 2,5 ng/ml em alguns guidelines, principalmente para homens mais jovens, abaixo de 60 anos^{26,27}. Cabe ao médico avaliar o valor de corte do PSA para cada paciente individualmente, a fim de manter o diagnóstico de tumores agressivos sem aumentar demais o diagnóstico de tumores indolentes.

Estratificamos o valor do PSA, em nosso estudo, em 0 a 2.5, 2.6 a 4.0, 4.1 a 10.0 e maior que 10.0 e comparamos com o número de amostras (10, 12 e 16), mas não encontramos diferença estatística significativa. Em dois pacientes com PSA menor que 2.0 ng/ml, foi diagnosticado CaP e sua indicação para biópsia foi a presença de nódulos prostáticos detectados no toque retal, mostrando que este exame pode revelar a detecção de tumores em homens com PSA baixo³. Em outros estudos, também não foi encontrada

diferença estatística significativa quanto ao valor do PSA comparado ao número de fragmentos ^{17,22,24,28,29}.

O número de fragmentos necessários para diagnosticar CaP em relação ao tamanho da próstata ainda não está definido. Muitos estudos mostram que quanto maior o número de fragmentos colhidos em próstatas maiores, maior será a positividade do diagnóstico ^{24,29,30,31,32}. O nomograma de Viena foi desenvolvido para definir um número adequado de fragmentos de biópsia de próstata para melhorar a detecção do câncer de próstata com base na idade do paciente e no volume da próstata. Remzi et al. ³³ mostram que o índice de detecção de câncer de próstata, utilizando o nomograma de Viena, passou a 36.7% comparado com 22% na primeira biópsia no grupo controle de oito fragmentos. Lecuona & Heyns ³⁴, em um ensaio clínico prospectivo controlado, sugerem que não há nenhuma vantagem significativa em se usar o nomograma de Viena para determinar o número de biópsia de próstata a ser realizada em comparação ao grupo controle de oito fragmentos. Em nosso estudo, estratificamos o volume da próstata em até 20 cm³, 20 a 50 cm³ e maior que 50 cm³ e o comparamos com o número de fragmentos (10, 12 e 16). Não encontramos diferença estatística significativa, sendo que o maior número de positividade ficou entre 20 a 50 cm³. Permanece a dúvida se a coleta superior a 16 fragmentos poderia aumentar a positividade em próstatas com mais de 50 cm³.

Quanto ao escore de Gleason, tivemos um predomínio maior de Gleason 7 em relação ao Gleason 6 e poucos pacientes com Gleason 8 e 9. Quando comparados ao número de fragmentos (10, 12 e 16) e ao PSA estratificado, não houve diferença estatística significativa. Na literatura, outros estudos também não mostram diferenças estatísticas ^{22,28,35}. Mian et al. ³⁶ estudaram 426 pacientes, entre os quais 221 haviam sofrido biópsia sextante e 205 biópsia de saturação antes da prostatectomia radical. A biópsia sextante teve baixa taxa de concordância com escores de Gleason do espécime da prostatectomia radical em comparação com a biópsia de saturação. Outros estudos também mostram que o aumento no número de fragmentos melhora a taxa de concordância da biópsia de próstata com o espécime da prostatectomia radical ^{37,38}. Em nosso estudo não foi feita a concordância da biópsia de próstata com o espécime da prostatectomia radical.

Poucos estudos abordam a influência do aumento do número de fragmentos na biópsia de próstata sobre o índice de detecção de NIPAG e ASAP e o risco de associado de CaP em biópsias subsequentes. Ploussard et al.³⁹ publicaram um estudo em que NIPAG e ASAP foram detectados por biópsia sextante em 35,7% dos casos, com 6 fragmentos adicionais (12 amostras) em 28,6% e com 21 amostras em 35,7%. Epstein & Potter⁴⁰ também não evidenciaram relação entre o número de amostras coletadas na biópsia de próstata com a incidência de NIPAG e ASAP. Nomikos et al.²², em um estudo retrospectivo, envolvendo os pacientes com PSA menor que 10 ng/ml, sugerem que a técnica com 24 fragmentos de biópsia de próstata aumenta o índice de detecção de NIPAG em 23,4% ($p=0,0008$) em comparação com a de 10 fragmentos. Em nosso estudo, não foi encontrada diferença estatística significativa na detecção de ASAP e NIPAG em comparação com o número de fragmentos (10, 12 e 16) coletados na biópsia de próstata e nem quando comparado com PSA estratificado. A taxa de detecção do ASAP e NIPAG ficou em torno de 6 a 2,5%, respectivamente, sendo compatível com a literatura⁴¹.

Em nosso estudo, coletamos bilateralmente fragmentos na zona de transição. A taxa de detecção foi baixa (1,8%). Corroborando os dados de Pelzer et al.⁴², constatamos que isso não melhora a positividade das biópsias e atualmente não há mais obrigatoriedade para a coleta de fragmentos na zona de transição. Em nossa amostra de 351 pacientes somente 1 paciente (0,28%) ficaria sem diagnóstico de CaP se não fossem coletados fragmentos da zona de transição, mostrando sua não necessidade.

Considerando os dados expostos, concluímos que o protocolo com 10 fragmentos para primeira biópsia é suficiente para a obtenção de uma alta taxa de positividade (29,06%) em comparação a outros protocolos realizados. O fato mais importante é, na realidade, que as biópsias adicionais sejam feitas em regiões mais laterais da próstata. No presente estudo, as biópsias laterais adicionais aumentaram em 20% a detecção de CaP em relação ao modelo sextante fixo. Por essa ótica, observamos que mais importante que o número de biópsias, é o número de biópsias laterais realizadas. Certamente, as biópsias realizadas em zona de transição não apresentem aumento da taxa de detecção. É duvidoso que essas 2 biópsias adicionais em regiões laterais pode incrementar a taxa de detecção, visto que já haviam sido biopsiadas

anteriormente. No entanto, fica claro que um número maior de biópsias é requerido para oferecer maior taxa de detecção em rebiópsias (biópsias estendidas ou de saturação).

Além disso, devemos considerar que o aumento do número de biópsias aumenta o tempo do procedimento e, conseqüentemente, o desconforto dos pacientes, principalmente, quando se realiza a analgesia com anestésico local sendo injetável ou em geléia, modalidades mais amplamente utilizadas. O número de biópsias não é relevante quando se usa sedoanalgesia endovenosa, sendo esse um potencial método a ser realizado quando se faz necessário obter um número elevado de fragmentos ⁴³.

Adicionalmente, um maior número de fragmentos pode ser fator de risco para complicações pós biópsias. Jesus et al. ⁴⁴ demonstraram que biópsias acima de 8 fragmentos aumentam a probabilidade de complicações infecciosas.

1.5CONCLUSÃO

O protocolo com 10 fragmentos não apresentou diferença de positividade em relação aos protocolos de 12 e 16 fragmentos, demonstrando ser um bom método para realização de primeira biópsia.

1.6CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
2. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Estimativa 2014 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [cited 2011 Jun 01]. Available from:
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>
3. Faria EF, Carvalho GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. *Urology*. 2010;76(5):1052-7.
4. Dall'Oglio MF, Crippa A, Faria EF, Carvalho GF, Milfont JC, Leite KRM, et al. Diretrizes de Câncer de Próstata. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia;2011.
5. Escudero Bregante JF, López Cubillana P, Cao Avellaneda E, López López AI, Maluff Torres A, López Gonzáles PA, et al. Clinical efficacy of prostatic biopsy.Experience in our center from 1990 to 2002. *Actas Urol Esp*. 2008;32(7):713-6.
6. Watanabe H, Kato H, Kato T, Masayoshi M. Diagnostic application of the ultrasonotomography for the prostate. *Jpn J Urol*. 1968;59(4):273-9.
7. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate*. 1983; 4(5):473-85.
8. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MC, et al. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer*. 1981;48(5):1229-32.

9. Koff WJ, Pompeo ACL, Damião R, Carrerette FB. Diretrizes em uro-oncologia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2005. Capítulo III, Carcinoma da próstata; p. 89-189.
10. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989;142(1):71-5.
11. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of prostate cancer. J Urol. 1998; 159(2):471-5.
12. Matlaga, LBR, Eskew A, Mcculough DL. Prostate biopsy: indications and technique. J Urol. 2003;169(1):12-9.
13. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol. 1997;157(1):199-202.
14. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol. 2000;163(1):179-80.
15. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. J Urol. 2000;164(2):388-92.
16. Durkan GC, Sheikh N, P Johnson, Hildreth AJ, Greene DR. Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. Int BJU. 2002;89(1): 33-9.
17. Nesrallah L, Nesrallah A, Antunes AA, Leite KR, Srougi M. The role of extended prostate biopsy on prostate cancer detection rate: a study performed on the bench. Int Braz J Urol. 2008;34:563-70.

18. Presti JC Jr. Prostate biopsy strategies. *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4(9):505-11.
19. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, Schoenfield L, Magi-Galluzzi C, Jones JS. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. *J Urol*. 2008;179(5):1746-50.
20. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*. 2006;175(2):485-8.
21. Pepe P, Aragona F. Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation. *Urology*. 2007;70(6):1131-5.
22. Nomikos M, Karyotis I, Phillipou P, Constadinides C, Delakas D. The Implication of Initial 24-Core Transrectal Prostate Biopsy Protocol on the Detection of Significant Prostate Cancer and High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *International Braz J Urol*. 2011;37(1):87-93.
23. Irani J, Blanchet P, Salomon L, Coloby P, Hubert J, Malavaud B, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol*. 2013;190(1):77-83.
24. Ceylan C, Doluoglu OG, Aglamis E, Baytok O. Comparison of 8, 10, 12, 16, 20 cores prostate biopsies in the determination of prostate cancer and the importance of prostate volume. *Can Urol Assoc J*. 2014; 8(1-2):E81-5.
25. Brawer MK. How to use prostate specific antigen in the early detection or screening for prostatic carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 1995;45(3):148-64.
26. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(2):162-200.

27. Horninger W, Berger AP, Rogatsch H, Gschwendtner A, Steiner H, Niescher M, et al. Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. *Prostate*. 2004;58(3):232-7.
28. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Dehò F, Maga T, Zanoni M, et al. Initial extended transrectal prostate biopsy: are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J Urol*. 2008;179(4):1327-31.
29. Yoon BI, Shin TS, Cho HJ, Hong SH, JY Lee, Hwang TK, et al. Is It Effective to Perform Two More Prostate Biopsies According to Prostate-Specific Antigen Level and Prostate Volume in Detecting Prostate Cancer? Prospective Study of 10-Core and 12-Core Prostate Biopsy. *J Urol*. 2012;9(2):491-7.
30. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 1995;46(6):831-6.
31. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*. 1997;49(1):55-9.
32. Mariappan P, Chong WL, Sundram M, Mohamed SR. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. *BJU Int*. 2004;94(3):307-10.
33. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005;174(4):1256-60.
34. Lecuona A, Heyns CF. A prospective, randomized trial comparing the Vienna nomogram to an eight-core prostate biopsy protocol. *BJU Int*. 2011; 108(2):204-8.

35. Naya Y, Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ. A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer. *J Urol*. 2004;171(6):2203-8.
36. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HA, Kaufman RP, Ross JS. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology*. 2006; 67(2):379-83.
37. Mallick S, Comoz F, Le Toquin S, Fouques Y, Jeanne-Pasquier C, Rousselot P, et al. Can the prostate cancer detection rate be improved with a saturation technique of prostate biopsy? *Urology*. 2007;70(Suppl 1):300-01.
38. Leite KR, Srougi M, Dall'Oglio M, Sañudo A, Camara-Lopes LH. Histopathological findings in extended prostate biopsy < or = 4 ng/mL. *Int Braz J Urol*. 2008;34(3):283-90.
39. Ploussard G, Plennevaux G, Allory Y, Salomon L, Azoulay S, Vordos D, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation on initial 21-core extended biopsy scheme: incidence and implications for patient care and surveillance. *World J Urol*. 2009;27(5):587-92.
40. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol*. 2001;166(2):402-10.
41. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppeltatter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol*. 2005;48(6):916-21.
42. Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ, Beach RA. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology* 2002;60(5):851-4.

43. Tsuji FH, Chambo RC, Trindade filho JCS, Agostinho AD, de Jesus CMN. Sedoanalgesia with midazolam and fentanyl citrate controls probe pain during prostate biopsy by transrectal ultrasound. Korean J Urol 2014;55(2):106-11.

44.de Jesus CM, Correa LA, Padovani CR. Complications and risks factors in transrectal ultrasound guided prostate biopsies. Sao Paulo Med J 2006;124(4): 198-202.

2 ARTIGO II – PROFILAXIA DE CURTA DURAÇÃO COM CIPROFLOXACINO EM BIÓPSIA PROSTÁTICAS ESTENDIDAS COM DEZESSEIS FRAGMENTOS

RESUMO

Objetivo: Avaliar as complicações, a segurança e a eficácia da biópsia de próstata transretal com retirada de dezesseis fragmentos e uso de ciprofloxacino em duas doses para profilaxia de complicações infecciosas. **Métodos:** Biópsias de próstata com dezesseis fragmentos foram realizadas em pacientes com diferentes indicações com suspeita de câncer de próstata. Foram avaliadas complicações durante o procedimento e uma semana após. Em seguida ao procedimento, foi colhida urina para a realização de cultura. A taxa de complicações pós biópsia, idas ao hospital e internações também foi analisada. Ciprofloxacino 500mg foi utilizado duas horas antes e oito horas após o procedimento. **Resultados:** A taxa global de complicações pós biópsia foi de 87,32%, sendo que 5,4% do total foram consideradas complicações maiores, de origem hemorrágica ou retenção urinária, sendo que oito pacientes necessitaram de atendimento hospitalar pós biópsia. A febre ocorreu em um paciente somente (0,29%). Não houve registro de orquites, epididimites, prostatites, internações, septicemia e óbito. A cultura de urina foi positiva em cinco pacientes (2,15%). **Conclusão.** A profilaxia com ciprofloxacino de curta duração (um dia) mostrou-se segura e eficaz na prevenção de complicações infecciosas em biópsias de próstata com dezesseis fragmentos.

Palavras-chave: Próstata; Neoplasia de próstata; Biópsia.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the safety, efficacy and possible complications of 16-core transrectal prostate biopsies, when using two doses of ciprofloxacin as prophylaxis against infectious complications. **Methods:** 16-core prostate biopsies were performed on a number of patients with different signs of potential prostate cancer. Complications were assessed both during the procedure and one week after. After the the procedure, urine samples were collected for culture. The rate of post-biopsy complications, hospital visits and hospitalizations were also analyzed. Ciprofloxacin (500mg) was administered two hours before, and eight hours after the procedure. **Results:** The overall rate of post-biopsy complications was 87.32%, with 5.4% of those being considered major complications of hemorrhagic origin, or due to urinary retention. Eight patients required hospital treatment post-biopsy. Fever occurred in just one patient (0.29%). There was no incidence of orchitis, epididymitis, prostatitis, septicemia, hospitalization, or death. The urine culture gave positive results in five patients (2.15%). **Conclusion:** One day short-term prophylaxis with ciprofloxacin proved safe and effective in the prevention of infectious complications in 16-core prostate biopsies.

Key Words: Prostate; Prostatic neoplasms; Biopsy.

2.1 INTRODUÇÃO

Excluindo os cânceres de pele, o câncer de próstata (CaP) é a neoplasia mais comum do homem e a segunda causa de óbito, precedido apenas pelo câncer de pulmão. A estimativa de novos casos de CaP e morte, nos Estados Unidos da América (EUA), para o ano de 2014, é de 233.000 e 29.480, respectivamente ¹. No Brasil, o número de mortes no ano de 2011 foi de 13.129 e a estimativa de casos novos para o ano de 2014 é de 68.800 ².

O método de escolha para o diagnóstico final de CaP é a biópsia de próstata transretal guiada por ultrassonografia ². Apesar de vários estudos na literatura demonstrarem baixo índice de complicações e boa tolerância à realização do procedimento ^{3,4}, esse procedimento é considerado um ato invasivo, não isento de complicações, sendo para alguns pacientes um exame penoso e doloroso, não afastando totalmente a possibilidade de CaP mesmo com resultado negativo. Em vista disso, há grande preocupação com que o exame seja o mais rápido, seguro, eficaz e com menores taxas de complicações.

As principais complicações relacionadas ao procedimento de biópsia de próstata podem ser imediatas, sangramento retal (1.3 a 33.1%), hematúria (13 a 65%), episódios vaso-vagais (0 a 2.8%) e tardias, febre (1.7 a 6.6%), hemospermia (5.1 a 50.4%), disúria persistente (0 a 7.2%), infecção (2.5 a 9.2%), prostatite aguda (0 a 1.8%), uro-sepsis (0 a 8%) ^{5,6}.

Várias medidas podem ser realizadas na biópsia de próstata para minimizar as complicações pós-biópsia, tais como avaliar as co-morbidades dos pacientes, preparo intestinal, profilaxia antibiótica, indicar o número ideal de biópsias e sua localização, anestesia ou sedação e realizar o procedimento em sala estruturada com todo o material necessário para intervenção de urgência e emergência ^{6,7}.

A profilaxia antibiótica geralmente reduz o risco de complicações infecciosas seguintes a Ultrassom Transretal (USTR) com biópsia de próstata ⁸. Quinolonas orais tem sido os antibióticos profiláticos mais comuns, quer isoladamente ou em combinação com outro antibiótico; a dose ótima e o tempo de tratamento variam, mas nos últimos anos, um aumento da resistência

às quinolonas foi avaliado e associado a um aumento na incidência de complicações infecciosas graves após biópsia ^{4,9}.

O objetivo deste estudo é avaliar as complicações, os possíveis fatores de risco, os resultados, a segurança e a eficácia da biópsia de próstata guiada por USTR com a remoção de 16 fragmentos, utilizando-se duas doses de ciprofloxacina como profilaxia contra as complicações infecciosas.

2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo prospectivo realizado no período de janeiro de 2011 a fevereiro de 2012, no Serviço de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Em uma amostra consecutiva, 351 pacientes foram submetidos à biópsia prostática guiada pelo ultrassom transretal. Os critérios de inclusão foram toque retal sugestivo de neoplasia, antígeno prostático específico (PSA) elevado (maior que 4,0 ng/ml em homens acima de 55 anos e maior que 2,5 ng/ml em homens com menos de 55 anos), densidade do PSA maior que 0,15 e velocidade de aumento do PSA anual maior que 0,75 ng/ml. Pacientes portadores de coagulopatias, infecção do trato urinário em tratamento ou diagnosticado no ato da biópsia e tendo recusado o consentimento informado escrito foram excluídos.

Foram analisados, após consulta do prontuário médico do paciente, os parâmetros prévios à biópsia, como idade do paciente, raça, PSA sérico total (atual e anteriores), livre e relação livre/total e a indicação da biópsia. Antes do exame de ultrassom foi realizado toque prostático. Foram visualizados ao ultrassom o volume da próstata e os nódulos presentes. Analisados as complicações durante o procedimento, como hemorragia, uretrorragia, hipotensão, reação vaso-vagal, hipóxia, náuseas, vômitos, dor e retenção urinária.

O procedimento de biópsia aconteceu em regime ambulatorial, em sala estruturada com todo o material necessário para intervenção de urgência e emergência. A analgesia e sedação foram realizadas com a administração de 50mcg de citrato de fentanila e 5 mg midazolam, sendo as biópsias realizadas por dois urologistas experientes. Na manhã do dia do procedimento, aplicou-se

enema retal com 250 ml, e profilaxia antibiótica pela administração de ciprofloxacino 500 mg por via oral duas horas antes do procedimento e oito horas após. O procedimento foi realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo e as coxas fletidas, com o auxílio do ultrassom transretal da marca Dornier com 6.5 MHz multiplanar, pistola autodisparável e agulha de 18 gauge.

Logo após o procedimento de biópsia, colheu-se amostra de urina para a realização de cultura.

Foram feitas dezesseis punções, obtendo-se fragmentos das seguintes regiões da próstata: base, terço médio, ápice, face medial (zona de transição) e face látero lateral, bilateralmente. Após a coleta desses fragmentos, houve mais seis punções adicionais nas regiões mais laterais da base, terço médio e ápice, bilateralmente (figura 1).

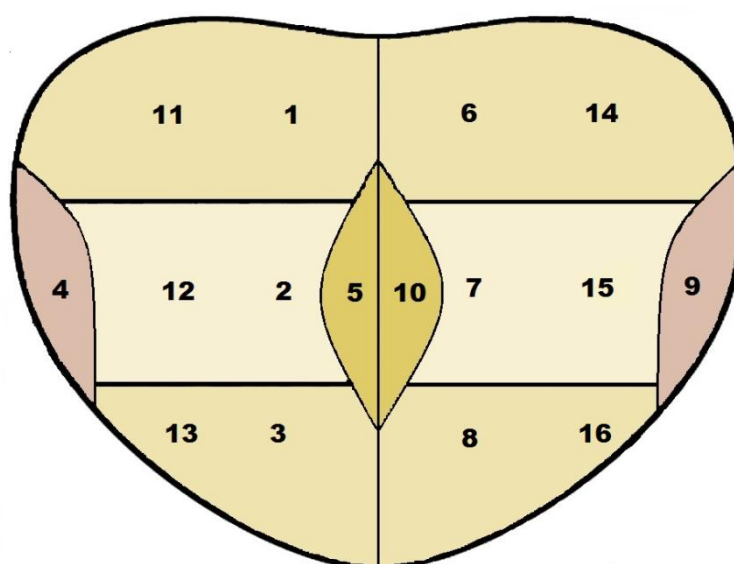


Figura 1 – Regiões das punções para coleta de fragmentos da próstata: 1. base direita, 2. terço médio direito, 3. ápice direito, 4. face látero-lateral direita, 5. face medial direita, 6. base esquerda, 7. terço médio esquerdo, 8. ápice esquerdo, 9. face látero-lateral esquerda, 10. face medial esquerda, 11. base direita, 12. terço médio direito, 13. ápice direito, 14. base esquerda, 15. terço médio esquerdo e 16. ápice esquerdo.

Avaliou-se a positividade de diagnóstico de câncer de próstata e a taxa global de complicações pós-biópsia.

Após 07 dias do procedimento, os pacientes retornaram ao ambulatório onde responderam a um questionário para avaliar possíveis complicações decorrentes do procedimento, como dor após biópsia, febre, hematúria, disúria, hemospermia e sangramento retal. Idas ao hospital e internações também foram consideradas.

2.3 RESULTADOS

As complicações imediatas (durante e após biópsia) dos 351 pacientes submetidos ao procedimento foram sangramento retal, dor intensa, retenção urinária, uretrorragia, hipotensão, reação vaso-vagal (sudorese, hipotensão e bradicardia), náusea e vômitos. (Tabela 1)

Tabela 1 – Complicações imediatas (durante e após biópsia).

Complicações imediatas	N (351)	%
Sangramento retal	30	8.54
Dor intensa	17	4.84
Retenção urinária	16	4.56
Uretrorragia	9	2.56
Hipotensão	3	0.85
Reação vaso-vagal (Sudorese, hipotensão e bradicardia)	2	0.57
Náuseas	1	0.28
Vômitos	1	0.28
Hipóxia	0	0

As complicações tardias, em 347 pacientes, foram hematúria, hemospermia, sangramento retal, disúria, dor e febre. Não tivemos nenhum caso de sepsis e de óbito. (Tabela 2).

Tabela 2 – Complicações tardias.

	N(347)	%	Média (dias)	DP
Hematúria	226	65.13	2.50	3.38
Hemospermia	155	44.67	4.68	7.74
Sangramento retal	78	22.48	0.61	1.86
Disúria	51	14.70	0.65	2.09
Dor	33	9.54	0.27	1.17
Febre	1	0.29	0.01	0.12
Sepsis	0	0	0	0
Óbito	0	0	0	0

Tivemos uma perda de quatro pacientes, pois não retornaram ao ambulatório para responder ao questionário relativos às complicações tardias.

A positividade para CaP com a coleta de 16 fragmentos foi de 30,48%.

A taxa global de complicações pós-biópsia foi de 87,32%, sendo que 5,4% do total foram consideradas complicações maiores e o restante, como complicações menores.

Oito pacientes procuraram o pronto atendimento hospitalar, após a biópsia de próstata, devido à retenção urinária, hematúria intensa e uretrorragia. (Tabela 3)

Tabela 3 – Ida ao hospital após a biópsia.

Ida ao hospital após a biópsia	N (347)	%
Retenção urinária	5	1.44
Hematúria intensa	2	0.57
Uretrorragia	1	0.28

Após o procedimento de biópsia de próstata, colheu-se amostra de urina para cultura em 232 pacientes, sendo positiva em cinco pacientes (2.15%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Cultura de urina pós-biópsia.

Cultura de urina pós-biópsia	N (232)	%
Flora mista	2	0.86
E. coli	1	0.43
Citrobacter freundii	1	0.43
Morganella morgana	1	0.43

Dos 351 pacientes submetidos à biópsia de próstata oito (2.27%) estavam sondados com sonda de demora e não foram colhidas amostras para cultura de urina.

2.4 DISCUSSÃO

O CaP é uma neoplasia de início insidioso e, como em qualquer outra neoplasia maligna, há a preocupação em se fazer o diagnóstico precoce. Com a introdução da dosagem sérica do PSA no rastreamento do CaP, houve um avanço importante no diagnóstico precoce da doença, sendo possível a detecção de mais pacientes com neoplasias subclínicas.

A biópsia de próstata guiada por USTR tem sido o método mais aceito para se diagnosticar CaP ¹⁰. Apesar de ser o método ideal para obtenção de fragmentos prostáticos para análise, a biópsia de próstata guiada pelo ultrassom é considerada um exame invasivo e desconfortável para o paciente ^{6,11}. Considerando que a grande maioria dos homens a ela submetidos não apresenta câncer, sendo portanto, hígidos, existe uma grande preocupação para que o procedimento seja o mais seguro e eficaz possível, devendo ser minimizadas as complicações sempre quando possível. Tais complicações também se traduzem em custos. Nos E.U.A., acredita-se que sejam realizadas

cerca de 1.000.000 biópsias de próstata por ano ⁴. Considerando-se, hipoteticamente, que 1% desses pacientes apresentem complicações que necessitem de tratamento médico e afastamento de suas atividades profissionais, conclui-se o gasto inerente ao procedimento.

A positividade para CaP, neste estudo, com a coleta de 16 fragmentos foi de 30,48%. Na literatura a taxa de positividade é de 30% a 40% das biópsias ¹².

A taxa global de complicações pós biópsia encontrada foi de 87,32%. Desse montante, 5,4% foram consideradas complicações maiores, tais como hematúria e sangramento retal maior que 7 dias, complicações infecciosas, retenção urinária e óbito. As complicações menores, em sua maioria, têm caráter autolimitado, desaparecendo dias após a biópsia, não acarretando maior morbidade ao paciente, dados também compartilhados por outros autores, como Rodriguez e Terris ¹¹ e Jesus et al. ⁶. É importante o conhecimento desse dado, porque há probabilidade maior de ocorrer algum tipo de complicação, e os pacientes têm o direito e a nossa obrigação de ser alertado para este fato para que sejam tranquilizados ao ocorrer os sinais e sintomas.

Mesmo sendo muito frequentes, as complicações menores são pouco discutidas na literatura, sendo as complicações infecciosas os temas mais frequentes ⁶. Entre as complicações menores mais comuns estão aquelas de origem hemorrágica, como a hematúria. Os dados deste estudo demonstram uma incidência de 65,13% dos pacientes com hematúria, valores compatíveis com os dados da literatura ^{6,13,14}.

A hemospermia no presente estudo foi a segunda causa de complicação hemorrágica, correspondendo a 44,67% dos pacientes submetidos à biópsia, valores também compatíveis com os dados da literatura ^{6,14}. A taxa relatada de hemospermia varia muito entre os estudos, esta variação pode refletir questões culturais, ausência de atividade sexual, estigma social, ou diferentes percepções de importância, bem como diferenças na coleta de dados entre os estudos (de tempo e método de avaliação) ⁹. Hemospermia é o tipo de complicação hemorrágica que mais preocupa e assusta o paciente submetido à biópsia de próstata e mais frequente em pacientes sexualmente ativos.

O terceiro tipo mais frequente no atual estudo, o sangramento retal corresponde a 22,48% dos pacientes submetidos à biópsia. Outros trabalhos relatam uma incidência que varia de 1,3% a 37,1% dos pacientes biopsiados^{6,11,13,14}. Quase todos os pacientes tiveram sangramento retal após a biópsia de próstata, sendo subjetivo a avaliação do sangramento imediato. Os pacientes que tiveram pequeno sangramento não foram considerados no estudo, somente aqueles com sangramento retal em maior quantidade e submetidos a tratamento ou observação foram considerados.

As complicações infecciosas são menos frequentes que as complicações hemorrágicas, porém apresentam maior potencial de morbidade ao paciente. Vários estudos recentes descrevem aumento das taxas de hospitalização após a biópsia de próstata, especificamente por causa de complicações infecciosas, sepse grave tem sido descrita em 0.1% a 3.5%, sendo a *Escherichia coli* a bactéria mais comum^{4,13,15}. No presente estudo, somente um paciente (0,29%), apresentou febre e calafrios no segundo dia pós biópsia, sintomas que perduraram por 1 dia, sendo medicado com ciprofloxacino por 7 dias. Cinquenta e um pacientes (14,70%) apresentaram disúria, não sendo, constatada infecção e nenhum paciente apresentou sepse. Alguns autores consideram a bacteremia assintomática uma complicação infecciosa, enquanto a maioria só considera a sua sintomatologia clínica¹⁶. Disúria e polaciúria são sintomas que só foram considerados infecciosos quando acompanhados por outros sintomas de infecção (urinocultura positiva, febre, calafrios ou na presença de uma orquite ou prostatite). Adicionalmente, a disúria e a polaciúria podem ser resultantes de fatores irritativos passageiros pós biópsias, como edema prostático ou coágulos, dificultando a passagem da urina pelo conduto uretral.

A cultura de urina pós-biópsia foi positiva em cinco pacientes (2,15%) num total de 232 amostras. Somente um paciente com cultura de urina positiva evoluiu com sintomatologia, cursando com retenção urinária. Embora não seja encontrada com frequência, a bacteriúria assintomática foi descrita por Fong et al.¹⁷ em 7% dos pacientes em sua série em que se comparavam dois tipos de antibióticos. A presença de cultura de urina positiva está associada ao uso de antibioticoprofilaxia, ao tipo de antibiótico empregado e à presença de infecção urinária pré biópsia^{8,17}.

Uma estratégia eficaz para reduzir as complicações infecciosas é a limpeza do reto. Uma revisão da Cochrane concluiu que enema mais antibióticos reduzem o risco de bacteremia (risco relativo [RR]: 0.25, 95% IC, 0,08-0,75) em comparação com o uso de antibióticos somente ⁷. O problema da infecção após a biópsia guiada por USTR tem sido reconhecida em diversos estudos, com bacteremia ocorrendo em quase todos e bacteriúria em 13 a 36% dos homens quando um placebo ou nenhuma profilaxia antibiótica são utilizados ^{7,8,9}.

Atualmente, o uso de antibióticos profiláticos para minimizar as complicações infecciosas é rotineiro, mas essa terapia não elimina completamente a infecção e não há consenso sobre a escolha do antibiótico, dose, via de administração e duração do tratamento ⁹. Zani et al. ⁷, em uma revisão sistemática mostraram que a profilaxia antibiótica é eficaz na prevenção de complicações infecciosas após biópsia de próstata e que diversas classes de antibióticos são eficazes profilaticamente. A classe das quinolonas (ciprofloxacino) foi à classe melhor analisada, com o maior número de estudos e de pacientes. Não há estudos definitivos para confirmar se os cursos antibióticos de longa duração (três dias) são superiores aos tratamentos de curta duração (um dia), ou se o tratamento com doses múltiplas é superior ao de uma dose única.

A profilaxia antibiótica mais utilizada são as fluoroquinolonas (ciprofloxacino), em grande parte devido a um amplo espectro de atividade antibacteriana, incluindo a maioria dos microrganismos aeróbios que residem no intestino, boa biodisponibilidade oral (70% a 80%), meia-vida longa (4 a 5 horas), alta concentração na urina e tecido da próstata, e o efeito pós-antibiótico suprime o crescimento bacteriano com duração de 2 a 6 horas ^{8,18}. Assim, o antibiótico ciprofloxacino torna-se um candidato lógico para a profilaxia das infecções do tracto urinário em pacientes submetidos à biópsia da próstata. Séries de casos recentes, no entanto, descrevem um aumento de infecções pós biópsia de próstata por *E. coli* resistentes à fluoroquinolona ^{19,20}.

Uma nova linhagem de *E. coli* recentemente emergiu do grupo filogenético B2, tipo de sequência 131 (ST131), caracterizado por sua capacidade de combinar um conjunto de fatores de virulência extra intestinais com a resistência antimicrobiana, principalmente a fluoroquinolona ^{21,22}. Estudos

recentes têm destacado que a ST131 *E. coli* pode disseminar-se na comunidade e que taxas de colonização intestinal resistentes a fluoroquinolonas podem aumentar entre os homens que realizam biópsia de próstata^{23,24}.

Atualmente tem-se observado, em certas localidades, um aumento de cepas de *Escherichia coli* resistentes às fluoroquinolonas, permanecendo abaixo de 5% na maioria dos locais, no entanto, está aumentando em determinadas áreas. No Brasil, na cidade de São Paulo, vem aumentando nos últimos anos¹⁹.

Cepas resistentes à quinolona de *E. coli* deverão tornar-se ainda mais comum no futuro. Nas áreas em que a taxa de infecção, após biópsia de próstata, permanece elevada, outros antibióticos em regime profilático único, ou uma combinação deles podem ser úteis na redução das taxas de complicações^{25,26}.

A baixa taxa de complicações infecciosas, observada em nosso estudo, pode ser devida a uma menor exposição da população a antibióticos e a uma menor incidência de *E. coli* resistente à ciprofloxacina, demonstrando a eficácia e a segurança dessa profilaxia de curto prazo em nossa localização.

Oito pacientes (2,30%) procuraram o hospital, entre um total de 347 pacientes, sendo que cinco deles por retenção urinária. Em nosso estudo, não tivemos nenhuma internação decorrente das complicações pós biópsia. Na literatura, as taxas de internação variam de 0,1 a 3,4%^{5,6,11,13,15}.

O número de retenção urinária em nosso estudo foi de 16 pacientes (4.56%), um número significativamente maior quando comparado com o de outros estudos. Somente no estudo de Deliveliotis et al.²⁷, ocorreu uma taxa semelhante, 4.6% de retenção urinária. As causas da retenção urinária podem ser explicadas, talvez, pela coleta de fragmentos nas zonas de transição próximas à uretra prostática, volume prostático, sintomas do tracto urinário inferior (LUTS) antes da biópsia ou ao número de fragmentos coletados. Em nosso estudo, coletamos fragmentos na zona de transição, um fragmento bilateralmente, talvez pela proximidade com a uretra prostática, pode ter havido lesão e inflamação em alguns pacientes, justificando o número aumentado de retenção urinária, sendo que biópsia na zona de transição apresenta uma baixa detecção de CaP (1.8%) e não melhora a positividade das rebiópsias, não

havendo mais indicação para a coleta de fragmentos na zona de transição²⁸. Em nossa amostra de 351 pacientes, somente 1 paciente (0,28%) ficaria sem diagnóstico de CaP se não fosse coletado fragmento na zona de transição, mostrando a não necessidade de coleta de fragmentos nessa região. Raaijmakers et al.¹³ demonstram que o aumento do volume prostático está associado com uma hematúria com mais de três dias de duração ($p < 0,001$) e com retenção urinária aguda ($p = 0,009$). A média do volume prostático, nos 16 pacientes que evoluíram com retenção urinária foi de 50,12 cm³, não sendo diferente estatisticamente dos pacientes que não apresentaram tal complicação. Corroborando os dados obtidos nesta série que está sendo apresentada, Rodriguez e Terris¹¹ não demonstraram haver qualquer associação mórbida com o volume da próstata. Zisman et al.²⁹ mostraram uma relação entre a biópsia de próstata e LUTS, uma deficiência transitória de micção ou retenção urinária aguda, que pode ser precipitada por biópsia, especialmente em doentes com um volume prostático na zona de transição ≥ 42 mL e escore do Índice Internacional dos Sintomas Prostáticos (IPSS) > 20 . Em nosso estudo, não realizamos a avaliação para LUTS antes da biópsia de próstata. Quanto ao número de fragmentos, foram coletados em nosso estudo 16 fragmentos e parece lógico que quanto maior o número de fragmentos coletados, maior a lesão do órgão afetado e o tempo do procedimento. Em muitos estudos, porém, comparando as biópsias sextantes, as estendidas e as de saturação, não houve diferenças estatísticas significantes quanto às complicações da biópsia de próstata^{5,30,31}.

2.5 CONCLUSÃO

A profilaxia com o antibiótico ciprofloxacino em curso de um dia, mostrou-se eficaz neste estudo com baixo nível de complicações infecciosas, mesmo em biópsias estendidas, o que demonstra ser essa a droga padrão para profilaxia neste procedimento.

2.6 CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
2. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Estimativa 2014 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [cited 2011 Jun 01]. Available from:
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>
3. Kakehi Y, Naito S. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol.* 2008;15(4):319-21.
4. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol.* 2011;186(5):1830-4.
5. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol.* 2001;166(3):856-60.
6. de Jesus CM, Correa LA, Padovani CR. Complications and risks factors in transrectal ultrasound guided prostate biopsies. *Sao Paulo Med J* 2006;124(4):198-202.
7. Zani EL, Clark OAC, Rodrigues Netto Jr N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD006576. DOI: 10.1002/14651858.CD006576.pub5.
8. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson al, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology.* 1998;52(4):552-8.

9. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: European Association of Urology; 2012.
10. Dall'Oglio MF, Crippa A, Faria EF, Carvalhal GF, Milfont JC, Leite KRM, et al. Diretrizes de Câncer de Próstata. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2011.
11. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. J Urol. 1998;160(6):115-20.
12. Escudero Bregante JF, López Cubillana P, Cao Avellaneda E, López López AI, Maluff Torres A, López Gonzáles PA, et al. Clinical efficacy of prostatic biopsy. Experience in our center from 1990 to 2002. Actas Urol Esp. 2008;32(7):713-6.
13. Raaijmakers R, Kirel WJ, Robol MJ, Wildhagen MF and Shröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology. 2002;60(5):826-30.
14. Utrera NM, Sánchez AT, Rodríguez-Antolín A, Martín-Parada A, Lora D, Passas J, et al. Saturation biopsies for prostate cancer detection: effectiveness, safety and predictive factors. Arch Esp Urol. 2011;64(5):421-6.
15. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. 2013;189(1 Suppl):S12-8.
16. Roach MB, Figueroa TE, McBride D, George WJ, Neal DE. Ciprofloxacin versus gentamicin in prophylaxis against bacteremia in transrectal prostate needle biopsy. Urology. 1991;38(1):84-7.

17. Fong IW, Struthers N, Honey RJ, Simbul M, Boisseau DA. A randomized comparative study of the prophylactic use of trimethopim-sulfametaxazole versus netilmicin-methronidazole in transrectal prostatic biopsy. *J Urol.* 1991;146(3):794-7.

18. Tolkoff-Rubin N, Rubin R. Ciprofloxacin in management of urinary tract infection. *Urology.* 1988; 31(4):359-67.

19. Kiffer CR, Camargo EC, Shimakura SE, Ribeiro PJ Jr, Bailey TC, Pignatari AC, et al. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence of urban clusters of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. *Int J Health Geogr.* 2011;10:17.

20. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of post prostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology* 2011;77(5):1035-41.

21. Johnson JR, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Castanheira M. *Escherichia coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2010;51(3):286-94.

22. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(1):1-14.

23. Peirano G, Costello M, Pitout JD. Molecular characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from the Chicago area: high prevalence of ST131 producing CTX-M-15 in community hospitals. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(1):19-23.

24. Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, Sidjabat H, Silvey A, Masters J, et al. Escherichia coli bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. Clin Infect Dis. 2012;54(10):1406-12.
25. Sieber PR, Rommel FM, Theodoran CG, Hong RD, Del Terzo MA. Contemporary prostate biopsy complication rates in community-based urology practice. Urology. 2007;70(3):498-500.
26. Chan ES, Lo KL, Ng CF, Hou SM, Yip SK. Randomized controlled trial of antibiotic prophylaxis regimens for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Chin Med J (Engl). 2012;125(14):2432-5.
27. Deliveliotis C, John V, Louras G, Andreas S, Alargof E, Sofras F, et al. Multiple transrectal ultrasound guided prostatic biopsies: morbidity and tolerance. Int Urol Nephrol. 1999;31(5):681-6.
28. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppeltatter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. Eur Urol. 2005;48(6):916-21.
29. Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Cooper A, Siegel Y, Lindner A. The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of voiding impairment. J Urol. 2001;166(6):2242-6.
30. Nomikos M, Karyotis I, Phillipou P, Constadinides C, Delakas D. The Implication of Initial 24-Core Transrectal Prostate Biopsy Protocol on the Detection of Significant Prostate Cancer and High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. International Braz J Urol. 2011;37(1):87-93.
31. Irani J, Blanchet P, Salomon L, Coloby P, Hubert J, Malavaud B, et al. Is an extended 20-Core Prostate Biopsy Protocol more efficient than the the standard 12-core? A Randomized Multicenter Trial. J Urol. 2013;190(1):77-83.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Caro Senhor,

Eu, Renato Caretta Chambó, médico urologista, portador do CPF 145894718/17, RG 18.909.556-8, trabalho na Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), estabelecido na Av. Monte Carmelo, nº 800, na cidade de Marília, sendo meu telefone de contato (14) 3433-1511. Vou desenvolver uma pesquisa para a tese de doutorado pela UNESP de Botucatu, cujo título é **ANÁLISE HISTOPATOLÓGICO DE BIÓPSIA PROSTÁTICA GUIADA PELO ULTRASSOM TRANSRETAL COM 10 E 12 FRAGMENTOS: ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO CONTROLADO** que pretende comparar se os resultados serão melhores colhendo 10 ou 12 fragmentos para o diagnóstico precoce do câncer de próstata.

Gostaria de convidá-lo a colaborar de forma voluntária com esta pesquisa. Para este fim será realizada uma biópsia de PRÓSTATA. Ela deverá ser feita com uma pequena agulha que será colocada na área suspeita para ver se existem células cancerosas ou não. Esta área será localizada através de transdutor de ultrassom que será introduzido no reto.

Não existe total garantia ou segurança dos resultados deste procedimento ou da cura da sua atual condição. Pode haver câncer apesar de não ser encontrado nesta biópsia e biópsias adicionais podem estar indicada futuramente. Existem algumas complicações que podem ocorrer durante ou após a biópsia como perda de sangue pela urina e pelas fezes, dor ao urinar, dificuldade para urinar, infecção, febre.

Os fragmentos de próstata colhidos na biópsia serão enviados para análise e ficarão armazenados, sendo que esse material poderá ser reutilizado em futuras pesquisas, mas para isso será apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa um novo projeto de pesquisa com um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Sua participação não trará qualquer benefício direto ao senhor, mas poderá proporcionar um melhor conhecimento a respeito do assunto em estudo, que poderá beneficiar outras pacientes. Informo que o Senhor tem a

garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas.

Também é garantida a liberdade da retirada de seu consentimento a qualquer momento e o senhor pode deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo no atendimento atual e futuro em nossa instituição.

Garanto que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum dos participantes.

O senhor tem o direito de conhecer os resultados parciais e finais da pesquisa, e caso seja solicitado, darei todas as informações que o senhor quiser saber.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para nenhum participante em qualquer fase do estudo e também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Eu me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados deverão ser apresentados por meio de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível sua identificação.

Anexo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida, que será realizado em duas vias para que o senhor possa ficar com uma delas.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DE BIÓPSIA PROSTÁTICA GUIADA PELO ULTRASSOM TRANSRETAL COM 10 E 12 FRAGMENTOS: ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO CONTROLADO**.

Eu tirei todas as minhas dúvidas sobre o estudo e minha forma de participação com o médico responsável pelo mesmo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação não me trará despesas e que tenho garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas em qualquer tempo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo sabendo que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido anteriormente ao estudo.

Botucatu, _____ de _____ de 2010.

Assinatura do paciente

Nome:

Renato Caretta Chambó

Endereço:

CRM 82908

RG.

Fone: ()

Endereço residencial do pesquisador:

Renato Caretta Chambó
Rua Sete de Setembro, 850
Bairro Alto Cafezal – Marília – SP
CEP: 17502-020 - Fone: (14) 3433-1511
E-mail: renato.chambo@sbu.org.br

Assinatura do pesquisador

Endereço residencial do orientador:

Carlos Márcio Nóbrega de Jesus
Rua Moraes de Barros, 285
Centro - Botucatu – SP
CEP: 18600-300 - Fone: (14) 3811-6271
E-mail: marcio@fmb.unesp.br

APÊNDICE B –Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 05 de outubro de 2.009

OF. 380/2009-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus
Departamento de Urologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu,

Prezado Dr. Carlos Márcio,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa, (Protocolo CEP 3343-2009) "**Análise histopatológica de biópsia prostática guiada pelo ultrassom transretal com 10 e 12 fragmentos: Ensaio clínico prospectivo controlado**", que será conduzido por Renato Caretta Chambó, orientado por Vossa Senhoria, recebeu do relator **parecer favorável**, aprovado em reunião de 05/10/09.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

APÊNDICE C – Artigo em Inglês

WHICH IDEAL CORE NUMBER FOR ULTRASOUND GUIDED PROSTATE BIOPSY?

Names of the authors: Renato Caretta Chambó (Chambo RC), Fábio Hissachi Tsuji (Tsuji FH), Hamílto Akihissa Yamamoto (Yamamoto HA), Flávio de Oliveira Lima (Lima FO) and Carlos Márcio Nóbrega de Jesus (Jesus CMN).

Affiliations of authors: Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, São Paulo, Brazil.

Corresponding author: Renato Caretta Chambó, e-mail: renato.chambo@gmail.com, Telephone: +55 11 3433-1511, Rua Sete de Setembro, 860, Bairro Alto Cafezal, CEP: 17502-020, Marília – SP, Brazil.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the utility of 10, 12 and 16 fragments in prostate biopsies positive for the prostate cancer (PCa) as well as the Prostate Specific Antigen (PSA), prostate volume, Gleason score, Prostatic Intraepithelial Neoplasia Detection High Grade (NIPAG) and Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP).

Methods: It is a prospective controlled study performed with a sample of 354 consecutive patients with different indications for prostate biopsy who underwent the procedure analyzing the positivity of prostate cancer with the collection of 10 cores (base, middle third, apex, medial (transition zone) and latero-lateral, bilaterally), compared with 12 cores (base, middle third, apex and in areas more lateral to the base, middle third and apex, bilaterally) and the global total of 16 cores. It also was compared the positivity with 10, 12 and 16 cores, concerning the PSA, prostate volume, Gleason score, NIPAG and ASAP.

Results: Among 351 patients screened for prostate biopsy positivity to 10 cores was 102 patients (29.06%), 12 cores of 99 patients (28.21%) and 16 cores of 107 patients (30.48%) ($p = 0.798$). The prostate biopsy protocols (10, 12 and 16 cores) were compared with the stratified PSA, stratified prostate volume, Gleason score, detection NIPAG and ASAP, there was no statistical difference.

Conclusion: The protocol with 10 cores showed no difference in positivity in relation to 10 and 16 cores protocols, proving to be a good method for performing first biopsy.

Key Words: prostate; prostatic neoplasms; needle biopsy.

INTRODUCTION

Excluding skin cancers, prostate cancer (PCa) is the most common cancer in men and the second cause of death, only after lung cancer. The estimated new cases of PCa and death in the United States (USA) in 2014 were 233,000 and 29,480, respectively ¹. In Brazil, the number of deaths in 2011 was 13,129 and the estimated new cases for the year 2014 will be 68,800 ².

The screening for PCa is accomplished by serum Prostate Specific Antigen (PSA) and digital rectal examination (DRE). The DRE can be uncomfortable and considered a barrier by the population, but still have importance in screening and staging, despite being subjective and interpersonal variability among examiners. This test can increase detection of tumors in men with low PSA³.

Transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy is the most accepted method to diagnose PCa ⁴. PCa is diagnosed in 30% to 40% of biopsies ⁵.

In 1968, described the image of prostate with TRUS ⁶. Technique has not gained popularity until the mid-1980s, when the development of anatomy of radical prostatectomy ⁷ and PSA ⁸ stimulated the enthusiasm for early detection of PCa. With the advent of TRUS, non- palpable nodules began to be visualized and biopsied with appropriate needles in 1981 ⁹.

Hodge et al. ¹⁰ proposed the sextant technique, which consisted in getting six fragments at the base, middle third and apex in line sagittal bilaterally. Subsequent studies showed that sextant biopsies showed false - negative results in 30% of cases ¹¹. These results are explained by small number of fragments and also by small amount of tissue from peripheral zone, where they are 80% of adenocarcinomas ¹².

The sextant method was modified with the inclusion of more lateral biopsies (the method of five regions), adding four fragments (two on each side) of the most lateral regions and three of median line, totaling 13 fragments. With this technique the number of false negatives dropped 35%¹³. During subsequent studies, Presti et al.¹⁴ demonstrated the advantages of techniques of prostate biopsy with a larger number of fragments, usually between 10 and 13 samples, always involving the lateral-lateral faces.

The aim of this study was to evaluate the positivity of PCa in prostate biopsy with 10 fragments compared with 12 fragments and the global total (16 fragments). The number of specimens collected in prostate biopsy was also compared with stratified PSA, stratified prostate volume, Gleason score, detection of Prostatic Intraepithelial Neoplasia High Grade (NIPAG) and the Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP).

MATERIALS AND METHODS

The present prospective controlled study was conducted from January 2011 to February 2012 in the Department of Urology, Botucatu Medical School - UNESP after the approval of the Research Ethics Committee. In a consecutive sample, 354 patients underwent TRUS prostate biopsies with 16 fragments. The criteria for inclusion in the study were: digital rectal exams suggestive of neoplasia; elevated prostate specific antigen (PSA) (higher than 4.0 ng/mL in men over the age of 55 and higher than 2.5 ng/mL in men under the age of 55); PSA density greater than 0.15 ng/mL; and annual increase rate of PSA higher than 0.75 ng/mL. Carriers of coagulopathies, individuals with urinary tract infections (whether diagnosed at the time of biopsy or in treatment), and those who refused informed written consent were excluded from the study.

After consulting the patient's medical records, parameters such as age, race, serum total PSA (current and previous), free PSA, free PSA / total PSA and biopsy indication were analyzed.

The biopsy was performed on an outpatient basis, in a room equipped with all material necessary for emergency intervention. Sedation and anesthesia were realized by the administration of 50 mcg fentanyl citrate and 5 mg midazolam. The biopsies were performed by two experienced urologists.

On the morning of the procedure, rectal enema was performed with 250 mL, and antibiotic prophylaxis was achieved with the oral administration of ciprofloxacin 500 mg two hours prior to the procedure, and again eight hours after it. The procedure was performed with the patient in the left lateral position with his thighs flexed. The procedure was performed using a Dornier transrectal ultrasound equipment, with a 6.5 MHz multiplanar probe, auto-fire gun and 18 gauge needle.

Initially ten punctures were performed, yielding cores in following regions of prostate: the base, middle third, apex, medial (transitional zone) and latero-lateral, bilaterally. After collecting these cores, six additional punctures were performed in areas more lateral to the base, the middle third and apex, bilaterally (Figure 1).

A positive diagnosis of PCa was assessed by collecting 10 cores (base, middle third, apex, medial (transition zone) and latero-lateral, bilaterally), comparing with the 12 cores (base, middle third, apex and in areas more lateral to the base, middle third and apex, bilaterally) and the global total of 16 cores. Positivity was also compared with 10, 12 and 16 cores as the PSA, prostate volume, Gleason score, NIPAG and ASAP.

Data were collected using an Excel spreadsheet and analyzed using SAS for Windows, v.9.2 program. Results are expressed, as mean and standard deviation (SD) for age, PSA and volume. Qualitative variables were described by frequency and percentage. To evaluate the differences between the variables, the chi-square test and Fisher exact test were used. In all tests, was considered the level of significance of 5% or the corresponding p-value.

RESULTS

In a consecutive sample of 354 patients, three patients were excluded: two for not accepting to participate in study (not signed the consent form) and another underwent sextant biopsy due to its unfavorable conditions.

Mean age, total PSA, prostate volume and race are shown in Table 1.

Most patients presented as an indication for the procedure, high PSA (65.81%), followed by altered DRE (12.54%), association the high PSA with

nodule or altered DRE (12.25%), increased PSA velocity (5.41%), ASAP (2.57%) and PINAG (1.42%).

The DRE performed before prostate biopsy, was altered in 93 patients (26.50%) and normal in 258 patients (73.50%) (T1c).

On examination of transrectal prostate ultrasound, performed before the procedure of prostate biopsy, hypoechoic nodules were found in 98 patients (27.92%).

The detection of PCa in prostate biopsies as the protocol number of fragments is shown in figure 2.

The positivity of prostate biopsies as the stratified PSA (ng/ml) and stratified prostate volume (cm³), according to the protocol biopsies, are shown in Table 2.

As for Gleason score stratified, positivity of prostate biopsies, according to protocol biopsies, and PSA values, are shown in Table 3.

The detection rates of ASAP and NIPAG in patients with negative biopsies, was stratified according to the protocol biopsies and PSA values are shown in Table 4.

DISCUSSION

PCa is a neoplasm insidious and, as in any other malignancy, there is concern in making an early diagnosis. With the introduction of serum PSA in screening for prostate cancer, there was a major breakthrough in early diagnosis of disease, the detection of more patients with subclinical malignancies are possible. With the development of treatments, such as radical prostatectomy, can lead to healing in a large number of patients, or improve their life expectancy.

Transrectal prostate biopsy guided by ultrasound has been the standard method for diagnosing prostate cancer, but there is no consensus as to the exact number of fragments to be collected. Initially, Hodge et al.¹⁰ proposed the sextant technique, however, subsequent studies have shown that sextant biopsies showed false negative results. Eskew et al.¹³, in a study of 119 patients, added in sextant biopsy more 5 cores and detected 35% more PCa. Levine et al.¹¹ added in sextant biopsy more 6 cores and detected 30%.

Naughton et al.¹⁵, in a prospective randomized study with 244 patients, found that the groups at 6 and 12 cores were positive for PCa, 26% and 27%, respectively ($p = 0.9$). Presti et al.¹⁴, with 483 patients, sextant biopsies not diagnose PCa in 20% as compared to 8 and 10 cores laterally over collected. Durkan et al.¹⁶, with 493 patients, added in sextant biopsy more 6 cores and detected over 19% of PCa. Nesrallah et al.¹⁷, in a study of 100 radical prostatectomy specimens, collected 6 and 14 cores, detecting PCa in 75 and 88% respectively ($p < 0.01$), with increase in the positivity of 13%.

Several studies have attempted to define the exact number of fragments to be collected. Presti JC Jr.¹⁸ reviewed several studies that analyzed various biopsy protocols and suggests that an initial biopsy should include a minimum of 10 to 12 cores with special attention to fragments on the sides of prostate.

The saturation biopsies should be performed in patients with multiple previous negative biopsies. It is worth noting that the rate of false negative biopsy saturation is the same as that found in traditional biopsy in patients who underwent a first biopsy¹⁹. Jones et al.²⁰, in a study of 226 patients, note that, in a saturation biopsy with 24 cores compared with 10 cores, the positivity was 44.6% and 51.7%, respectively ($p > 0.9$). Pepe & Aragona²¹ compared saturation biopsies (24 to 37 cores) with 18 and 12 cores, and the detection rate of PCa was 46.9%, 49% ($p = 0.6$) and 39.8% ($p = 0.3$), respectively; on re-biopsies the saturation biopsy compared with 18 cores was 22% versus 10.9% ($P = 0.003$) and 12 cores was 6.2% versus 0%. Nomikos et al.²², in a retrospective study, compared 24 cores with 10 cores; detection of PCa was 34.55% and 39.09%, respectively ($p = 0.43$). Irani et al.²³, in a prospective randomized study with 339 patients, note that the groups with 12 and 20 cores had positive PCa was 42.0% and 48.8%, respectively ($p > 0.2$). Ceylan et al.²⁴ in a retrospective study with 1120 patients, compared 8, 10, 12, 16 and 20 cores, the detection of PCa in 18.3%, 14.8%, 24%, 22.1% and 30.3%, respectively.

In our study, positivity for PCa, in analysis with 10, 12 and 16 cores, was 29.06%, 28.21% and 30.48%, respectively ($p = 0.79$). According to the literature reviewed, there was no statistically significant difference in number of cores. The sextant biopsy shows false negative results and should not be used;

Saturation biopsy does not appear more effective in diagnosis of PCa on first biopsy compared to extended. Then extended biopsy is indicated for the first biopsy and saturation biopsy indicated in re-biopsies.

Establishing cutoff value for PSA aims to ensure greater diagnostic accuracy ²⁵. Published data, show that high-grade tumors may be found in patients who have prostate biopsy even with PSA <4.0 ng / ml, which led to the reduction of cutoff value of PSA to 2.5 ng / ml in some guidelines, especially for younger men, under 60 years ^{26,27}. Physician to evaluate PSA cutoff value for each patient individually, in order to keep the diagnosis of aggressive tumors without further increase diagnostic indolent tumors.

Stratified the PSA levels, in our study, 0 to 2.5, 2.6 to 4.0, 4.1 to 10.0 and greater than 10.0 and compared with the number of cores (10, 12 and 16), but found no statistically significant difference. In two patients with less than 2.0 ng / ml PSA, was diagnosed PCa and its indication for biopsy was the presence of prostatic nodules detected on DRE, showing that this examination may reveal the detection of tumors in men with low PSA ³. In other studies also no statistically significant difference was found regarding the value of PSA compared to the number of cores ^{17,22,24,28,29}.

The number of cores required to diagnose PCa in relation to size of prostate is not yet defined. Many studies show that greater the number of cores collected in larger prostates, greater will be the positive diagnosis ^{24,29,30,31,32}. The Vienna nomogram was developed to define an appropriate number cores of prostate biopsy to improve the detection of prostate cancer based on age of patient and volume of prostate. Remzi et al. ³³ show that the detection rate of prostate cancer using the Vienna nomogram, came to 36.7% compared with 22% in first biopsy in control group of eight cores. Lecuona & Heyns ³⁴, in a prospective controlled clinical trial, suggest that there is no significant advantage in using the Vienna nomogram to determine the number of prostate biopsy to be performed compared to the control group of eight fragments. In our study, we stratified prostate volume by up to 20 cm ³, 20 to 50 cc and greater than 50 cm ³ and compared with the number of cores (10, 12 and 16). We did not find statistically significant differences, with the largest number of positive results was between 20 to 50 cm ³. Remains doubtful whether more than 16 fragments collected could increase positivity in prostates over 50 cm ³.

Regarding the Gleason score, had a higher prevalence of Gleason 7 in relation to Gleason 6 and few patients with Gleason 8 and 9. Compared to the number of fragments (10, 12 and 16) and the stratified PSA, there was no significant statistical difference. In the literature, other studies did not show statistical differences^{22,28,35}. Mian et al.³⁶ studied 426 patients, among whom 221 had undergone sextant biopsy and 205 saturation biopsy before radical prostatectomy. The sextant biopsy had low concordance rate with Gleason scores of radical prostatectomy specimen compared to the saturation biopsy. Other studies also show that the increase in number of fragments improves the concordance rate of prostate biopsy with radical prostatectomy specimen^{37,38}. In our study, the correlation of prostate biopsy with radical prostatectomy specimen was taken.

Few studies address the influence of increasing the number of fragments in prostate biopsy on the detection rate NIPAG and ASAP, and the risk associated of PCa on subsequent biopsies. Ploussard et al.³⁹ published a study in which NIPAG and ASAP were detected by sextant biopsy in 35.7% of cases, with 6 additional cores (12 cores) in 28.6% and with 21 cores in 35.7%. Epstein & Potter⁴⁰ also showed no relationship between the number of cores collected in prostate biopsy with the incidence of NIPAG and ASAP. Nomikos et al.²² in a retrospective study involving patients with PSA less than 10 ng/ml, suggest that the technique with 24 cores of prostate biopsy increases the detection rate NIPAG in 23.4% ($p = 0.0008$) in compared with 10 cores. In our study, no statistically significant difference was found in detection of ASAP and NIPAG compared to the number of fragments (10, 12 and 16) collected in prostate biopsy and nor compared with stratified PSA. The detection rate of ASAP and NIPAG was around 6 to 2.5%, respectively, consistent with the literature⁴¹.

In our study, we collected bilaterally cores in transition zone. The detection rate was low (1.8%). Corroborating data Pelzer et al.⁴², we find that it does not improve the positive biopsies and currently there is no requirement to collect cores in transition zone. In our sample of 351 patients only 1 patient (0.28%) would remain undiagnosed PCa if they were collected cores of transition zone, showing your no need.

Considering the data presented, we conclude that the protocol with 10 cores to first biopsy is sufficient to obtain a high positivity rate (29.06%) compared to other protocols performed. The most important fact is, the additional biopsies are made more side regions of prostate. In the present study, biopsies additional lateral increased by 20% PCa detection in relation to the sextant fixed model. From this viewpoint, we observed that more important than the number of biopsies, it is the number of lateral biopsies. Certainly, the biopsies performed in transition zone show no increase in rate of detection. It is doubtful that these 2 additional biopsies in lateral regions can increase the detection rate, as had been previously biopsied. However, it is clear that a greater number of biopsies is required to offer higher detection rate in re-biopsies. (extended or saturation biopsies).

Furthermore, we must consider that increasing the number of biopsies increases procedure time and, consequently, the discomfort of patients, especially, when performing analgesia with local anesthetics are injected or jam, the most widely used methods. The number of biopsies is not relevant when using intravenous sedation and analgesia, this being a potential method to be performed when it is necessary to obtain a large number of fragments ⁴³.

Additionally, a greater number of fragments could be a risk factor for complications after biopsy. Jesus et al. ⁴⁴ showed that biopsies over 8 fragments increase the likelihood of infectious complications.

CONCLUSION

The protocol with 10 cores showed no difference in positivity in relation to 10 and 16 cores protocols, proving to be a good method for performing first biopsy.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

BIBLIOGRAPHY

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2014;64(1): 9-29.

2. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Estimativa 2014 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [cited 2011 Jun 01]. Available from:
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>

3. Faria EF, Carvalho GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. *Urology.* 2010;76(5):1052-7.

4. Dall'Oglio MF, Crippa A, Faria EF, Carvalho GF, Milfont JC, Leite KRM, et al. Diretrizes de Câncer de Próstata. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2011.

5. Escudero Bregante JF, López Cubillana P, Cao Avellaneda E, López López AI, Maluff Torres A, López Gonzáles PA, et al. Clinical efficacy of prostatic biopsy. Experience in our center from 1990 to 2002. *Actas Urol Esp.* 2008;32(7):713-6.

6. Watanabe H, Kato H, Kato T, Masayoshi M. Diagnostic application of the ultrasonotomography for the prostate. *Jpn J Urol.* 1968;59(4):273-9.

7. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 1983; 4(5):473-85.

8. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MC, et al. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer.* 1981;48(5):1229-32.

9. Koff WJ, Pompeo ACL, Damião R, Carrerette FB. Diretrizes em uro-oncologia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2005. Capítulo III, Carcinoma da próstata; p. 89-189.
10. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989;142(1):71-5.
11. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of prostate cancer. J Urol. 1998; 159(2):471-5.
12. Matlaga, LBR, Eskew A, Mcculough DL. Prostate biopsy: indications and technique. J Urol. 2003;169(1):12-9.
13. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol. 1997;157(1):199-202.
14. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol. 2000;163(1):179-80.
15. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. J Urol. 2000;164(2):388-92.
16. Durkan GC, Sheikh N, P Johnson, Hildreth AJ, Greene DR. Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. Int BJU. 2002;89(1): 33-9.
17. Nesrallah L, Nesrallah A, Antunes AA, Leite KR, Srougi M. The role of extended prostate biopsy on prostate cancer detection rate: a study performed on the bench. Int Braz J Urol. 2008;34:563-70.

18. Presti JC Jr. Prostate biopsy strategies. *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4(9):505-11.
19. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, Schoenfield L, Magi-Galluzzi C, Jones JS. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. *J Urol*. 2008;179(5):1746-50.
20. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*. 2006;175(2):485-8.
21. Pepe P, Aragona F. Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation. *Urology*. 2007;70(6):1131-5.
22. Nomikos M, Karyotis I, Phillipou P, Constadinides C, Delakas D. The Implication of Initial 24-Core Transrectal Prostate Biopsy Protocol on the Detection of Significant Prostate Cancer and High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *International Braz J Urol*. 2011;37(1):87-93.
23. Irani J, Blanchet P, Salomon L, Coloby P, Hubert J, Malavaud B, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol*. 2013;190(1):77-83.
24. Ceylan C, Doluoglu OG, Aglamis E, Baytok O. Comparison of 8, 10, 12, 16, 20 cores prostate biopsies in the determination of prostate cancer and the importance of prostate volume. *Can Urol Assoc J*. 2014; 8(1-2):E81-5.
25. Brawer MK. How to use prostate specific antigen in the early detection or screening for prostatic carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 1995;45(3):148-64.
26. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(2):162-200.

27. Horninger W, Berger AP, Rogatsch H, Gschwendtner A, Steiner H, Niescher M, et al. Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. *Prostate*. 2004;58(3):232-7.
28. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Dehò F, Maga T, Zanoni M, et al. Initial extended transrectal prostate biopsy--are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J Urol*. 2008;179(4):1327-31.
29. Yoon BI, Shin TS, Cho HJ, Hong SH, JY Lee, Hwang TK, et al. Is It Effective to Perform Two More Prostate Biopsies According to Prostate-Specific Antigen Level and Prostate Volume in Detecting Prostate Cancer? Prospective Study of 10-Core and 12-Core Prostate Biopsy. *J Urol*. 2012;9(2):491-7.
30. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 1995;46(6):831-6.
31. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*. 1997;49(1):55-9.
32. Mariappan P, Chong WL, Sundram M, Mohamed SR. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. *BJU Int*. 2004;94(3):307-10.
33. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005;174(4):1256-60.
34. Lecuona A, Heyns CF. A prospective, randomized trial comparing the Vienna nomogram to an eight-core prostate biopsy protocol. *BJU Int*. 2011; 108(2):204-8.

35. Naya Y, Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ. A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer. *J Urol*. 2004;171(6):2203-8.
36. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HA, Kaufman RP, Ross JS. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology*. 2006; 67(2):379-83.
37. Mallick S, Comoz F, Le Toquin S, Fouques Y, Jeanne-Pasquier C, Rousselot P, et al. Can the prostate cancer detection rate be improved with a saturation technique of prostate biopsy? *Urology*. 2007;70(Suppl 1):300-01.
38. Leite KR, Srougi M, Dall'Oglio M, Sañudo A, Camara-Lopes LH. Histopathological findings in extended prostate biopsy ≤ 4 ng/mL. *Int Braz J Urol*. 2008;34(3):283-90.
39. Ploussard G, Plennevaux G, Allory Y, Salomon L, Azoulay S, Vordos D, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation on initial 21-core extended biopsy scheme: incidence and implications for patient care and surveillance. *World J Urol*. 2009;27(5):587-92.
40. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol*. 2001;166(2):402-10.
41. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppeltatter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol*. 2005;48(6):916-21.
42. Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ, Beach RA. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology* 2002;60(5):851-4.

43. Tsuji FH, Chambo RC, Trindade filho JCS, Agostinho AD, de Jesus CMN. Sedoanalgesia with midazolam and fentanyl citrate controls probe pain during prostate biopsy by transrectal ultrasound. Korean J Urol 2014;55(2):106-11.

44. de Jesus CM, Correa LA, Padovani CR. Complications and risks factors in transrectal ultrasound guided prostate biopsies. Sao Paulo Med J 2006;124(4): 198-202.

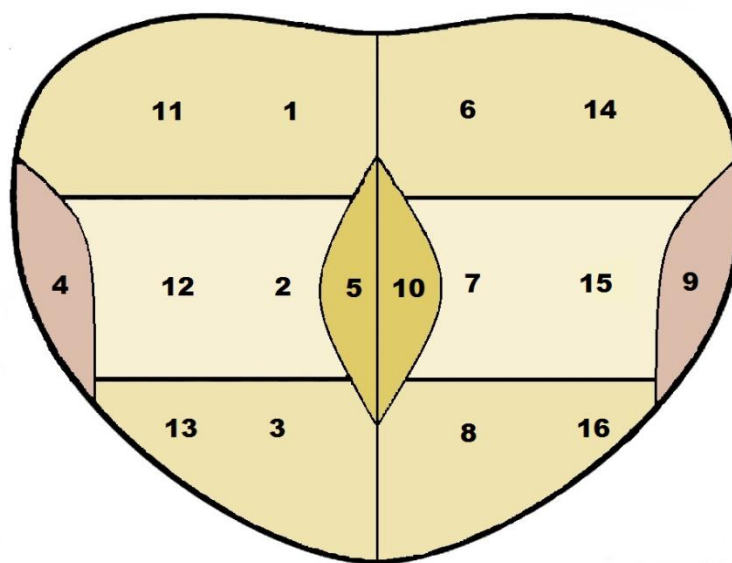


Figure 1 – Regions where punctures were made to collect prostate cores: 1. right base, 2. right middle third, 3. right apex, 4. latero-lateral right, 5. right medial, 6. left base, 7. left middle third, 8. Left apex, 9. latero-lateral left, 10. left medial. Collection of additional cores in more lateral regions: 11. right base, 12. right middle third, 13. right apex, 14. left base, 15. left middle third and 16. left apex.

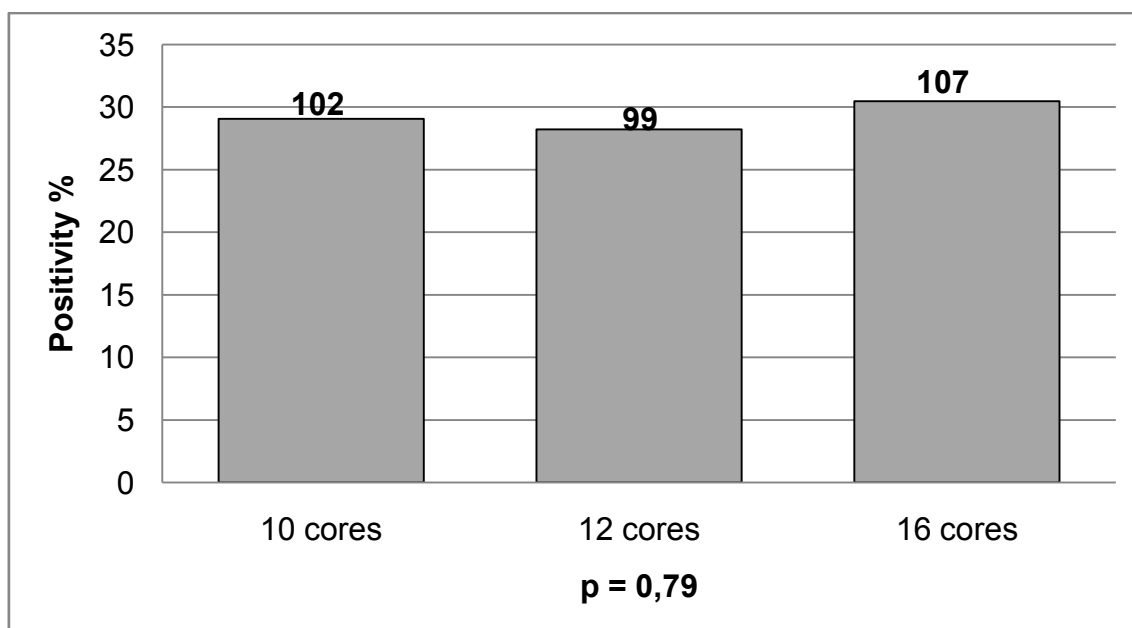


Figure 2–Percentage of positivity as the protocol number of fragments.

Table 1 – Characteristics of patients undergoing prostate biopsy according to age, PSA, prostate volume and race.

	N	%	Mean	Median	SD	Lowest	Upper
Age	351		66.36	67	8.66	43	89
PSA	351		5.98	7	174.47	0.39	2585
Prostate vol.	351		47.03	42	26.27	10	224
Race							
White	279	79.49					
Black	69	19.66					
Yellow	3	0.85					

Table 2 – Positivity of prostate biopsies as the stratified PSA and stratified prostate volume according to the protocol biopsies.

PSA	10 cores		12 cores		16 cores		P
	N	%	N	%	N	%	
0 – 2.5	1	0.28	2	0.57	2	0.57	0.42
2.6 – 4.0	6	1.71	6	1.71	7	2.00	0.58
4.1 – 10.0	42	11.96	39	11.11	45	12.82	0.24
> 10.0	53	15.10	52	14.81	53	15.10	0.38

Prostate Volume	N	%	N	%	N	%	P
≤ 20	15	4.27	16	4.56	17	4.84	0.61
20 - 50	68	19.37	65	18.52	70	19.94	0.45
> 50	19	5.41	18	5.13	20	5.70	0.31

Table 4 – Detection rates of ASAP and NIPAG in patients with negative biopsy, stratified by protocol biopsies and PSA values .

Detection ASAP							
PSA	10 cores		12 cores		16 cores		P
	N	%	N	%	N	%	
0 – 2.5	0	0	0	0	0	0	
2.6 – 4.0	4	1.14	2	0.57	4	1.14	0.26
4.1 – 10.0	14	3.99	16	4.56	17	4.84	0.32
> 10.0	4	1.14	2	0.57	4	1.14	0.44
T	22	6.26	20	5.70	25	7.12	0.52

Detection NIPAG							
0 – 2.5	1	0.28	0	0	1	0.28	0.17
2.6 – 4.0	1	0.28	1	0.28	1	0.28	
4.1 – 10.0	5	1.42	6	1.71	6	1.71	0.23
> 10.0	2	0.57	2	0.57	2	0.57	
T	9	2.54	9	2.54	10	2.85	0.55

Table 3 – Positivity of prostate biopsies as the Gleason score stratified according to protocol biopsies and PSA values.

Gleason	6				7				8				9			
PSA / Protocol biopsy	10	12	16		10	12	16		10	12	16		10	12	16	
	N %	N %	N %	P	N %	N %	N %	p	N %	N %	N %	P	N %	N %	N %	P
0–2.5	0 0	1 0.28	1 0.28	0.64	1 0.28	1 0.28	1 0.28		0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	0 0	
2.6–4.0	3 0.85	4 1.14	4 1.14	0.75	0 0	0 0	0 0		1 0.28	0 0	1 0.28	0.78	0 0	0 0	0 0	
4.1–10.0	17 4.84	16 4.56	20 5.70	0.23	23 6.55	22 6.27	23 6.55	0.34	3 0.85	2 0.57	3 0.85	0.56	1 0.28	1 0.28	1 0.28	
> 10.0	15 4.27	14 3.99	15 4.27	0.42	28 7.98	28 7.98	28 7.98		7 2.00	7 2.00	7 2.00		3 0.85	3 0.85	3 0.85	

SHORT-TERM PROPHYLAXIS WITH CIPROFLOXACIN IN EXTENDED 16-CORE PROSTATE BIOPSY

Names of the authors: Renato Caretta Chambó (Chambo RC), Fábio Hissachi Tsuji (Tsuji FH), Hamilton Akihisa Yamamoto (Yamamoto HA) and Carlos Márcio Nóbrega de Jesus (Jesus CMN).

Affiliations of authors: Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, São Paulo, Brazil.

Corresponding author: Renato Caretta Chambó, e-mail: renato.chambo@gmail.com, Telephone: +55 11 3433-1511, Rua Sete de Setembro, 860, Bairro Alto Cafezal, CEP: 17502-020, Marília - SP, Brazil.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the safety, efficacy and possible complications of 16-core transrectal prostate biopsies, when using two doses of ciprofloxacin for prophylaxis of infectious complications.

Methods: Sixteen-core prostate biopsies were performed on a number of patients with different signs of potential prostate cancer. Complications were assessed both during the procedure and one week later. After the procedure, urine samples were collected for culture. The rate of post-biopsy complications, hospital visits and hospitalizations was also analyzed. Ciprofloxacin (500mg) was administered two hours before, and eight hours after the procedure.

Results: The overall rate of post-biopsy complications was 87.32%, being 5.4% of those considered major complications due to hemorrhage, or to urinary retention. Eight patients required hospital treatment post-biopsy. Fever occurred in just one patient (0.29%). There was no incidence of orchitis, epididymitis, prostatitis, septicemia, hospitalization, or death. The urine culture gave positive results in five patients (2.15%).

Conclusion: One-day prophylaxis with ciprofloxacin proved to be safe and effective in the prevention of infectious complications following 16-core prostate biopsies.

Key Words: prostate; prostatic neoplasms; biopsy; complications

INTRODUCTION

Excluding skin cancers, prostate cancer (PCa) is the most common cancer in men and the second cause of death, only after lung cancer. The estimated new cases of PCa and death in the United States (USA) in 2014 were 233,000 and 29,480, respectively ¹. In Brazil, the number of deaths in 2011 was 13,129 and the estimated new cases for the year 2014 will be 68,800 ².

The method of choice for final diagnosis of Pca is transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy ². Despite various studies in the literature that demonstrate low rates of complications and good tolerance to the procedure ^{3,4}, it is still considered invasive and not entirely free of complications. For some patients, it is an arduous and painful exam. Furthermore, the procedure cannot guarantee the absence of Pca, even with a negative result. Due to the aforementioned issues, there is great interest in making the exam as safe, fast and efficient as possible, along with the lowest rates of complications achievable.

The main complications related to prostate biopsy may be immediate, such as rectal bleeding (1.3 to 33.1%), hematuria (13 to 65%), vaso-vagal response (0 to 2.8%) and delayed, such as fever (1.7 to 6.6%), hemospermia (5.1 to 50.4%), persistent dysuria (0 to 7.2%), infection (2.5 to 9.2%), acute prostatitis (0 to 1.8%), urosepsis (0 to 8%) ^{5,6}.

There are many measures that can be taken in prostate biopsies in order to minimize post-procedural complications. Such measures include, prior evaluation of patient co-morbidities; intestinal preparation; administration of prophylactic antibiotics; indication of the ideal number and location of biopsies to be performed; use of anesthesia or sedation; and appropriate room with all the material necessary for the intervention on emergency situations ^{6,7}.

Antibiotic prophylaxis generally reduces the risk of infectious complications following TRUS guided biopsy ⁸. Oral quinolones were the most common prophylactic

antibiotics, either alone or in combination with other antibiotic, optimal dosing and treatment period vary, but in the last few years increased resistance to quinolones has been reported associated with a rise in severe infectious complications after biopsy ^{4,9}.

The aim of this present study was to evaluate the complications, possible risk factors, outcomes, safety and efficacy of TRUS guided biopsy with removal of 16 fragments, using two doses of ciprofloxacin as prophylaxis against infectious complications.

MATERIAL AND METHODS

The present prospective study was conducted from January 2011 to February 2012 within the Department of Urology, Botucatu Medical School - UNESP after the approval of the Research Ethics Committee. A sample of 351 patients was submitted consecutively to TRUS prostate biopsies. The criteria for inclusion in the study were: digital rectal exams suggestive of neoplasia; elevated prostate specific antigen (PSA) (higher than 4.0 ng/mL in men over the age of 55 and higher than 2.5 ng/mL in men under the age of 55); PSA density greater than 0.15 ng/mL; and annual increase rate of PSA higher than 0.75 ng/mL. Carriers of coagulopathies, individuals with urinary tract infections (whether diagnosed at the time of biopsy or in treatment), and those who refused informed written consent were excluded from the study.

After consulting the patient's medical records, parameters such as age, race, serum total PSA (current and previous), free PSA, free PSA / total PSA and biopsy indication were analyzed. Prior to ultrasound, a digital rectal exam was conducted. Prostate volume and nodule presence were visualized via ultrasound. Complications during the procedure were rectal bleeding, urethral bleeding, hypotension, vaso-vagal response, hypoxia, nausea, vomiting, pain and urinary retention.

The biopsy was performed on an outpatient basis, in a room equipped with all material necessary for emergency intervention. Sedation and anesthesia were realized by the administration of 50 mcg fentanyl citrate and 5 mg midazolam. The biopsies were performed by two experienced urologists. On the morning of the procedure, rectal enema was performed with 250 mL, and antibiotic prophylaxis was achieved with the

oral administration of ciprofloxacin 500 mg two hours prior to the procedure, and again eight hours after it. The procedure was performed with the patient in the left lateral position with his thighs flexed. The procedure was performed using a Dornier transrectal ultrasound equipment, with a 6.5 MHz multiplanar probe, auto-fire gun and 18 gauge needle.

Shortly after the biopsy, urine samples were collected for culture.

Sixteen punctures were performed, obtaining cores bilaterally from the following regions of the prostate: the base, middle third, apex, medial (transitional zone), and latero-lateral. After collecting these cores, six additional punctures were made bilaterally in the more lateral regions of the base, the middle third, and the apex (Figure 1).

The positivity for diagnosis of prostate cancer was assessed and the overall rate of post-biopsy complications.

Seven days after the procedure, the patients returned to the clinics where they completed a questionnaire to assess possible complications resulting from the procedure such as pain, fever, hematuria, dysuria, hemospermia, and rectal bleeding. Visits to the hospital as well as hospitalizations were also analyzed.

RESULTS

Of the 351 patients who underwent the procedure, the immediate complications (during and after biopsy) were rectal bleeding, intense pain, urinary retention, urethral bleeding, hypotension, vaso-vagal response (sweating, hypotension, bradycardia), nausea and vomiting. (Table 1)

In 347 patients, long-term complications were hematuria, hemospermia, rectal bleeding, dysuria, pain and fever. There were no cases of sepsis and death. (Table 2) We had a loss of four patients who did not return to the clinic to complete the questionnaire of long-term complications.

Positive results for PCa with the collection of 16 cores were 30.48%.

The overall rate of post-biopsy complications was 87.32%, with 5.4% of those being considered major complications, and the rest minor complications.

Eight patients sought emergency hospital care after the biopsy due to urinary retention, intense hematuria and urethral bleeding. (Table 3)

After the prostate biopsy procedure, urine samples were collected for culture in 232 patients, five of which were positive (2.15%) (Table 4). Of the 351 patients submitted to the prostate biopsy, eight patients (2.27%) were catheterized with an indwelling catheter, and did not have urine samples collected.

DISCUSSION

Prostate cancer is a neoplasm with particularly insidious onset, and as with any other malignant neoplasm, there is great concern in the making of early diagnoses. With the introduction of PSA testing in the screening for prostate cancer, there was an important advancement in the early diagnosis of the disease, making possible the detection of subclinical neoplasms in many more patients.

TRUS guided biopsy is the most accepted method for the diagnosis of prostate cancer¹⁰. Although it is the ideal method for obtaining prostatic cores for analysis, TRUS biopsy of the prostate is considered an invasive procedure that is uncomfortable for the patient^{11,6}. Considering the fact that the vast majority of men subjected to the exam show no signs of cancer, there is great concern that the procedure be as safe and effective as possible. Thus, complications should be minimized whenever possible. These complications also translate into costs. In USA, it is estimated that about 1,000,000 prostate biopsies are carried out per year⁴. If one were to consider, hypothetically, if just 1% of those patients were to experience complications that require medical care and the interruption of their professional lives, the inherent cost of the procedure – both societally and on the individual level – are already considerably alarming.

The positive for PCa with collecting 16 fragments was 30.48%, in the literature the rate is 30 to 40%¹².

The overall rate of complications after biopsy was found to be 87.32% in our study. 5.4% of those complications were considered to be major, such as hematuria and rectal bleeding for more than 7 days, infectious complications, urinary retention and

death. Minor complications are mostly self-limited, resolving days after the biopsy, not causing increased morbidity to the patient. These data are also shared by other authors, such as Rodriguez and Terris¹¹ and Jesus et al.⁶. This is important because we have given a higher probability of having some kind of complication, and patients have the right and our obligation to be alerted to this fact to be reassured that the signs and symptoms occur.

Despite occurring with great frequency, the minor complications associated with this procedure are little discussed in the literature, with the infectious complications being given much greater focus⁶. Amongst the most common minor complications are those of hemorrhagic origin, such as hematuria. The results of the present study demonstrate an incidence of 65.13% of patients with hematuria, values consistent with those found in the literature^{13,6,14}.

The hemospermia in this study was the second cause of hemorrhagic complications corresponding to 44.67% of patients undergoing biopsy, also compatible with the data values from the literature^{6,14}. The reported rate of hemospermia varies widely among studies, this variation may reflect cultural issues, absence of sexual activity, social stigma, or different perceptions of importance as well as differences in data collection among studies (timing and method of assessment)⁹. Hemospermia is the type of hemorrhagic complications that worries and frightens the patient underwent prostate biopsy and more common in sexually active patients.

As the third most common complication in the present study, rectal bleeding was reported in 22.48% of the patients submitted to biopsy. Other studies relate an incidence of rectal bleeding that varies from 1.3% to 37.1% of biopsied patients^{11,13,6,14}. Almost all patients had rectal bleeding after prostate biopsy, assessment of immediate bleeding was subjective. Patients who had little bleeding were not considered in study and patients with severe rectal bleeding who underwent treatment or observation were considered.

Infectious complications are less common than hemorrhagic, but present a greater risk of morbidity to the patient. Several recent studies describe increased rates of hospitalization after prostate biopsy, specifically because of infectious complications. Severe sepsis has been reported in 0.1% to 3.5% of patients, with *Escherichia coli*

being the most common bacteria involved^{4,15,13}. In the present study, only one patient (0.29%) presented with fever and chills on the second day post-biopsy, which lasted only one day after beginning a 7-day course of ciprofloxacin. 51 patients (14.70%) presented with dysuria, but without the presence of infection, and no patient developed sepsis. Some authors consider asymptomatic bacteremia an infectious complication, though the majority only considers bacterial presence a complication when accompanied by clinical symptoms¹⁶. Dysuria and pollakiuria are symptoms that are only considered infectious when accompanied by other symptoms of infection (positive urine culture, fever, chills, orchitis, or prostatitis). Dysuria and pollakiuria can be the result of irritative factors after prostate biopsies such as edema or clots that obstruct the passage of urine through the urethral canal.

The post-biopsy urine culture was positive in five patients (2.15%) from a total of 232 samples. Only one patient with positive urine culture evolved with symptomatology, developing urinary retention. Although not frequently seen, asymptomatic bacteriuria was reported by Fong et al.¹⁷ in 7% of the patients in their study in which two types of antibiotics were compared. The presence of positive urine culture is associated with the use of antibiotic prophylaxis, the type of antibiotic used, and the presence of urinary tract infection prior to biopsy^{8,17}.

One strategy to reduce infectious complications is rectal cleansing, a Cochrane review concluded that enema plus antibiotics reduced the risk of bacteremia (relative risk [RR]: 0.25; 95%CI, 0.08–0.75) compared with antibiotics alone⁷. The problem of infection after TRUS-guided biopsy has long been recognized in many studies, with bacteraemia occurring in almost all and bacteriuria in 13–36% of men when a placebo or no antibiotic prophylaxis is used^{7,8,9}.

Currently, the use prophylactic antibiotics to minimize infective complications are routinely used, but such therapy does not completely eliminate infection and there is no consensus about antibiotic choice, dose, route of administration and duration of therapy⁹. In a systematic review, Zani et al.⁷ showed that antibiotic prophylaxis is effective in the prevention of infectious complications after prostate biopsy and that a variety of classes of antibiotics are effective. The quinolone class (ciprofloxacin) was the most widely researched class, with the greatest number of studies and subjects

dedicated to its research. There were no definitive studies to confirm that long duration antibiotic courses (three days) are superior to short duration courses (one day), or that multiple dose treatment is superior to single dose treatment.

Antibiotic prophylaxis is most commonly used fluoroquinolones(ciprofloxacin), largely due to a broad spectrum of antibacterial activity, including most aerobic microorganisms residing in the bowel, good oral bioavailability (70% to 80%), extended half-life (4 to 5 hours), high concentration in both urine and prostate tissue, and post-antibiotic effect suppressing bacterial growth lasting for 2 to 6 hours ^{8,18}. Thus, ciprofloxacin becomes a logical candidate for the prophylaxis of urinary tract infections in patients undergoing prostate biopsy. However, recent studies have described an increase in infections after prostate biopsy by fluoroquinolone-resistant *E. coli*^{19,20}.

A new strain of *E. coli* recently emerged from phylogenetic group B2, sequence type 131 (ST131), characterized by its ability to combine a set of extra-bowel virulence factors with antimicrobial resistance, principally against fluoroquinolone^{21,22}. Recent studies have emphasized that *E. Coli* ST131 is capable of spreading in the community and rates of fluoroquinolone-resistant bowel colonization can rise amongst men who undergo prostate biopsies^{23,24}.

An increase in fluoroquinolone-resistant *E. coli* strains has been observed in certain localities, remaining below 5% in most places, however, certain areas have seen more significant increases, such as São Paulo, Brazil, wherein the density of these strains has continued to grow even further in recent years ¹⁹.

Quinolone-resistant strains of *E. coli* will become even more common in the future. For areas in which the rate of infection from prostate biopsy remains high, the exclusive use of alternative prophylactic antibiotic regimens, or alternatives used in combination with fluoroquinolones, may be useful in the reduction of rates of complications ^{25,26}.

The low rate of infectious complications observed in our study may be due to a less exposed to antibiotics in population and a lower incidence of *E. coli* strains resistant to ciprofloxacin, demonstrating the efficacy and safety of short-term prophylaxis with ciprofloxacin in our Location.

The hospital visits were eight patients (2.30%) for a total of 347 patients, five of them due to urinary retention. In our study had no hospitalization resulting from post-biopsy complications. In literature hospitalization rates range from 0.1 to 3.4%^{11,5,13,6,15}.

In our study, 16 patients (4.56%) presented with urinary retention, a number significantly greater than those seen in comparable studies. Only in the study of Deliveliotis et al.²⁷ did there occur a similar rate (4.6%) of urinary retention. The cause of urinary retention can be explained perhaps by collecting fragments in transition zones near the prostatic urethra, prostate volume, lower urinary tract symptoms (LUTS) pre biopsy or the number of cores collected. In our study, we collected two cores from the transition zone (one core bilaterally), which may have resulted in injury and inflammation near the urethra, thus explaining the increase in rates of urinary retention. Biopsy in the transition zone has a low rate of detection of PCa (1.8%), and does not improve the number of positive re-biopsies. There is currently no indication for the collection of cores from the transition zone²⁸. In our sample of 351 patients, only one patient (0.28%) was diagnosed with PCa due to collection from the transition zone, reinforcing the lack of necessity for the biopsy of this region. Raaijmakers et al.¹³ demonstrated that an increase in prostate volume is associated with hematuria of over three days' duration ($p < 0.001$) and acute urinary retention ($p = 0.009$). The mean prostate volume in the 16 patients who developed urinary retention in our study was 50.12 cm^3 , which is not statistically different from patients who did not experience this complication. In line with the data obtained in this study, Rodriguez and Terris¹¹ did not demonstrate any association with prostate volume and morbidity. Zisman et al.²⁹ reported a relationship between prostate biopsy and LUTs, a transient voiding impairment or acute urinary retention might be precipitated by biopsy, especially in patients with a transition zone volume $\geq 42 \text{ mL}$ and with a baseline IPSS of >20 . In our study not performed the evaluation of LUTs in pre biopsy. It seems logical that the greater the number of cores collected, the greater the damage to the prostate, but in many studies comparing biopsies with varying numbers of cores collected, there were no statistically significant differences regarding complications associated with prostate biopsy^{5,30,31}.

CONCLUSION

Prophylaxis with a single-day course of ciprofloxacin in this study proved to be effective, with low rates of infectious complications, even in extended biopsies. These findings demonstrate that ciprofloxacin remains the gold-standard drug for antibiotic prophylaxis in this procedure.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

BIBLIOGRAPHY

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
2. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Estimativa 2014 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [cited 2011 Jun 01]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>
3. Kakehi Y, Naito S. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol*. 2008;15(4):319-21.
4. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011;186(5):1830-4.
5. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol*. 2001;166(3):856-60.

6. de Jesus CM, Correa LA, Padovani CR. Complications and risks factors in transrectal ultrasound guided prostate biopsies. Sao Paulo Med J 2006;124(4): 198-202.
7. Zani EL, Clark OAC, Rodrigues Netto Jr N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD006576. DOI: 10.1002/14651858.CD006576.pub5.
8. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson al, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. Urology. 1998;52(4):552-8.
9. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: European Association of Urology; 2012.
10. Dall'Oglio MF, Crippa A, Faria EF, Carvalhal GF, Milfont JC, Leite KRM, et al. Diretrizes de Câncer de Próstata. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2011.
11. Rodriguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. J Urol. 1998;160(6):115-20.
12. Escudero Bregante JF, López Cubillana P, Cao Avellaneda E, López López AI, Maluff Torres A, López Gonzáles PA, et al. Clinical efficacy of prostatic biopsy. Experience in our center from 1990 to 2002. Actas Urol Esp. 2008;32(7):713-6.
13. Raaijmakers R, Kirnells WJ, Robol MJ, Wildhagen MF and Shröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology. 2002;60(5):826-30.

14. Utrera NM, Sánchez AT, Rodríguez-Antolín A, Martín-Parada A, Lora D, Passas J, et al. Saturation biopsies for prostate cancer detection: effectiveness, safety and predictive factors. *Arch Esp Urol*. 2011;64(5):421-6.
15. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostatebiopsy. *J Urol*. 2013;189(1 Suppl):S12-8.
16. Roach MB, Figueroa TE, McBride D, George WJ, Neal DE. Ciprofloxacin versus gentamicin in prophylaxis against bacteremia in transrectalprostate needle biopsy.*Urology*. 1991;38(1):84-7.
17. Fong IW, Struthers N, Honey RJ, Simbul M, Boisseau DA. A randomized comparative study of the prophylactic use of trimethopim-sulfametaxazole versus netilmicin-methronidazole in transrectal prostatic biopsy. *J Urol*. 1991;146(3):794-7.
18. Tolckoff-Rubin N, Rubin R. Ciprofloxacin in management of urinary tract infection. *Urology*. 1988; 31(4):359-67.
19. Kiffer CR, Camargo EC, Shimakura SE, Ribeiro PJ Jr, Bailey TC, Pignatari AC, et al. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence of urban clusters of *Escherichia coli* quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. *Int J Health Geogr*. 2011;10:17.
20. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of post prostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology* 2011;77(5):1035-41.
21. Johnson JR, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Castanheira M. *Escherichia coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2010;51(3):286-94.

22. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(1):1-14.
23. Peirano G, Costello M, Pitout JD. Molecular characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from the Chicago area: high prevalence of ST131 producing CTX-M-15 in community hospitals. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(1):19-23.
24. Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, Sidjabat H, Silvey A, Masters J, et al. *Escherichia coli* bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. *Clin Infect Dis*. 2012;54(10):1406-12.
25. Sieber PR, Rommel FM, Theodoran CG, Hong RD, Del Terzo MA. Contemporary prostate biopsy complication rates in community-based urology practice. *Urology*. 2007;70(3):498-500.
26. Chan ES, Lo KL, Ng CF, Hou SM, Yip SK. Randomized controlled trial of antibiotic prophylaxis regimens for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(14):2432-5.
27. Deliveliotis C, John V, Louras G, Andreas S, Alargof E, Sofras F, et al. Multiple transrectal ultrasound guided prostatic biopsies: morbidity and tolerance. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(5):681-6.
28. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppeltatter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol*. 2005;48(6):916-21.

29. Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Cooper A, Siegel Y, Lindner A. The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of voiding impairment. *J Urol*. 2001;166(6):2242-6.
30. Nomikos M, Karyotis I, Phillipou P, Constadinides C, Delakas D. The Implication of Initial 24-Core Transrectal Prostate Biopsy Protocol on the Detection of Significant Prostate Cancer and High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *International Braz J Urol*. 2011;37(1):87-93.
31. Irani J, Blanchet P, Salomon L, Coloby P, Hubert J, Malavaud B, et al. Is an extended 20-Core Prostate Biopsy Protocol more efficient than the the standard 12-core? A Randomized Multicenter Trial. *J Urol*. 2013;190(1):77-83.

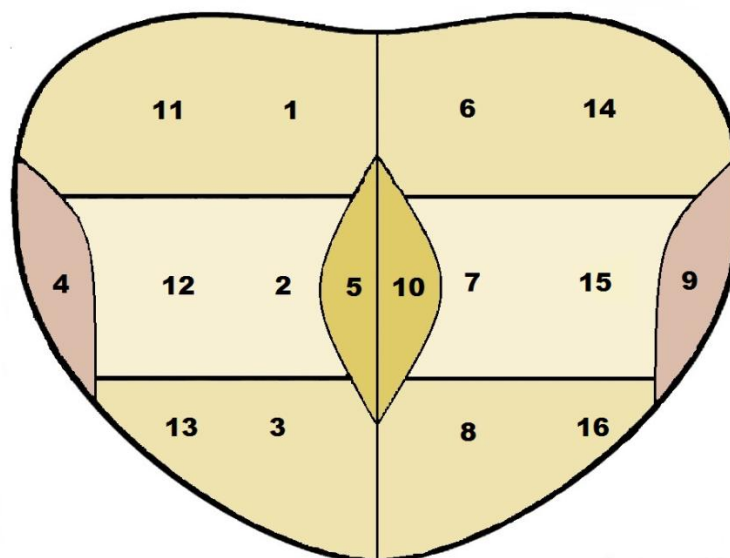


Figure 1 – Regions where punctures were made to collect prostate cores: 1. right base, 2. right middle third, 3. right apex, 4. latero-lateral right, 5. right medial, 6. left base, 7. left middle third, 8. Left apex, 9. latero-lateral left, 10. left medial, 11. right base, 12. right middle third, 13. right apex, 14. left base, 15. left middle third and 16. left apex.

Table 1 – Immediate complications (during and after biopsy).

Immediate complications	N (351)	%
Rectal bleeding	30	8.54
Intense pain	17	4.84
Urinary retention	16	4.56
Urethral bleeding	9	2.56
Hypotension	3	0.85
Vaso-vagal response (sweating, hypotension and bradycardia)	2	0.57
Nausea	1	0.28
Vomiting	1	0.28
Hypoxia	0	0

Table 2 – Delayed complications

	N(347)	%	Average (days)	SD
Hematuria	226	65.13	2.50	3.38
Hemospermia	155	44.67	4.68	7.74
Rectal bleeding	78	22.48	0.61	1.86
Dysuria	51	14.70	0.65	2.09
Pain	33	9.54	0.27	1.17
Fever	1	0.29	0.01	0.12
Sepsis	0	0	0	0
Death	0	0	0	0

Table 3 – Hospital visits post-biopsy

Hospital visits post-biopsy	N (347)	%
Urinary retention	5	1.44
Intense hematuria	2	0.57
Urethral bleeding	1	0.28

Table 4 – Urine culture post-biopsy

Urine culture post-biopsy	N (232)	%
Mixed flora	2	0.86
E. coli	1	0.43
Citrobacter freundii	1	0.43
Morganella morganii	1	0.43