

Avaliação do valor da relação do antígeno prostático específico livre e total no diagnóstico do câncer de próstata

Evaluation of the value of the relation between free and total prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer

SINOPSE

Introdução: Este estudo visa a determinar a importância da relação PSA livre (PSAL) / PSA total (PSA) como forma de diferenciar câncer de próstata (CAP) de hiperplasia prostática benigna (HPB) em homens com níveis séricos de PSA entre 4,1 e 10 ng/ml.

Material e métodos: Entre 1999 e 2000, 140 homens consecutivos com PSA entre 4,1 e 10 ng/ml foram submetidos à biópsia prostática. Utilizou-se como ponto de corte uma RLT de 0,16, sendo valores iguais ou inferiores a este considerados sugestivos de CAP.

Resultados: Em 42 homens (30%) foi detectado CAP e em 98 (70%), HPB. Entre os homens com CAP, 31 (74%) apresentaram RLT igual ou inferior a 0,16 e 11 (26%) apresentaram-na superior a este valor. Entre os homens com HPB, 25 (25,5%) apresentaram RLT igual ou inferior a 0,16 e 73 (74,5%) apresentaram-na superior a este valor. A razão de chance de CAP para os homens com RLT igual ou inferior a 0,16 foi de 8,23 (IC 95%, 3,61 – 18,76). A sensibilidade da RLT na detecção do CAP foi de 73,8% e a especificidade de 74,5%. Os valores preditivos positivo e negativo foram 55,4% e 86,9%, respectivamente.

Conclusão: O ponto de corte igual ou inferior a 0,16 para a RLT pode ser utilizado como critério auxiliar para enfatizar indicação de biópsia prostática em homens com PSA entre 4,1 e 10 ng/ml, pelo fato de este grupo apresentar um risco maior de CAP. Entretanto, não deve ser utilizado para contra-indicar a biópsia prostática, pela possibilidade de falha diagnóstica e não detecção de casos de CAP.

UNITERMOS: Antígeno Prostático Específico, PSA Livre, Neoplasia Prostática, Câncer de Próstata.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to evaluate the value of the relation of free PSA / to total PSA (PSA) in the differentiation of prostate cancer from benign prostatic hyperplasia (BPH) in men with PSA levels between 4.1 and 10 ng/ml.

Material and Methods: Between 1999 and 2000, 140 consecutive men with PSA levels between 4.1 and 10 ng/ml were submitted to at least one transrectal ultrasound prostate biopsy. Free PSA was measured in all men, and its relation with PSA (FTR) was calculated. A FTR cutoff of 0.16 was used, and men with values at or below it were considered at risk for prostate cancer.

Results: Prostate cancer was found in 42 men (30%) and BPH in 98 (70%). Of the men with prostate cancer, 31 (74%) presented with a FTR equal or below 0.16 and 11 (26%) presented with a FTR above this value. The odds ratio (OR) for prostate cancer was 8.23 (CI 95%, 3.61 – 18.76) in men with a FTR equal or below 0.16. FTR had a sensibility of 73.8% and a specificity of 74.5% in the detection of prostate cancer. The positive and the negative predictive values were 55.4% and 86.9%, respectively.

Conclusion: The cutoff value equal or below 0.16 for the FTR may be used as an auxiliary criteria to emphasize prostate biopsy indication in men with PSA values between 4.1 and 10 ng/ml, since this group is at greater risk of harbouring prostate cancer. Nevertheless, it should not be used to contraindicate prostate biopsy because of the possibility of missing prostate cancer cases.

KEY WORDS: Prostate Specific Antigen, Free PSA, Prostate Neoplasia, Prostate Cancer

ERNANI LUIS RHODEN – Urologista. Doutor em Ciências Médicas pela UFRGS e FFFCMPA. Pós-Doutorado em Urologia, Harvard University.

EDUARDO PORTO RIBEIRO – Médico Residente de Urologia da FFFCMPA.

CHARLES RIEDNER – Urologista. Mes-trando em Ciências Médicas da UFRGS.

CLAUDIO TELÔKEN – Prof. Livre-Do-cente em Urologia da FFFCMPA.

CARLOS ARY VARGAS SOUTO – Pro-fessor Titular Chefe do Serviço de Urologia da FFFCMPA.

Trabalho realizado no Serviço de Urologia do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre e Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, RS.

✉ Endereço para correspondência:

Ernani Luis Rhoden

Rua Soledade 569, conj. 907B

90470-340 Porto Alegre – RS – Brasil

Fone: (51) 3378-9995

✉ ernanirhoden@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CAP) representa, atualmente, um sério problema de saúde pública no Brasil. É o segundo câncer mais comum em homens no Brasil (40,49/100.000) superado apenas pelos tumores de pele não melanomas (44,84/100.000), e o segundo em mortalidade (9,47/100.000), precedido apenas pelo câncer de pulmão (13/100.000) (1).

Até o início dos anos 80, a maioria dos homens com CAP apresentava-se, ao tempo do diagnóstico, com doença já avançada (2). A descoberta do antígeno prostático específico (PSA) e da relação entre o aumento dos seus níveis séricos e o CAP incentivou a criação de programas de detecção precoce dessa neoplasia. Tumores que antes permaneceriam na forma subclínica vieram à tona, determinando um período marcado pela explosão de novos casos da doença, diagnosticados em um estágio cada vez mais precoce. Atualmente, cerca de 75% dos novos casos são de doença localizada (3).

O PSA é o teste isolado com maior valor preditivo positivo para o CAP. A

chance de câncer é de 1 em 50 em homens com valores do PSA menores do que 4 ng/ml, 25% em homens com valores do PSA entre 4 e 10 ng/ml e de até 50% em homens com valores do PSA > 10 ng/ml (4, 5). As indicações clássicas para a biópsia de próstata são níveis séricos do PSA maiores do que 4 ng/ml e/ou alterações no exame digital transretal da próstata. Entretanto, elevações nos níveis séricos do PSA entre 4 ng/ml e 10 ng/ml, a chamada “zona cinzenta” ou “PSA limítrofe”, são causadas por hiperplasia prostática benigna (HPB) em um contingente significativo de pacientes (6). Na tentativa de aumentar a especificidade do PSA, diminuindo o número de falsos-positivos e, por conseguinte, de biópsias desnecessárias, novos parâmetros baseados nessa glicoproteína foram desenvolvidos.

Entre estes, pode-se citar a densidade do PSA (dPSA), definida como a razão entre o valor sérico do PSA e o volume da próstata medido por ultrassom, que quando superior a 0,12 ng/ml/g sugere a presença de CAP. Outra técnica utilizada é a medida da “velocidade de elevação do PSA” (vPSA), definida como o aumento do nível sérico do PSA com o passar do tempo, que sugere a presença de CAP quando superior a 0,75ng/ml/ano ou diante de elevações de mais de 20% do seu valor em um ano (7). Por fim, estudos demonstraram a existência do PSA sérico em formas moleculares distintas: enquanto uma fração circula livremente, outra parte encontra-se ligada a proteínas plasmáticas. Foi verificada uma associação inversa entre a razão da fração do PSA livre sobre a total (RLT) e a presença de CAP (8).

O objetivo do presente estudo é o de avaliar o valor da relação da RLT no diagnóstico de afecções benignas e malignas da próstata em homens com valores do PSA entre 4,1 e 10 ng/ml.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre 1999 e 2000, 140 homens consecutivos com níveis séricos de PSA entre 4,1 e 10 ng/ml foram atendidos no Ambulatório de Urologia do

Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) e submetidos a pelo menos uma biópsia prostática transretal guiada por ecografia. A idade dos homens variou de 42 a 87 anos (média de 65,4 anos). Cento e trinta e dois homens eram brancos (94%) e oito eram negros (6%). Quarenta e um homens (29%) apresentavam alterações no exame digital da próstata e 45 (32%) apresentavam área hipoecóica na zona prostática periférica ao exame ultrasonográfico.

Foram excluídos do estudo homens com quadro clínico de prostatite, retenção urinária, ou que realizaram biópsia prostática, ressecção transuretral da próstata, sondagem uretral ou ultra-sonografia transretal da próstata em um período de até 3 semanas da colheita de sangue.

O PSA e o PSAL foram determinados no laboratório central do CHSCPA através do método de quimioluminescência (Ciba-Corninga, USA). A RLT foi obtida através da razão do PSAL e o PSA total. Os fragmentos da biópsia prostática, realizada pelo menos em sextante, foram analisados no laboratório de histopatologia da Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre.

Os pontos de corte, embora utilizados como orientação na análise dos “subprodutos” do PSA, ainda não estão absolutamente definidos. Neste estudo, utilizamos para a análise da RLT o ponto de corte referido pelo laboratório de 0,16.

A análise estatística foi realizada através do teste “t-student” para amostras independentes e o “qui-quadrado” para determinar a significância da razão de chance ou “odds ratio”, considerando-se um erro alfa de 5% (p<0.05).

RESULTADOS

A variação do PSA foi de 4,1 a 10 ng/ml (média de 6,32 ± 1.64 ng/ml) e a do PSAL de 0,02 a 3,01 ng/ml (média de 1,19 ± 0,65). A RLT variou entre 0,003 e 0,52 (média de 0,19 ± 0,1). Em quarenta e dois pacientes (30%) foi detectado CAP no exame anatomopatológico da biópsia prostática e 98 (70%) receberam diagnóstico de HPB (biópsia negativa).

Entre os pacientes com HPB, a idade variou de 42 a 87 anos (média de 67 anos) e a média do PSA foi de 6,17 ± 1,58 ng/ml. O PSAL variou de 0,14 a 3,01 ng/ml, com média de 1,33 ± 0,66 ng/ml.

Entre os pacientes com CAP, a idade variou de 45 a 77 anos (média de 67 anos) e a média do PSA foi de 6,67 ± 1,75 ng/ml. O PSAL variou de 0,02 a 2,14 ng/ml com média de 0,86 ± 0,47 ng/ml.

A variação da RLT nos pacientes com HPB foi de 0,009 a 0,52 (média de 0,21 ± 0,1) e nos pacientes com CAP foi de 0,003 a 0,4 (média de 0,13 ± 0,73) (p<0,05) (Tabela 1).

Entre os pacientes com CAP, 31 (74%) apresentaram RLT igual ou inferior a 0,16 e 11 (26%) apresentaram-na superior a esse valor. Entre os pacientes com HPB, 25 (25,5%) apresentaram RLT igual ou inferior a 0,16 e 73 (74,5%) apresentaram-na superior a esse valor. O *odds ratio* calculado de CAP para os pacientes com RLT igual ou inferior a 0,16 foi de 8,23 (IC 95%, 3,61 – 18,76). Além disso, a sensibilidade desse valor de RLT na detecção do CAP foi de 73,8% e a especificidade de 74,5%. Os valores preditivos positivo e negativo foram 55,4% e 86,9%, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição por diagnóstico histológico do antígeno prostático específico livre (PSAL), total (PSA) e sua relação (RLT) em pacientes com PSA entre 4,1 e 10 ng/ml

| Diagnóstico | Homens | PSA (ng/ml) Média ± DP | PSAL (ng/ml) Média ± DP | RLT Média ± DP |
|-------------|--------|---------------------------|----------------------------|-------------------|
| HPB | 98 | 6,17 ± 1,58 | 1,33 ± 0,66* | 0,21 ± 0,1* |
| CAP | 42 | 6,67 ± 1,75 | 0,86 ± 0,47 | 0,13 ± 0,73 |

p < 0,05

Tabela 2 – Relação do antígeno prostático específico livre e total (RLT) em pacientes com CAP e HPB

| RLT (PSAL / PSA) | Diagnóstico | | Total |
|---------------------|-------------|-----|-------|
| | CAP | HPB | |
| ≤ 0,16 | 31 | 25 | 56 |
| > 0,16 | 11 | 73 | 84 |
| Total | 42 | 98 | 140 |

DISCUSSÃO

Os dados obtidos na presente série demonstram que a fração livre do PSA em pacientes com CAP tende a ser inferior ($0,86 \pm 0,47$ ng/ml *versus* $1,33 \pm 0,66$ ng/ml, $p < 0,05$) àquela encontrada nos indivíduos portadores de HPB. Por outro lado, as médias dos valores séricos de PSA obtidos nesses dois grupos foram semelhantes ($p > 0,09$). Esses achados permitem observar que a razão entre PSAL e PSA (RLT) tende a ser inferior nos indivíduos cuja afecção primária é de origem neoplásica.

Essa tendência adquire uma conotação importante, principalmente quando o urologista se depara com homens que apresentam elevações intermediárias dos níveis séricos de PSA e exames digitais da próstata, freqüentemente não esclarecedores.

Os atuais programas de detecção precoce do CAP baseiam-se na associação do exame digital da próstata com os níveis séricos de PSA como métodos diagnósticos iniciais. Entretanto, dos casos indicados à biópsia prostática por alterações no exame digital da próstata ou elevações nos níveis séricos de PSA de forma isolada ou em conjunto, em somente 10%, 32% e 49%, respectivamente, o CAP é detectado. Esses valores demonstram que uma fração significativa de homens será submetida à biópsia prostática desnecessariamente (9).

No presente estudo, a probabilidade de detecção de CAP em pacientes com PSA entre 4,1 e 10 ng/ml foi de 30%, reforçando a baixa especificidade do nível sérico do PSA como método diagnóstico.

Com base nesses aspectos, técnicas para refinar a especificidade do PSA

têm sido desenvolvidas, entre as quais a velocidade da elevação do PSA, a densidade do PSA e a RLT.

Considerando-se este último método, pode-se observar, na presente série, que a especificidade encontrada com a RLT alcança cifras que atingem 74,5%, apresentando sensibilidade de 73,8%, valores preditivos positivos de 55,4% e negativos de 86,9%.

Além disso, dado de extrema importância e de significativa utilidade para a prática clínica é o fato de que a RLT determinou uma razão de chance de CAP de oito vezes quando foi igual ou inferior a 0,16 em relação àqueles que apresentaram valores de RLT superiores a 0,16 (*odds ratio*: 8,23, IC 95%; 3,61 – 18,76).

Observando-se os dados a partir de um outro ângulo, quando apenas níveis séricos de PSA entre 4,1 e 10 ng/ml foram considerados como indicação de biópsia de próstata, 70% dos homens não apresentaram neoplasia. Entretanto, caso fosse utilizado o ponto de corte de 0,16 para a RLT na indicação da biópsia prostática, 74,5% das biópsias negativas não seriam realizadas, embora, por outro lado, 26,2% dos pacientes com CAP ficassem sem este diagnóstico.

Além disso, 55,4% dos casos com RLT igual ou inferior a 0,16 teriam diagnóstico de CAP e 44,6% de HPB, e a probabilidade de diagnóstico de CAP mesmo com a RLT maior do que 0,16 seria de 13,1%.

Vários pontos de corte para a RLT foram defendidos na literatura, todos procurando aumentar a especificidade do PSA, sem causar uma diminuição significativa na sua sensibilidade (10-13).

Na nossa instituição, o ponto de corte da RLT que possui 95% de sen-

sibilidade e 26% de especificidade foi o de 0,26. As melhores taxas de sensibilidade e especificidade foram obtidas com um ponto de corte de RLT de 0,11, onde foram de 65% e 86,2%, respectivamente (14).

Em um estudo prospectivo multicêntrico, realizado em 7 centros de referência americanos, em que se utilizou 0,25 como ponto de corte para a RLT, foram detectados 98%, 94%, e 90% (média 95%) dos CAP em homens nos seus 50s, 60s e 70s anos, respectivamente. As especificidades correspondentes foram 11%, 19% e 34% (média 20%) (8).

Chen et al. citam que a RLT teria um valor diagnóstico de CAP apenas quando a mesma fosse inferior a 7%, e, por outro lado, de HPB quando fosse superior a 25%. Valores entre estes intervalos não teriam valor diagnóstico (13).

Os dados da presente série sugerem que o ponto de corte de 0,16 para a RLT pode ser utilizado como critério auxiliar para enfatizar indicação de biópsia prostática em homens com PSA entre 4,1 e 10 ng/ml, pelo fato de que este grupo apresenta risco maior de portar CAP. Entretanto, não deve ser utilizado para contra-indicar a biópsia prostática, pela possibilidade de falha diagnóstica e não detecção de casos de CAP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde (Brasil). Câncer de Próstata. Brasília. Disponível em: URL: <http://www.inca.gov.br/cancer/prostata>. 2003.
2. KIRBY RS, CHRISTMAS TJ, BRAWER MK. Prostate Cancer. 1. ed: Mosby; 1996.
3. HERING FL, SROUGI MS. Câncer da próstata. In: Hering FL, Srougi MS, Urologia: Diagnóstico e tratamento. 1. ed. São Paulo: Roca Ltda.; 1998. p. 363-8.
4. LABRIE F, DUPONT A, SUBURU R, CUSAN L, TREMBLAY M, GOMEZ JL, et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. J Urol 1992; 147 (3 Pt 2):846-51.
5. SCHRODER FH, KRANSE R, RIETBERGEN J, HOEDEMAEKE R, KIRKELS W. The European Randomized

- Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. Members of the ERSPC, Section Rotterdam. *Eur Urol* 1999; 35(5-6):539-43.
6. NADLER RB, HUMPHREY PA, SMITH DS, CATALONA WJ, RATLIFF TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 1):407-13.
 7. ARCANGELI CG, ORNSTEIN DK, KEETCH DW, ANDRIOLE GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):299-306.
 8. CATALONA WJ, PARTIN AW, SLAWIN KM, BRAWER MK, FLANIGAN RC, PATEL A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* 1998; 279(19): 1542-7.
 9. CATALONA WJ, RICHIE JP, AHMANN FR, HUDSON MA, SCARDINO PT, FLANIGAN RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151(5):1283-90.
 10. PRESTIGIACOMO AF, LILJA H, PETERSSON K, WOLFERT RL, STAMEY TA. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol* 1996;156(2 Pt 1):350-4.
 11. HIGASHIHARA E, NUTAHARA K, KOJIMA M, OKEGAWA T, MIURA I, MIYATA A, et al. Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. *J Urol* 1996; 156(6):1964-8.
 12. CHRISTENSSON A, BJORK T, NILSSON O, DAHLEN U, MATIKAINEN MT, COCKETT AT, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993; 150(1):100-5.
 13. CHEN Z, KOMATSU K, PRESTIGIACOMO A, STAMEY TA. Addition of purified prostate specific antigen to serum from female subjects: studies on the relative inhibition by alpha 2-macroglobulin and alpha 1-antichymotrypsin. *J Urol* 1996; 156(4):1357-63.
 14. RHODEN EL, RIEDNER CE, MAFESONI R, GOBBI D, TELÖKEN C, SOUTO CAV. Free to total prostatic specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *Brazilian Journal of Urology* 2001; 27(5):454-460.