

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIRURGIA

MESTRADO ACADÊMICO

**RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA:
CAPACIDADE PREDITIVA DA IDADE E DOS NÍVEIS
SÉRICOS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO
EM HOMENS COM IDADE ENTRE 45 E 65 ANOS EM
PROGRAMA DE DETECÇÃO PRECOCE**

CLAUDEMIR TRAPP
ORIENTADOR: PROF. DR. WALTER JOSÉ KOFF

PORTO ALEGRE – RS

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIRURGIA

MESTRADO ACADÊMICO

**RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA:
CAPACIDADE PREDITIVA DA IDADE E DOS NÍVEIS
SÉRICOS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO
EM HOMENS COM IDADE ENTRE 45 E 65 ANOS EM
PROGRAMA DE DETECÇÃO PRECOCE**

CLAUDEMIR TRAPP
ORIENTADOR: PROF. DR. WALTER JOSÉ KOFF

PORTO ALEGRE – RS

2010

T774r Trapp, Claudemir

Rastreamento do câncer de próstata: capacidade preditiva da idade e dos níveis séricos de antígeno prostático específico em homens com idade entre 45 e 65 anos em programa de detecção precoce / Claudemir Trapp; orient. Walter José Koff – 2010.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Neoplasias prostáticas; 2 Prevalência; 3. Meia-idade; 4. Detecção precoce de câncer; 5. Porto Alegre (RS); I. Koff, Walter José; II. Ferreira, Marcos Dias; III. Título.

NLM: WJ 762

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ivo e Eulélia, pelo amor inesgotável, pelo exemplo e educação.

À Cristiane Paim Pires minha namorada, incentivadora e amiga.

Aos meus queridos irmãos Flávio, Sônia, Gilso, Gilmar e Ronaldo por toda a torcida e amizade.

Aos meus sobrinhos Júnior, Guilherme, Natália, Artur, Matheus, Gabriela e Lucas.

Ao meu cunhado e amigo Lauro e minhas cunhadas Glauci, Miriam e Tanara

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Walter José Koff pela confiança e oportunidade de ingressar na vida acadêmica.

Aos residentes do serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que me receberam com carinho e me deram todo o suporte necessário para que o trabalho fosse realizado.

Ao serviço de Urologia do Hospital de Clínicas, todos os membros da equipe médica e funcionários pelo apoio e receptividade.

Ao serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelas análises das biópsias e aos funcionários do setor que sempre estiveram prontos a auxiliar.

Em especial aos ex-residentes Dr. Daniel Zylberstejn, Dr. Renan Desimon Cabral e Dr. Nelson Batezini responsáveis pela realização das biópsias.

À Sra. Norma da Silva, secretária do serviço de Urologia do HCPA, pela incansável boa vontade, educação, sensibilidade e gentileza.

Ao Dr. Marcos Dias Ferreira, co-orientador deste estudo, pelo incentivo e dedicação.

Ao Dr. Leonardo Voglino Winkelmann, ex-aluno da faculdade de Medicina da UFRGS, pela imensa ajuda na captação e registro dos pacientes e na elaboração do banco de dados.

A todos os pacientes que voluntariamente aceitaram participar do nosso estudo.

Ao Programa de Pós-Graduação de cirurgia da UFRGS, funcionários e professores do PPG.

ABREVIATURAS

AUA: American Urological Association

ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Câncer

FDA: Food and Drug Administration

GPPG: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPB: Hiperplasia Prostática Benigna

INCA: Instituto Nacional do Câncer

ng/ml: nanogramas/mililitros

PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial

PCPT: Prostate Cancer Preventional Trial

PSA: Prostate specific antigen (antígeno prostático específico)

PSA-D: Prostate specific antigen density (PSA densidade)

PSA-V: Prostate specific antigen velocity (PSA velocidade)

VPN: Valor Preditivo Negativo

VPP: Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	4
AGRADECIMENTOS	5
ABREVIATURAS	6
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. CÂNCER DE PRÓSTATA	10
2.1 Incidência	10
2.2 Mortalidade	11
3. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO	12
4. PROGRAMAS DE RASTREAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA	15
5. BIÓPSIA PROSTÁTICA	18
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
OBJETIVOS	22
ARTIGO EM INGLÊS	24
ARTIGO EM PORTUGUÊS	41
ANEXOS	59

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. INTRODUÇÃO

A introdução da dosagem do antígeno prostático específico (PSA) ocorrido na prática clínica ao final dos anos oitenta revolucionou o diagnóstico do câncer de próstata. O aumento do número de casos detectados desde então despertou o interesse da comunidade científica especializada e provocou uma avalanche de publicações que abordaram esta doença e buscaram ao longo das últimas duas décadas encontrar um valor de PSA total que pudesse ser considerado o ponto de corte ideal. Um valor de PSA a partir de onde a biópsia prostática fosse realizada de maneira mais precisa(1, 2).

Durante todo este período, surgiram valores de PSA acessórios, como o PSA densidade (PSAD), PSA velocidade (PSAV) e a relação entre as medidas de PSA livre e PSA total, na tentativa de magnificar o exame, melhorar sua sensibilidade e especificidade. Entretanto, estas medidas auxiliares apesar de trazerem mais confiança na indicação da biópsia e, em muitas situações, evitar que pacientes fossem submetidos a exames complementares desnecessariamente, não foram totalmente eficientes para a solução do problema. (3, 4)

A diminuição do limiar de PSA total proposta por vários autores para valores abaixo de 4,0 ng/ml, ou valores entre 2,5 e 4,0 ng /ml sugerido por outros grupos, ao mesmo tempo em que aumentou o número de homens biopsiados e elevou o número daqueles com o diagnóstico de câncer, fez surgir uma nova discussão: homens com diagnóstico de doença indolente, clinicamente sem gravidade e que talvez não fossem ter manifestações do câncer no decorrer de suas vidas. A partir desse novo grupo de pacientes, foi criado o conceito de vigilância ativa, onde aqueles com diagnóstico de câncer de próstata latente eram vigiados, não submetidos a qualquer terapia na expectativa de que tais tumores permanecessem inertes (5-7).

2. CÂNCER DE PRÓSTATA

2.1 Incidência

O câncer de próstata é uma doença que vem despertando o interesse em todo o mundo devido ao expressivo aumento da incidência e prevalência nas últimas duas décadas. A incidência da neoplasia varia de acordo com a região analisada, tendo uma taxa de incidência aproximadamente seis vezes maior em países desenvolvidos como EUA, Canadá e países escandinavos quando comparados com aqueles em desenvolvimento. Os países asiáticos, como China e Japão, possuem as menores taxas de incidência mundial. Atribui-se a responsabilidade deste aumento da incidência global do câncer de próstata à introdução do antígeno prostático específico (PSA) como ferramenta diagnóstica (9-11).

Atualmente o câncer de próstata é o 6º tipo de câncer mais comum no mundo e o mais prevalente entre os homens (12, 13). Em 2007, 1 em cada 6 homens nos EUA receberam o diagnóstico de câncer de próstata e 1 em cada 34 morreram da doença. A idade média do diagnóstico foi 68 anos (14, 15). Jemal e colaboradores estimaram que o risco ao longo da vida de um homem desenvolver câncer de próstata seria em torno de 17% nos brancos e 20% nos homens de raça negra (12, 16, 17).

No Brasil, os números da doença são também bastante expressivos, o que tem levado as autoridades a criarem políticas de saúde pública específicas para os homens. A neoplasia de próstata é a segunda em incidência no país, atrás apenas do câncer de pele não melanocítico. A estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) e do Ministério da Saúde do Brasil para o surgimento de novos casos de câncer para o biênio 2010-2011 é de 489.270. Destes, a estimativa apenas para os homens é de 236.240 novos casos. Entre estes, 52.000 serão tumores prostáticos (10). Os valores

estimados correspondem ao surgimento de 54 novos casos de câncer de próstata em cada 100.000 habitantes(10).

A distribuição da neoplasia de próstata também apresenta uma variação conforme a região brasileira estudada. Na região Centro-Oeste o câncer de próstata será o mais incidente no ano de 2010, com taxas de incidência de 48/100.000 habitantes. Nas demais regiões, os tumores de pele não melanocíticos, serão os mais frequentes, ficando o câncer de próstata a seguir. Na região Sul a estimativa é de 69 novos casos/100.000, Sudeste 63/100.000, Nordeste 44/100.000 e na região Norte, 24/100.000 (9, 10).

2.2 Mortalidade

A mortalidade no câncer de próstata apresenta uma magnitude menor do que a incidência. No entanto também tem um perfil crescente. A sobrevida média mundial em 5 anos está em torno de 58%, sendo maior nos países ricos, aonde chega a 76%, caindo esta média para 45% nos países em desenvolvimento(10).

Walsh e colaboradores relataram que a mortalidade por câncer de próstata diminuiu 4% ao ano entre 1999 e 2003 e atribuiu estes números a detecção precoce da doença e a melhoria do tratamento local e possivelmente sistêmico(15). Por outro lado, a estatística brasileira do INCA classifica o câncer de próstata como a quarta causa de mortes por neoplasia, o que corresponde a 6% do total das mortes por neoplasias no país. Na página do Ministério da Saúde do Brasil (www.portal.saude.gov.br) a informação é que a mortalidade pelo câncer de próstata teve um crescimento de 95,48% entre os anos de 1979 e 2004, o que mostra a importância da abordagem desta doença para os programas da saúde pública do Brasil(9, 10).

3. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

O antígeno prostático específico é uma glicoproteína que age como uma serina protease. É basicamente produzido pelo epitélio luminal prostático e pela camada de revestimento epitelial das glândulas para-uretrais. O antígeno tem a função de liquefazer o sêmen. Embora encontrado em altas concentrações no fluido seminal (aproximadamente 1 milhão ng/ml), o mecanismo pelo qual atinge a corrente sanguínea ainda não é bem conhecido. Presume-se que a elevação dos níveis de PSA ocorra devido a uma ruptura na arquitetura da célula da glândula prostática, com a perda da barreira da membrana basal e, conseqüentemente, a entrada de PSA dentro da corrente sanguínea (12, 17, 18).

O PSA também tem expressões extra-prostáticas, como em pequenas concentrações teciduais de tumores de mama, tecido mamário normal, endométrio, leite materno, plasma feminino, além de ter sido detectado em câncer adrenal e renal. No entanto, do ponto de vista clínico, o PSA é considerado órgão específico. No homem normalmente é encontrado em pequenas concentrações no soro, circulando nas formas complexa (ligadas a proteínas) ou na forma livre (4, 12, 18, 19).

O PSA foi inicialmente identificado no tecido prostático humano em 1970. Em 1979, Wang e colaboradores mostraram que a proteína prostática poderia ser medida no sangue. Mas foi Stamey que relatou, ao final dos anos 80, que o PSA difundia-se na corrente sanguínea numa quantidade 10 vezes maior por grama de tecido de câncer prostático quando comparado com tecido prostático benigno. A utilização clínica inicial do PSA foi como um marcador de recorrência do câncer da próstata. Somente a partir de 1986, o FDA aprovou o uso da medida do PSA como teste de rastreamento (2, 18, 20).

Existem duas diferentes formas moleculares de PSA circulante. Aquela ligada a proteínas, sendo a maior quantidade ligada à alfa 1-antiquimiotripsina e uma menor parte

carreada pela alfa2-macroglobulina. Ainda é possível medir a parte livre do PSA, aquela fração da proteína que circula sem ligação a outras proteínas. Acredita-se que tanto a parte livre como aquela ligada a alfa 1-antiquimiotripsina sejam enzimaticamente inativas(17).

Uma limitação do uso clínico do PSA como marcador tumoral do câncer de próstata é a de apresentar valores que muitas vezes não os diferenciem daqueles pacientes com hiperplasia glandular prostática (HBP). A interpretação dos valores em algumas situações é difícil devido à variabilidade na quantidade de tecido de hiperplasia presente na glândula e na relação epitélio/estroma no peso da HBP. Em função desta dificuldade, foram criadas medidas acessórias à medida do PSA total, com o objetivo de tornar mais eficaz o exame. O PSA livre circulante, mencionado anteriormente, aprovado em 1998 pelo FDA, tem sido um importante auxiliar nesta diferenciação. A razão entre a fração livre e o PSA total, sugere, quando menor do que 10%, fortemente a presença de neoplasia (3, 21, 22).

A densidade do PSA leva em consideração o volume glandular, sendo também útil na diferenciação entre câncer e hiperplasia. A dificuldade de se obter tal medida acontece pela necessidade de utilizar a ultrassonografia trans-retal. O valor é obtido simplesmente dividindo-se o PSA total pelo volume da próstata. Valores maiores de PSAD estão mais relacionados ao câncer de próstata. A velocidade do PSA (PSAV) inicialmente descrita por Carter e colaboradores é uma medida bastante popular entre urologistas e atualmente o limite aceito é de 0,4 ng /ml por ano particularmente nos homens mais jovens(18).

O nível de PSA plasmático pode ter sua medida alterada por alguns fatores. Na presença de uma medida de PSA total suspeita, a identificação de tais fatores é de grande importância, pois poderemos estar diante de uma elevação que deva ser

reavaliada antes de submeter o paciente a exames complementares. Inicialmente os níveis de PSA são alterados pelos hormônios masculinos. O antígeno prostático torna-se detectável no sangue durante a puberdade. A administração exógena de hormônios também deve alterar o nível de PSA. Entre os fármacos, a Finasterida altera o a medida do PSA total após 6 meses de uso em até 50%. Entretanto a quantidade de PSA livre e a densidade do PSA não são alteradas pelo uso deste medicamento. Os homens acima dos 50 anos de idade têm sua medida de PSA alterada pela ejaculação. As infecções do trato gênito-urinário, como as prostatites, a retenção de urina e as manipulações do trato urinário como exames endoscópicos e biópsias prostáticas, também devem elevar a medida do PSA(12, 23, 24).

4. PROGRAMAS DE RASTREAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA

O diagnóstico do câncer e próstata antes da introdução PSA na prática médica era basicamente feito de duas maneiras: através de biópsia prostática realizada quando havia suspeita ao toque retal ou após ressecção endoscópica para tratamento de doença benigna da próstata, onde a suspeita de neoplasia era improvável (18, 19, 25, 26).

O uso rotineiro do PSA teve um profundo efeito no manejo desta doença, pois proporcionou a chance de diagnósticos mais precoces. Em 1982, aproximadamente 35% dos homens apresentavam doença metastática ao diagnóstico. Hoje, menos de 5% dos homens apresentam metástases no momento do diagnóstico(27). Ou seja, a introdução do PSA provocou, ao longo de aproximadamente vinte anos, uma migração no estágio do tumor de próstata, permitindo que muitos casos sejam detectados como T1c, tumores de pequeno volume, restritos à glândula e com graus de diferenciação menos agressivos (28-31).

No entanto, houve um crescimento exacerbado do diagnóstico do câncer da próstata ao final da década de noventa, que foi normalizado na década seguinte com a regularização da curva de incidência da doença. O diagnóstico de casos historicamente reprimidos, caracterizado como viés de diagnóstico ou *lead time bias*, explicam teoricamente este comportamento epidemiológico do câncer prostático(32).

Desde 1990, os programas de detecção precoce ou de rastreamento da doença, consideram o ponto de corte de PSA como preditivo da presença de câncer de próstata o valor acima de 4,0 ng /ml. Entretanto muitos autores vêm procurando novos parâmetros a fim de detectar o câncer em fases mais iniciais e oferecer a população atingida um tratamento curativo. Vários trabalhos publicados propuseram níveis de PSA

inferiores a 4,0 ng /ml. Outros autores consideraram valores acima de 2,5 ng /ml como preditivos de câncer. Alguns pesquisadores rastrearam o câncer de próstata entre os pacientes mais jovens (30, 32, 33).

O objetivo destas estratégias de rastreamento mais rigorosas, que buscam tumores confinados à próstata, potencialmente curáveis, realmente tem sido obtido. Há níveis de evidência suficientes mostrando estadiamento e grau de diferenciação histológico mais favorável quando biopsia-se casos com PSA inferiores a 4,0 ng/ml (25). Porém, tem sido cada vez mais discutido se tal estratégia não aumentará o número de biópsias desnecessárias, ou seja, submeter pacientes com doença benigna à biópsia (14, 34, 35). E mais, se os casos de câncer diagnosticados, são clinicamente importantes, e, se os tratamentos propostos para estas lesões não comprometerão a qualidade de vida dos pacientes (5, 36).

Dois grandes estudos multicêntricos realizados na Europa e Estados Unidos, denominados, respectivamente, *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* e *US-based Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PCLO)* avaliaram randomicamente o impacto do rastreamento do câncer de próstata com dosagem de PSA e toque retal sobre a mortalidade e publicaram em 2009 resultados finais de suas pesquisas. Estes estudos, inéditos na pesquisa do câncer prostático da maneira como foram delineados, tiveram sofisticada randomização, de modo que as conclusões devem ser valorizadas. Após nove anos de seguimento, o ERSPC mostrou que a população submetida a exames de rastreamento teve 20% de mortalidade a menos que o grupo controle. O estudo americano (PCLO) por sua vez mostrou que o rastreamento não apresentou impacto sobre a mortalidade da população quando comparada à população controle. As conclusões quanto à mortalidade são divergentes entre os estudos, porém ambos concordam que um grande número de

homens, superando as expectativas, foi diagnosticado e tratado para câncer de próstata durante a realização da pesquisa (14, 34, 35). Os estudos enfatizam ainda a necessidade de futuras avaliações que relacionem rastreamento do câncer de próstata, tratamento e qualidade de vida, uma vez que os resultados não mostraram os benefícios esperados na população rastreada e aumento no nível de ansiedade daqueles que tiveram o diagnóstico de doenças latentes, clinicamente sem importância e acabaram sendo tratados cirurgicamente (34, 35, 37)

A associação do exame de toque retal ao PSA foi rotineiramente feita em nossa amostra. Vários trabalhos na literatura trazem que esta seria a melhor maneira de reduzir o número de falsos positivos, ou seja, diminuir o número de pacientes encaminhados para a biópsia levando-se em consideração apenas a medida de PSA como parâmetro. Woolf e colaboradores mostraram que a inclusão do toque retal elevou o valor preditivo do exame, em sua série, de 32 para 49% (38). As orientações do *American Urological Association* (AUA) de 2009 também recomendam a utilização do exame digital da próstata associados à medida de PSA(37). No entanto algumas publicações não estimulem o exame digital da próstata como sendo importante em nível de rastreamento e algumas vezes funcionando até para afugentar homens interessados no exame da próstata (39, 40).

5. BIÓPSIA PROSTÁTICA

Ate o final da década de 80, antes mesmo do advento do uso o PSA como exame clínico rotineiro, quando havia suspeita de doença maligna prostática, os pacientes eram então submetidos à biopsia trans-retal da glândula às cegas, sem quaisquer exames de imagem para orientação da coleta de material. A manobra digital guiava o examinador para precisar a retirada de fragmentos. Além da menor acurácia deste tipo de biópsia, os índices de morbidade eram consideráveis (25, 41).

A biópsia da próstata guiada pela ultrassonografia é considerado o exame padrão ouro para o diagnóstico de neoplasia prostática. A ultrassonografia trans-retal, introduzida ao final da década de 60 na pratica clinica urológica por Takahashi e Ouchi(42), foi sendo gradualmente adaptada. Primeiramente, Holm e Gammelgard(43) descreveram a biópsia tras-perineal guiada pela ultrassonografia. No entanto, o desconforto causado por este tipo de biopsia trans-cutânea, fez com que outros autores buscassem alternativas. Hodge e colaboradores em 1989 iniciaram então com a realização da biopsia trans-retal da próstata guiada pelo ultrassom (8, 44).

Ao longo dos anos, acompanhando a evolução tecnológica e seguindo a necessidade de aprimoramentos diagnósticos, a biópsia prostática trans-retal guiada pela ultrassonografia vem sofrendo algumas modificações técnicas. Desde a descrição de Hodge, onde a biópsia era realizada através de 6 fragmentos ao total, retirados à direita e à esquerda da linha sagital média, diversos outros autores buscaram aperfeiçoamentos técnicos, como aumento do número de fragmentos(45), melhora da analgesia ou da anestesia local(46) e cuidados com a profilaxia antimicrobiana (47-49). A evolução da biópsia prostática aliada a medida do antígeno prostático específico são em conjunto, diretamente responsáveis pelo crescente número de casos de câncer diagnosticados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andriole GL, Catalona WJ. Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University experience. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):647-51.
2. Wang M. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
3. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56(2):255-60.
4. Catalona WJ, Loeb S. The PSA era is not over for prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48(4):541-5.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama* 1997;277(18):1452-5.
6. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2002;60(3):469-73; discussion 473-4.
7. Zhu H, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Biopsy of men with PSA level of 2.6 to 4.0 ng/mL associated with favorable pathologic features and PSA progression rate: a preliminary analysis. *Urology* 2005;66(3):547-51.
8. Hodge K. Random systematic versus directed ultrasound guided transectal core biopsies of the prostate. *Journal of Urology* 1989;142:71-75.
9. BRASIL MdSd. Ministerio da saude do Brasil: situacao do cancer no Brasil. In; 2008.
10. (INCA) INdC. Cancer de prostata. In; 2009.
11. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15(1):3866-71.
12. Carter HB. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh Urology*. 9 ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 2912-2931.
13. Health- NCI-USNIo. Prostate cancer. In; 2010.
14. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Margreiter M, Taneja SS, Lepor H, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev Urol* 2009;11(3):127-33.
15. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Clinical practice. Localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2696-705.
16. Jemal A, Ward E, Wu X, Martin HJ, McLaughlin CC, Thun MJ. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):590-5.
17. Polascik TJ, Manyak MJ, Haseman MK, Gurganus RT, Rogers B, Maguire RT, et al. Comparison of clinical staging algorithms and 111indium-capromab pentetide immunoscintigraphy in the prediction of lymph node involvement in high risk prostate carcinoma patients. *Cancer* 1999;85(7):1586-92.
18. Loeb S, Catalona WJ. What to do with an abnormal PSA test. *Oncologist* 2008;13(3):299-305.
19. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000;163(2):503-10.

20. Stamey T. PSA as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916.
21. Ferreira MD, Koff WJ. Assessment of serum level of prostate-specific antigen adjusted for the transition zone volume in early detection of prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2005;31(2):137-45; discussion 146.
22. Eastham JA, Scardino PT. Early diagnosis and treatment of prostate cancer. *Dis Mon* 2001;47(9):421-59.
23. Carvalhal GF. Diagnostico do cancer de prostata em pacientes com dosagem serica de antgeno prostatico especifico(PSA) entre 4,1 e 10 ng/ml.Estudo prospectivo e 115 pacientes. Sao Paulo: Universidade Federal de Sao Paulo; 1997.
24. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;344(18):1373-7.
25. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46.
26. Barry MJ. Screening for prostate cancer among men 75 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;359(24):2515-6.
27. Walsh PC. Patrick Walsh`guide to surviving prostate cancer. 2nd edition ed. New York: Warner Wellness; 2007.
28. Terris M. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided sysematic biopsies. *J.Urol* 1992;148:829.
29. Welch HG, Fisher ES, Gottlieb DJ, Barry MJ. Detection of prostate cancer via biopsy in the Medicare-SEER population during the PSA era. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(18):1395-400.
30. Datta MW, Dhir R, Dobbin K, Bosland MC, Melamed J, Becich MJ, et al. Prostate cancer in patients with screening serum prostate specific antigen values less than 4.0 ng/dl: results from the cooperative prostate cancer tissue resource. *J Urol* 2005;173(5):1546-51.
31. Beduschi MC, Oesterling JE. Enhancing PSA performance in the diagnosis of prostate cancer. *Can J Urol* 1997;4(2 Suppl 1):6-17.
32. Petteffi L. Incidencia de cancer de prostata na cidade de Porto Alegre:analse do perfil clinico e epdmilogico em individuos e um programa de rastreamento voluntario. Porto Alegre: UFGRS; 2007.
33. Dini LI, Koff WJ. [Profile of prostate cancer at the general hospital of Porto Alegre]. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52(1):28-31.
34. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-9.
35. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8.
36. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamkar VA, Fritsche HH, Jr. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165(3):757-60.
37. Greene K. Postate specific antigen best practice statement 2009 update. *Journal of Urology* 2009;182:2232-241.
38. Woolf S. Screening for prostate cancer with Prostate-specific antigen- An Examination of the evidence. *N Engl J Med* 1995;332(21):1401-1405.

39. Nagler HM, Gerber EW, Homel P, Wagner JR, Norton J, Lebovitch S, et al. Digital rectal examination is barrier to population-based prostate cancer screening. *Urology* 2005;65(6):1137-40.
40. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45(1):70-4.
41. Ruebush T. A double-blind stud of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients having transrectal needle biopsy of the prostate. *Journal of Urology* 1979;122:492-494.
42. Diaz Perez G. Dolor durante biopsia de prostata guiada por ultrasonografia tranrectal:comparacion del uso de xilocaina gel como anestesic local. *Actas Urologicas Espanholas* 2009;33(2):134-137.
43. Holm H. Ultassonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *J.Urol* 1981;125(3):385-387.
44. Ramey J. Ultrasonography and Biopsy of the prostate. In: Wein A, editor. *Campbell-Walsh Urology*. New York: Sauders; 2007. p. 2883-2895.
45. Chiang I. Comparison of 6 and 12-core prostate biopsy in Taiwanese men: impact of total prostate-specific antigen density and rostate volume on prostate cancer detection. *Urol Int* 2009;82(3):270-5.
46. Nash P. Transrectal ultrasound Guided Prostatic nerve blockade Eases Sytematic Nedle Biopsy of the prostate. *J.Urol* 1996;155(2):607-609.
47. Grunberger I. The incidence of flouroquolone resistant nfections after prostate biopsy. *J.Urol* 2008;179:952-955.
48. Tobias-Machado M. Anibiotic prophilaxis in prostate biopsy. *Int Braz J Urol* 2003;2003(29):526-532.
49. Velez D. Antibiotic prophilaxis in transrectal prostate biopsy. *Actas Urologicas Espanholas* 2009;33(8):853-859.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo principal: determinar a frequência específica do câncer de próstata por determinada faixa etária e por determinada faixa de PSA, em homens com idade entre 45 e 65 anos.

Objetivos específicos:

- a) identificar quais os parâmetros, estratificado por faixa etária, são mais preditivos de câncer de próstata;
- b) avaliar as medidas de desempenhos destes parâmetros;
- c) definir a prevalência da doença na população estudada;
- d) discriminar quais os grupos de risco para câncer de próstata na faixa etária de 45 a 65 anos.

ARTIGO EM INGLÊS

**PROSTATE CANCER SCREENING: PREDICTIVE
CAPACITY OF AGE AND SERUM PROSTATE SPECIFIC
ANTIGEN LEVELS IN MEN BETWEEN 45 AND 65
YEARS OLD IN AN EARLY DETECTION PROGRAM**

CLAUDEMIR TRAPP
WALTER JOSÉ KOFF

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ABSTRACT

Objective: to determine the prevalence of prostate cancer in a sample of patients in a specific age group who participated in the screening campaign organized by Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Patients and methods: In 2007, 309 individuals accepted to participate in a study during a prostate cancer screening campaign. All the men were interviewed and had their blood collected for the PSA measuring. In the initial sample 271 patients between 45 and 65 years old met the eligibility criteria and were invited to undergo a prostate biopsy regardless of their PSA value.

Results: A biopsy was scheduled for 271 patients), and 170 (73%) actually went through with it. Among the 170 patients, 72% had PSA values under 2.5 ng/dl; prostate cancer was diagnosed in 18 (10.6)%. No individuals under 50 years old had evidence of cancer. Most patients diagnosed with cancer were between 55 and 65 years old (94%). Among the men with a diagnosis of prostate cancer, 16.7% had PSA below 2.5 ng/dl.

Conclusion: PSA and age were predictive factors for prostate cancer among the 170 men who underwent the evaluation in our campaign. There was an increase in the number of neoplasias among the oldest and among those with higher PSA. However, the study called attention to the number of patients with cancer who had PSA values lower than those considered suspicious .

Key words: prostate cancer; age; prostate specific antigen

INTRODUCTION

Since it was introduced in medical practice, in the medical practice, at the end of the 1980s, the use of serum PSA as a tumor marker caused a great change in prostate cancer detection. The number of men diagnosed with cancer greatly increased in the in the last two decades and the stage of the disease at the time of diagnosis is less advanced, with a higher prevalence of tumors confined within the gland.

Initially proposed by Catalona et al in 1991, the PSA cutoff as a prediction for prostate cancer was 4.0 ng/ml (3, 4). However, approximately 30% of the patients with prostate cancer and PSA levels between 4.0 and 10.0 ng/ml evidenced the disease beyond the prostate limits (5, 6). Based on such statistics, in 1997 the same group suggested that this cutoff point should be lowered, and a PSA value over 2.5 ng/ml began to be considered suspicious for the presence of neoplasia. This change in parameter not only increased the number of men who underwent prostate biopsy, but also provided a new migration in the initial staging. More tumors were clinically staged as T1c (7).

The main objective of the prostate cancer early detection programs is to specifically diagnose tumors in clinically significant disease, at stages when it is still possible to submit the patient to curative treatment (6). Two large multicentric research studies done in the USA and Europe, the PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) and the ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) published their final results in 2009, and disagreed about the impact of these programs on the patient mortality rate)

There have been frequent discussions about the lack of a PSA value that will allow acceptable concomitant levels of sensitivity and specificity, and the risk of

aggressive tumors in patients with low PSA values is not fully known. The idea of a biopsy also in patients with low prostate antigen would certainly decrease the chance of underdiagnosis but it would increase the number patients undergoing unnecessary biopsies as well as detection of clinically insignificant indolent tumors) (4, 11).

There is a significant association between prostate cancer and age, with the estimated risk growing more than 1,000 times as men progress from their forties to their seventies. Moreover, many young patients have been diagnosed with PSA values below those considered predictive for cancer. This has led to many questions concerning the total PSA levels that we should consider suspicious in younger patients (12).

This scenario led us to perform research on the prevalence of prostate cancer in all patients who participated in the early detection campaign, and evaluate the predictive capacity of serum PSA levels and age over a diagnosis of prostate neoplasia.

PATIENTS AND METHODS

In October 2007, 309 patients were seen during the “Prostate Fortnight”, a traditional campaign for early detection of prostate cancer held by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 2000. The press, including local radios and newspapers, were also involved in spreading the campaign. Volunteers between 45 and 65 years old accepted the invitation, fulfilled the eligibility criteria, and signed the informed consent statement. They were then included in the **in the survey** and referred for complete evaluation. On the first day the patients were interviewed, submitted to a physical exam, and had their serum PSA measured. The interview involved personal and demographic data, previous medical history, family medical history, and current prostate symptoms.

On this day each man included in the study was scheduled for a transrectal ultrasound (in order to undergo the prostate biopsy. Nine out of 271 patients who had accepted to participate in the program did not agree to have their blood drawn to measure PSA. Ninety-eight patients who scheduled the biopsy did not turn up, 2 others were unable to undergo the exam, and a third one had not gotten over a urinary infection with fever by the day of the exam. Thus, 37% of total number of patients did not undergo the biopsy. The final number of individuals who underwent the entire evaluation was 170.

The patients had their PSA measured before proceeding with the digital rectal exam. The prostate antigen was measured through the IMMULITE-DPC® (CA/USA) according to the HCPA routine. The lower limit of detection is 0.03. The transrectal ultrasound used was Acoustic Imaging (A DORNIER CO), model AI5200S Envision, with 2 probes (BIPLANAR). After local anesthesia of the pudendal nerves and periprostate area with 0.5% bupivacaine 12 prostate fragments were taken using needle number 16 adjusted in a biopsy automatic pistol Pro-Mag 2.2®. The biopsies were taken at intervals from the middle parasagittal zones, 3 to the right and 3 to the left of the midline. Two were from the transition zone, to the left, and two to the right of the transition zone. The last two fragments were from the more peripheral regions, laterally, to the right and left (left and right anterior horn). In some cases where the area was suspicious, additional biopsies were undertaken.

The HCPA postgraduate and research group (GPPG/HCPA), through its scientific commission, and its health ethics and research commission approved the research project in April 2007, also considering the statement signed by the patients).

RESULTS

The distribution of the total PSA levels showed that 72% of the patients had values below 2.5 ng/ml. This corresponds to 123 patients. Twenty-two men had PSA between 2.6 and 4.0 ng/ml, corresponding to 13% of the sample, and 15% had PSA levels over 4.0 ng/ml.

Table 1: Frequency of total PSA values in 170 men.

	<i>Frequency</i>	<i>Percentage</i>	<i>% cumulative</i>
< 2.5 ng/ml	123	72%	72%
2.6 – 4.0 ng/ml	22	13%	85%
> 4.0 ng/ml	25	15%	100%

Prostate adenocarcinoma was found in 18 out of 170 patients. This means that 10.6% of the men who underwent a biopsy had prostate cancer. The distribution of the frequency of cancer (ou The cancer frequency distribution of the different levels of PSA can be seen in table 2. Among the 18 patients with a positive diagnosis for prostate cancer, 3 (16.7%) had a total PSA below 2.5 ng/ml (IC 95%, 4.4%, 39%). Using the χ^2 tendency test, we observed an increased incidence of adenocarcinoma with an increased (ou with a higher) PSA value and statistical significance ($p < 0, 001$).

Table 2: Distribution of Prostate cancer in different levels of PSA.

	<i>Prostate Cancer</i>	<i>No cancer</i>	<i>TOTAL</i>
PSA < 2.5	3 (2.5%)	120 (97.5%)	123
PSA 2.6-4.0	5 (22.7%)	17 (77.3%)	22
PSA > 4.0	10 (40%)	15 (60%)	25
TOTAL	18 (10.6 %)	152 (89.4 %)	170 (100%)

When we analyzed the prevalence of prostate cancer in the different age groups we also observed a tendency to an increased number of cases in older patients. We distributed the men in 3 different levels and ages. In the first level were the patients under 50 years. Men between 50 and 55 years were in a second age group, and in the last, those who were over 55 to 65 years old. Among the 170 patients in this study, 20 were under 50 years old, and in this group we did not **record** any case of cancer. Between 50 and 55 years old there were 46 men, 1 (2.2%) of them with a positive biopsy. Over 55 years old we counted 104 people - 17 (16.3%) had prostate adenocarcinoma. The χ^2 test used again was statistically significant ($p < 0.005$), i.e., there was a substantial increase in prostate cancer cases as men aged, especially over the age of 55, with statistical significance.

Table 3: Frequency of Prostate cancer in different age groups.

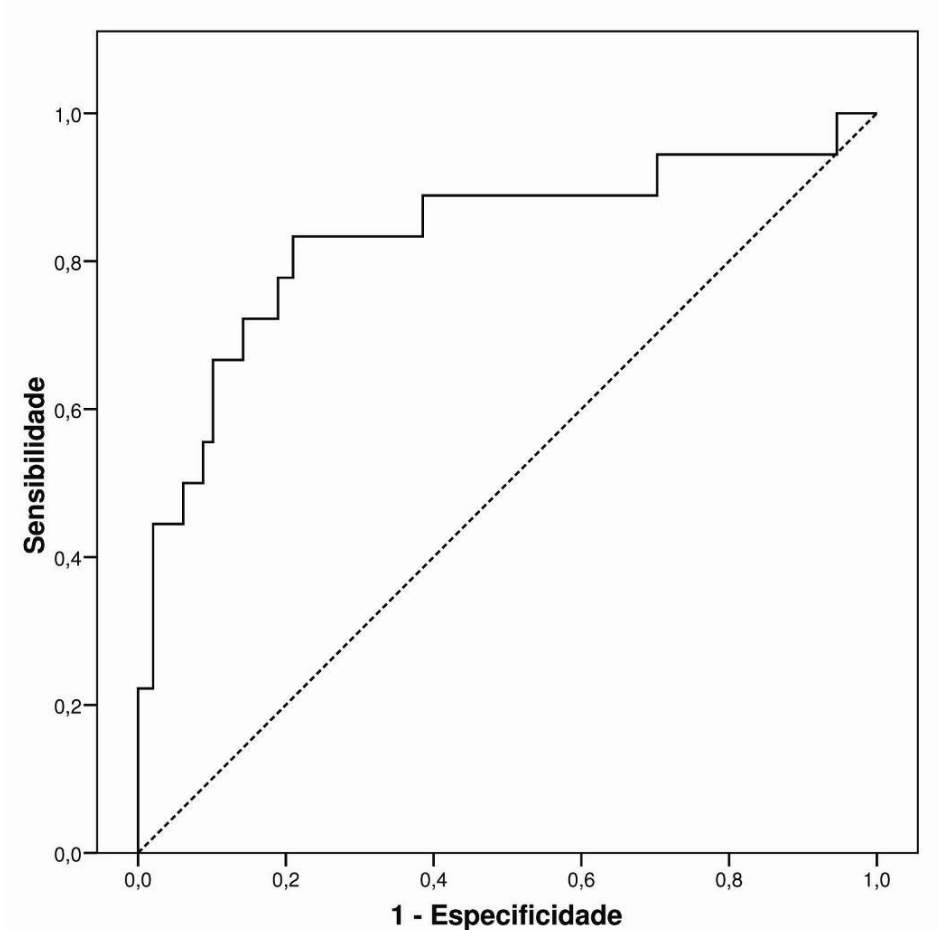
	<i>Adenocarcinoma</i>	<i>No cancer</i>	<i>Total</i>
< 50 years old	-	20 (100%)	20 (100%)
50- 55 years old	1 (2.2%)	45 (97.8 %)	46 (100%)
Over 56 to 65	17 (16.3%)	87 (83,7%)	104 (100%)
TOTAL	18 (10.6%)	152 (89.4 %)	170 (100%)

Regarding the digital rectal exam the patients were divided into two categories: suspicious, when the examiner suspected they had cancer during the digital rectal exam ; non-suspicious: patients who presented normal gland features or only signs of prostatic hyperplasia during the exam. Among the 170 patients that were examined and later submitted to a prostate biopsy, 14 (8%) had a prostate exam classified as suspicious, whereas 156 (92%) did not show any signs of cancer in the exam. Among the 14 suspicious ones, the presence of adenocarcinoma was confirmed by biopsy in 4 (28.6%). Ten patients considered to be suspicious (71.4%) did not have a positive biopsy. On the other hand, among the 156 men who were classified as non-suspicious, 14 (9%) had prostate adenocarcinoma, whereas 91% had a negative biopsy for cancer. Performing Fisher's exact test we obtained $p= 0.048$.

The sensitivity calculated for the rectal exam was 22%; the specificity, 93%; the positive predictive value (PPV) 28.6%, and the negative predictive value (NPV), 90.8%. The ROC curve was performed to calculate a PSA cutoff with the best sensitivity versus specificity relation for the sample studied. The area under curve was 0.83 ($p<0,001$)(IC 95% 0.71 a 0.95).

The PSA cutoff with the smallest relation was 2.6, with 0.83 sensitivity and 0.79 specificity. Graph 1 shows the curve that was originated by this sample.

Chart 1: ROC curve.



DISCUSSION

Prostate cancer is diagnosed in more than 80% of the patients (13, 14) over 65 years old. However, using PSA as a screening tool in younger men, the incidence of cancer in this less advanced age group has clearly increased.

The percentage of prostate cancer among men under 50 years of age is between 3% and 4% of the total number of prostate tumors (13). Much of the research published on prostate cancer refers to tumors in patients under 50 years old. Some studies from the 1960s and 1970s showed that the incidence of prostate cancer in the population under 50 years old was between 0.8 and 1.1% (15). Recently, in North Korea, Yang et al. researched the prevalence of prostate cancer among men under 40 years old. All adult men were offered the opportunity to measure the PSA. As a result of this measure, biopsy was recommended for men with an elevated PSA. The incidence of prostate cancer in this study was 1.3%. In a similar article Ruska and Partin also studied 87 men in an age group below 40 years old, with an average age of 36 years. In this study the main recommendation for prostate biopsy was due to an altered rectal exam. Among the 87 patients, 23 (26%) had a positive biopsy for prostate adenocarcinoma. Lane et al. made a study using a cohort to analyze 1,299 men between 45 and 49 years old. In men with a PSA over 1.5 ng/ml, a biopsy was performed, and 2.3% of tumors were found. Moreover, it was observed that 1 out of 2 men within this age group and with positive biopsy had a clinically important disease.

In our sample we decided to select and submit to biopsy patients up to the age of 65 years. Our results partly corroborate the specialized literature as we show that prostate cancer is not frequent among younger men. In our sample of 170 patients we did not find prostate cancer in any men under 50 years old. Among the 18 patients with prostate cancer, 17 were between 55 and 65 years old, corresponding to 94%. There was a significant statistical increase as the patients aged. In other words, age was confirmed as a predictive value for the development of prostate cancer.

The final analyses of the European and North American multicentric studies, ERSPC and PLCO, in 2009 concluded that the screening programs increased the number of

diagnoses of prostate cancer. Both studies call attention to the possible diagnosis of indolent disease (overdiagnosis) as well as the possibility of excessive treatment in cases of clinically nonsignificant diseases (overtreatment). However, they diverged about mortality. The American study – PLCO – did not find any significant difference in the mortality after 10 years of follow-up among the men in the screening and control group. Concerning the European study (ERSPC), exclusively including men between 55 and 69 years old, a 20% reduction was found in the mortality rates in the sample that was followed up in the screening group. For men in the lower age groups, or even the men over 70 years old, the ERSPC was not conclusive regarding the benefits of follow-up (8, 10)

Many studies have shown the presence of clinically important tumors even in patients with low PSA values (9, 17). Loeb and coworkers analyzed patients from screening programs who were submitted to radical prostatectomy, and described 93% of clinically important wounds based on anatomopathological criteria described by Epstein (18). LUCIA et al. examined 2 subgroups of patients from the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) with PSA between 0 and 1.0, and between 1.1 and 2.5 ng/ml, and in the men with prostate cancer in these 2 groups, there were 51.7% and 33.7% Epstein criteria for clinically important disease (19). Similar information concerning the clinical importance of the tumors with low PSA was found in a review of pathological features of the ERSPC. In the review, among 15 patients with PSA below 2.99 ng/dl, 11 (73%) showed features of significant disease (9, 19). Pelzer et al. in a recent study evaluating the possibilities of overdiagnosis of prostate cancer concluded that the reports on the diagnosis of clinically nonsignificant disease are exaggerated, and that underdiagnosis is still more frequent at PSA levels between 4 and 10 ng/ml (11). In our sample, 3 patients with a PSA under 2.5 had prostate cancer. All of them were

submitted to radical prostatectomy, and also had tumors that were bigger than 0.2 cm³. The Gleason score of 2 of them was 6 (3+3), and for the third patient it was 7 (3+4). That means all the men with PSA values under 2.5 had clinically important disease.

Despite the controversies over the PSA as a screening exam, it is still the most important isolated predictive factor to identify men at a higher risk for prostate cancer. Family history, altered digital rectal exam, and African ethnic features are less important than the tumor marker as a risk factor (20). The limitation of PSA use, on the other hand, lies in the imbalance between sensitivity and specificity, i.e., to find a PSA value that increases the sensitivity of the exam without exposing the patient to an unnecessary biopsy (7, 20, 21).

Among the 170 men in our sample who underwent the biopsy, 123 (72%) had a PSA below 2.5 ng/ml. The proportion of prostate adenocarcinoma among the patients with these PSA levels was 2.5%. Nonetheless, among the 18 cases of prostate cancer in the overall sample these 3 patients represent 16.7%. The prevalence of prostate cancer in the patients with PSA values between 2.6 ng/ml and 4.0 was 22.7%. Although we worked with a much smaller sample the obtained prevalence was similar to the one described by the Prostate Cancer Prevention Trial that estimated the prevalence of prostate adenocarcinoma within the different levels of PSA. The PSA values below 0.5 ng/dl, between 0.6-1.0, 1.1-2.0, 2.1-3.0 and 3.1-4.0 had the following detected prevalences of prostate cancer: 6.6%, 10.1%, 17%, 23.9% and 26.9% (22, 23).

In a study with a very similar method to ours, Babain et al. identified 24.5% of prostate cancer among 151 men on whom biopsy was performed (24). In our sample of 170 patients, 22 had a PSA between 2.6 and 4.0 ng/ml, and 5 (22.7%) were diagnosed with prostate adenocarcinoma. Both research studies used samples of participants in early cancer detection campaigns that also included a biopsy at the end of the

evaluation. The difference found revealed that Babaian et al. offered a biopsy to patients with PSA between 2.5 and 4.0 ng/ml, whereas all participants in our sample underwent a biopsy.

Catalona et al. in a classical study done in 1997 determined the prevalence of prostate cancer in patients with PSA values between 2.6 and 4.0 ng/ml submitted to screening. The initial sample involved 14,000 patients, with 9% of men within the referred PSA levels. The initial sample was 1,242 people, with 332 suitable participants according to the selection criteria who accepted to undergo a biopsy. The numbers showed that 22% had a positive result with the presence of a tumor (7). The similar results in the three research studies allow us to infer that these PSA values should be considered as predictive of the presence of a tumor in clinical practice.

A third study by Kobayashi et al in Japan In 2006 looked at the the prevalence of prostate cancer in men referred to the urologist. These patients were not actually participating in a screening program, but had been referred after initial evaluation. In that study, all the patients with PSA over 2.5 ng/ml or suspicious digital rectal exam were also submitted to biopsy. Among 810 patients from the research sample, 97 (12%) had a PSA between 2.5 and 4.0 ng/ml, and 112 (13.8%) had PSA values between 4.1 and 10.0 ng/ml. The incidence of cancer was 26.3% in the group with PSA between 2.5 and 4.0 ng/ml, and 34.3% between 4.1 and 10.0 ng/ml (25)

In 1994 Catalona published a series with 6,630 patients. Prostate cancer was confirmed after biopsy in 11% of the patients with a suspicious digital rectal exam and PSA values under 4.0 ng/ml (26). Eastham et al studied the predictive factors of prostate cancer, and found 9% of tumors among those who had had a suspicious digital exam and PSA values considered normal (27). Meeks considered the digital rectal exam as more important, and in his group of patients 66% of men with low PSA and prostate

tumor had only a slight alteration in the prostate according to the digital exam (19). In our sample we found 14 individuals (8%) with a suspicious digital rectal exam, and cancer was confirmed in 4 of them.). Exam sensitivity was only 22.2%, and the positive predictive value was 28.6%.

CONCLUSION

Higher PSA levels and age were predictive factors for an increased risk of cancer according to our data. Among men with a positive biopsy and clinically significant disease there was an expressive prevalence of PSA values below 2.5 ng/ml

REFERENCE

1. Stamey T. PSA as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916.
2. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Clinical practice. Localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2696-705.
3. Catalona WJ. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
4. Schroder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19(3):227-31.
5. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549-53.
6. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2002;60(3):469-73; discussion 473-4.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama* 1997;277(18):1452-5.
8. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8.
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-9.
10. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Margreiter M, Taneja SS, Lepor H, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev Urol* 2009;11(3):127-33.
11. Pelzer AE, Bektic J, Akkad T, Ongarello S, Schaefer G, Schwentner C, et al. Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer in a screening population with serum PSA 2 to 10 ng/ml. *J Urol* 2007;178(1):93-7.
12. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, Fitzsimons NJ. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut point in prostate cancer screening. *The Journal of Urology* 2007;177:499-504.
13. Yang JB, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choy HI, Lee HM. Outcome of Prostate Biopsy in Men Younger than 40 years with High Prostate-Specific Antigen (PSA) levels. *Korean Journal of Urology* 2010;51:21-24.
14. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009;182(5):2232-41.
15. Ruska KM, Partin AW, Epstein JI, Kahane H. Adenocarcinoma of the prostate in men younger than 40 years of age: diagnosis and treatment with emphasis on radical prostatectomy findings. *Urology* 1999;53(6):1179-83.
16. Lane JA, Howson J, Donovan JL, Goepel JR, Dedman DJ, Down L, et al. Detection of prostate cancer in unselected young men: prospective cohort nested within a randomised controlled trial. *Bmj* 2007;335(7630):1139.

17. Datta MW, Dhir R, Dobbin K, Bosland MC, Melamed J, Becich MJ, et al. Prostate cancer in patients with screening serum prostate specific antigen values less than 4.0 ng/dl: results from the cooperative prostate cancer tissue resource. *J Urol* 2005;173(5):1546-51.
18. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):902-6.
19. Meeks JJ, Loeb S, Helfand BT, Kan D, Smith ND, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancers detected at prostate specific antigen levels less than 2.5 ng/ml. *J Urol* 2009;181(6):2515-8; discussion 2518-9.
20. Roobol MJ, Schroder FH, Crawford ED, Freedland SJ, Sartor AO, Fleshner N, et al. A framework for the identification of men at increased risk for prostate cancer. *J Urol* 2009;182(5):2112-20.
21. Catalona WJ. Prostate-cancer screening. *N Engl J Med* 2009;361(2):202.
22. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46.
23. Loeb S, Catalona WJ. What to do with an abnormal PSA test. *Oncologist* 2008;13(3):299-305.
24. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamkar VA, Fritsche HH, Jr. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165(3):757-60.
25. Kobayashi T, Mitsumori K, Kawahara T, Nishizawa K, Ogura K, Ide Y. Prostate cancer detection among men with prostate specific antigen levels of 2.5 to 4.0 ng/ml in a Japanese urological referral population. *J Urol* 2006;175(4):1281-5.
26. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-1290.
27. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 1999;54(4):709-13.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

**RASTREMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA:
CAPACIDADE PREDITIVA DA IDADE E DOS NÍVEIS
SÉRICOS DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO
EM HOMENS COM IDADE ENTRE 45 E 65 ANOS EM
PROGRAMA DE DETECÇÃO PRECOCE**

CLAUDEMIR TRAPP
WALTER JOSÉ KOFF

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência de câncer de próstata em amostra de pacientes de uma faixa etária restrita que atendeu ao convite para participação de campanha de detecção oferecido pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pacientes e Métodos: Durante a "Quinzena da Próstata" oferecida em 2007, 309 indivíduos compareceram à campanha. Todos os homens foram entrevistados e tiveram seu sangue coletado para a medida do PSA. A partir da amostra inicial, 271 pacientes com idade entre 45 e 65 anos preencheram os critérios de elegibilidade e foram convidados a realizar a biópsia prostática independente dos resultados de PSA.

Resultados: Dos 271 pacientes que agendaram a biópsia, 170 (73%) a realizaram. Entre os 170 pacientes, 72% apresentaram valores de PSA inferiores a 2,5 ng/ml; Dezoito homens tiveram diagnóstico de câncer de próstata (10,6%). Nenhum indivíduo com idade inferior a 50 anos apresentou câncer. A faixa etária mais acometida foi entre 55 e 65 anos (94%). Entre os homens com diagnóstico de câncer de próstata, 16,7% apresentaram PSA inferior a 2,5 ng/ml.

Conclusão: O PSA e a idade foram fatores preditivos do câncer de próstata entre os 170 homens submetidos à avaliação em nossa campanha. Houve aumento do número de neoplasia entre os mais velhos e naqueles com PSA mais elevado. Mas o estudo chamou a atenção para o número de pacientes com câncer e com valores de PSA menores do que os preconizados como suspeitos.

Palavras Chaves: câncer de próstata; idade; antígeno prostático específico

INTRODUÇÃO

Desde que foi introduzido na prática clínica, ao final da década de 80, a utilização do PSA sérico como marcador tumoral provocou uma mudança radical na detecção do câncer de próstata. O número de homens diagnosticados aumentou radicalmente nestas últimas duas décadas e o estágio de apresentação da doença no momento do diagnóstico passou a ser menos avançado, com uma maior prevalência de tumores confinados a glândula(1, 2).

Inicialmente proposto por Catalona e colaboradores, em 1991, o ponto de corte de PSA como preditivo da presença de câncer de próstata era 4,0 ng/ml(3, 4). Entretanto, aproximadamente 30% dos pacientes com câncer de próstata e níveis de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml apresentam doença além dos limites prostáticos (5, 6). Baseado em estatísticas como esta, o mesmo grupo, em 1997, sugeriu que houvesse uma diminuição deste ponto de corte e o valor de PSA acima de 2,5 ng /ml passou então a ser considerado como suspeito da presença de neoplasia. Essa mudança de parâmetro além de elevar ainda mais o número de homens submetidos à biopsia prostática, também proporcionou uma nova migração no estadiamento inicial. Mais tumores foram estadiados clinicamente como T1c(7).

O principal objetivo dos programas de detecção precoce de câncer de próstata é exatamente fazer o diagnóstico de doença clinicamente significativa de tumores em estágios onde ainda é possível submeter o paciente a um tratamento curativo(6). Dois grandes estudos multicêntricos realizados nos EUA e Europa, respectivamente, o PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian Cancer Screening Trial*) e ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) publicaram seus resultados finais em 2009 e, ao analisar o impacto destes programas de detecção sobre a mortalidade dos pacientes foram divergentes (8-10).

A falta de um valor de PSA que permita níveis aceitáveis de sensibilidade e especificidade concomitante tem sido exaustivamente debatida e o risco de que tumores agressivos em pacientes com valores baixos de PSA não é exatamente conhecido. A idéia de biopsiar mesmo aqueles pacientes com níveis baixos de antígeno prostático certamente diminuiria a chance do subdiagnóstico, entretanto elevaria o número de pessoas com biópsias desnecessárias e outras teriam detectados tumores indolentes, clinicamente sem importância (4, 11).

Existe uma forte associação entre câncer de próstata e idade, com o risco estimado crescendo mais de 1000 vezes quando os homens passam da 4a década de vida para a idade acima dos 70 anos. Além disso, muitos pacientes jovens têm sido diagnosticados com valores de PSA abaixo daqueles considerados como preditivos da presença de câncer. Isto tem provocado muitas dúvidas em relação aos níveis e PSA total que devemos considerar suspeitos nos pacientes mais novos(12).

A partir desse panorama, decidimos pesquisar a prevalência do câncer de próstata em todos os pacientes que compareceram a uma campanha de detecção precoce e avaliar a capacidade preditiva dos níveis séricos de PSA e da idade sobre o diagnóstico da neoplasia prostática.

PACIENTES E MÉTODOS

Em outubro de 2007, durante a "Quinzena da Próstata", tradicional campanha de detecção precoce de câncer de próstata oferecida pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre desde 1996, foram recebidos 309 pacientes. Os meios de comunicação utilizados para a divulgação da campanha foram as rádios e os jornais locais.

Os voluntários com idade entre 45 e 65 anos que atenderam ao convite, preencheram aos critérios de elegibilidade e assinaram o consentimento informado foram então incluídos no estudo e encaminhados para avaliação completa. No primeiro dia os pacientes foram submetidos à entrevista, exame físico e dosagem de PSA sérico. A entrevista abordava dados pessoais e demográficos, história médica pregressa, história médica familiar e sintomas prostáticos presentes. Neste dia foi agendada para cada um dos homens incluídos no estudo, a ultrassonografia trans-retal para realização de biópsia da próstata.

Dos 271 pacientes que inicialmente aceitaram participar do estudo, nove não aceitaram coletar sangue para a dosagem do PSA. Noventa e oito pacientes, apesar de agendarem a biópsia, não compareceram. Dois pacientes não suportaram a execução do exame e um terceiro estava na vigência de infecção urinária febril no dia do exame. Ou seja, 37% do número total inicialmente envolvido, não foram submetidos à biópsia. A amostra final de homens que passaram por toda a avaliação foi de 170.

Os pacientes tiveram dosados seus PSA antes da realização do toque retal. A dosagem do antígeno prostático foi através do IMMULITE-DPC® (CA/USA) conforme a rotina do HCPA. O limite inferior de detecção é 0,03. A ultrassonografia trans-retal foi realizada através do aparelho Acoustic Imaging (A Dornier Co), modelo AI 5200 S Envision, com 2 probes (biplanar). Após anestesia local dos ramos pudendos e região peri-prostática com bupivacaína a 0,5% foram retirados 12 fragmentos de próstata com agulha número 16 ajustada em pistola automática de biópsia Pro-Mag 2.2®. As biópsias foram rotineiramente retiradas das zonas para-sagital mediana, sendo 3 à direita e 3 à esquerda da linha média. Duas são oriundas da zona de transição à esquerda e duas a direita da zona de transição. Os dois fragmentos restantes são das regiões mais periféricas, lateralmente, à direita e esquerda respectivamente (left and right anterior

horn). Em alguns casos, onde houvesse área de suspeita, biopsias adicionais foram realizadas.

O Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (GPPG/HCPA), através de sua Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde aprovou o projeto de pesquisa em abril de 2007, inclusive quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido que foi aplicado aos pacientes.

RESULTADOS

A distribuição dos níveis de PSA total mostrou que 72% dos pacientes apresentaram valores abaixo de 2,5 ng/ml. O que corresponde a 123 pacientes. Vinte e dois homens tiveram PSA entre 2,6 e 4,0, o que corresponde a 13% do total da amostra e 15% apresentaram níveis cima de 4,0 ng/ml.

A tabela 1 mostra a distribuição de frequências de PSA total da amostra de 170 pacientes que foi submetida à biópsia.

Tabela 1: Frequência dos valores de PSA total em 170 homens.

	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>% cumulativo</i>
< 2,5 ng/ml	123	72%	72%
2,6 – 4,0 ng/ml	22	13%	85%
> 4,0 ng/ml	25	15%	100%

O adenocarcinoma de próstata esteve presente em 18 pacientes dos 170. Ou seja, 10,6% dos homens biopsiados apresentaram câncer de próstata. A distribuição da frequência de câncer nas diferentes faixas de PSA pode ser vistos na tabela 2. Entre os 18 pacientes com diagnóstico positivo para câncer da próstata, 3 (16,7%) tiveram PSA total menor do que 2,5 ng/ml (IC 95%, 4,4%- 39,0%). Utilizando o teste χ^2 de tendência, observamos um aumento da incidência de adenocarcinoma com o aumento de valor de PSA com significância estatística ($p < 0,001$).

Tabela 2: Distribuição do Câncer de Próstata nas diferentes faixas de PSA.

	<i>Câncer próstata</i>	<i>Sem câncer</i>	<i>TOTAL</i>
PSA < 2,5	3 (2,5 %)	120 (97,5 %)	123
PSA 2,6-4,0	5 (22,7 %)	17 (77,3 %)	22
PSA > 4,0	10 (40%)	15 (60%)	25
TOTAL	18 (10,6 %)	152 (89,4 %)	170 (100%)

Quando analisamos a prevalência do câncer de próstata nas diferentes faixas etárias observamos também uma tendência do aumento do número de casos nos pacientes de idades mais avançadas. Distribuimos os homens em 3 diferentes faixas de idade. Em uma primeira faixa aqueles pacientes com menos de 50 anos. Homens entre 50 e 55 anos formaram uma segunda faixa etária. E, finalmente os que estavam acima de 55 anos até os 65 anos. Dos 170 pacientes do estudo, tivemos 20 pacientes com menos de 50 anos e neste grupo não foi registrado qualquer caso de câncer. Entre 50 e 55 anos, foi observada a presença de 46 homens, sendo que 1 (2,2%) teve a biópsia

positiva. Acima de 55 anos contamos 104 pessoas, sendo que 17 (16,3%) apresentaram adenocarcinoma de próstata. O teste de χ^2 de tendência foi novamente utilizado e também foi estatisticamente significativo ($p < 0,005$). Ou seja, houve aumento significativo dos casos de câncer de próstata à medida que os homens tinham mais idade, em especial acima dos 55 anos, com significância estatística.

Tabela 3: Frequência Câncer de Próstata nas diferentes faixas etárias

	<i>Adenocarcinoma</i>	<i>Não Câncer</i>	<i>Total</i>
< 50 anos	-	20 (100%)	20 (100%)
50- 55 anos	1 (2, 2 %)	45 (97, 8 %)	46 (100%)
Acima de 56-65	17 (16, 3 %)	87 (83, 7 %)	104 (100%)
TOTAL	18 (10, 6 %)	152 (89, 4 %)	170 (100%)

Em relação ao exame de toque retal os pacientes foram classificados em duas categorias: **suspeitos**, aqueles em que o examinador suspeitava da presença de câncer ao exame digital da próstata; **não suspeitos**: os pacientes apresentavam características de glândula normal ou apenas sinais de hiperplasia ao exame da próstata. Entre os 170 pacientes examinados e posteriormente submetidos à biópsia da próstata, 14 (8%) apresentaram exame prostático classificado como suspeito e 156 (92%) não apresentavam sinais de exame suspeito. Dos 14 suspeitos, 4 (28,6%) confirmaram a presença de adenocarcinoma à biópsia. Dez pacientes tidos com suspeitos (71,4%) não apresentaram biópsia positiva. Por outro lado, entre os 156 homens que foram classificados como não suspeitos, 14 (9%) apresentaram adenocarcinoma da próstata,

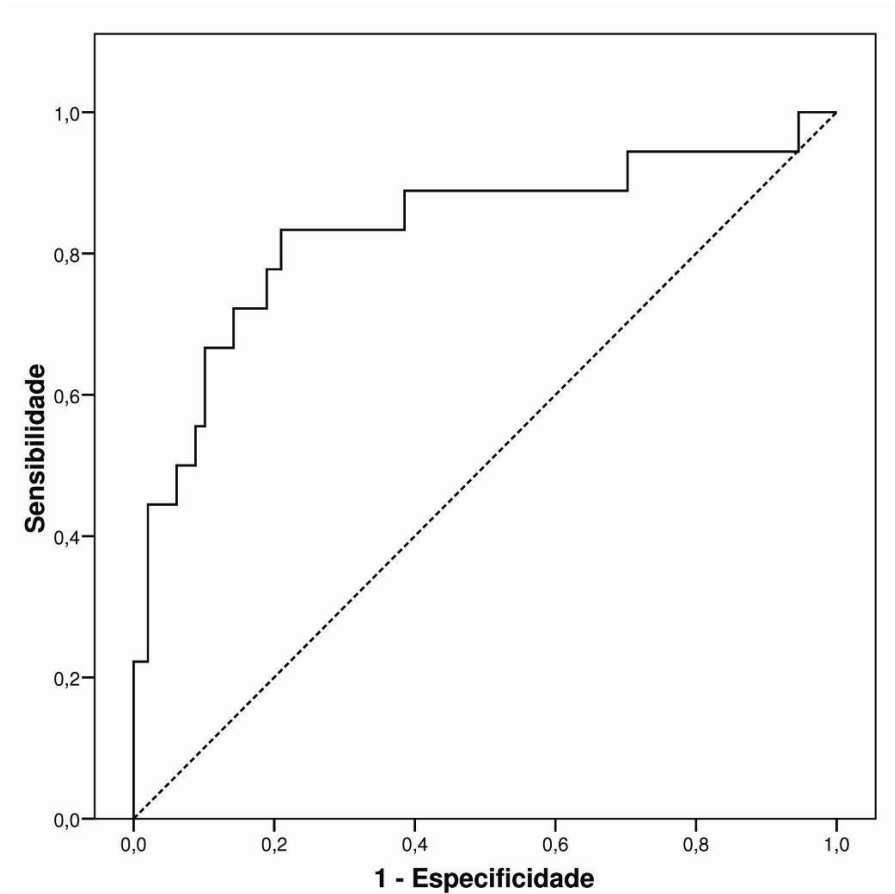
contra 91% que tiveram biópsia negativa para câncer. Realizado teste exato de Fisher obtivemos um valor $p=0,048$.

A sensibilidade calculada do toque retal foi de 22%; a especificidade 93%, o valor preditivo positivo (VPP) 28,6% e o valor preditivo negativo (VPN), 90,8%.

Foi realizada uma curva ROC para calcular um ponto de corte de PSA da amostra estudada que tivesse a melhor relação sensibilidade e especificidade. A área abaixo da curva foi 0,83 ($p<0,001$)(IC 95% 0,71 a 0,95). O ponto de corte de PSA que tem a menor relação foi 2,6. Com sensibilidade de 0,83 e especificidade de 0,79. Na figura 1 temos a curva originada desta amostra.

Se considerássemos o ponto de corte de PSA como sendo 4,0 ng/dl, teríamos uma piora da sensibilidade do exame para 55,6%. A especificidade calculada para este mesmo valor foi 89,9%, o VPP 40% e o VPN94,3%.

Figura 1: Curva ROC.



DISCUSSÃO

O câncer de próstata é diagnosticado acima dos 65 anos de idade em mais que 80% dos pacientes(13, 14). No entanto com o uso do PSA como medida de rastreamento em homens mais jovens, os índices de câncer entre os homens de faixas etárias menos avançadas tem crescido sensivelmente. A percentagem de câncer de próstata entre homens com menos de 50 anos de idade é de 3 a 4% do numero total de tumores da próstata(13). A grande massa de trabalhos publicados a respeito de câncer de próstata faz poucas referências aos tumores em pacientes abaixo de 50 anos. Estudos

das décadas de 60 e 70 mostravam que a incidência de câncer de próstata na população abaixo dos 50 anos estava entre 0,8 a 1,1%(15). Recentemente, Yang e colaboradores pesquisaram na Coréia do Norte a prevalência de câncer de próstata entre homens abaixo dos 40 anos. A todos os homens adultos naquele país foi oferecida a oportunidade de medir o PSA. A partir desta medição, os homens com PSA alterado tinham a indicação de biopsia. A incidência de câncer prostático neste estudo foi de 1,3%. Em semelhante artigo de Ruska e Partin, 87 homens foram estudados também com faixa etária inferior aos 40 anos, com uma mediana de idade de 36 anos. Neste estudo a principal indicação da biopsia prostática foi o toque retal alterado. Entre os 87 pacientes, 23 (26%) apresentaram biopsia positiva para adenocarcinoma da próstata. Lane e colaboradores em um estudo aninhado dentro de uma coorte analisaram 1299 homens entre 45 e 49 anos tendo encontrado 2,3% de tumores naqueles homens com PSA acima de 1,5 ng/ml que foram submetidos à biopsia. Além disto, observaram que 1 em cada 2 homens nesta faixa etária com biópsia positiva tinha doença clinicamente importante(16).

Em nossa amostra, optamos por selecionar e submeter à biopsia, os pacientes com idade até os 65 anos. Nossos resultados em parte corroboram com a literatura especializada ao mostrar que o câncer prostático não é freqüente entre homens mais jovens. Com uma amostra de 170 pacientes, não encontramos câncer de próstata naqueles homens com idade inferior a 50 anos. Entre os 18 pacientes com câncer de próstata, 17 tinham entre 55 e 65 anos, o que correspondeu a 94%. Houve um aumento estatístico significativo com o avanço da idade. Ou seja, a idade mostrou-se um fator preditivo do desenvolvimento de câncer de próstata.

Os estudos multicêntricos Europeu e Norte-Americano, ERSPC e PLCO respectivamente, em suas análises finais em 2009, concluíram que os programas de

rastreamento aumentaram o número de diagnóstico de câncer de próstata. Ambos chamaram a atenção para o possível diagnóstico de doença indolente e também para a possibilidade do excessivo tratamento no caso de doenças clinicamente insignificativas. No entanto, divergiram quanto à mortalidade. O estudo PLCO não encontrou diferença significativa sobre a mortalidade após 10 anos de seguimento entre os homens que se submeteram ao rastreamento e a população-controle. No entanto, o estudo ERSPC, exclusivamente nos homens de faixa etária de 55 a 69 anos, encontrou redução nos índices de mortalidade de 20% na população que foi submetida ao rastreamento. Nos homens de faixas etárias inferiores, ou mesmo nos homens com mais de 70 anos, o ERSPC não foi conclusivo em relação aos benefícios do seguimento (8-10).

Muitos estudos têm demonstrado a presença de tumores clinicamente importantes mesmo em pacientes com valores de PSA baixos (9, 17). Loeb e colaboradores analisando pacientes submetidos à prostatectomia radical oriundos de programas de rastreamento descreveram 93% de lesões clinicamente importantes baseados nos critérios anátomo-patológicos descritos por Epstein(18). Lucia e colaboradores examinaram 2 subgrupos de pacientes do Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) com PSA entre 0 e 1,0 e entre 1,1 e 2,5 ng/dl e naqueles homens com achado de câncer de próstata nestes 2 grupos, encontraram em 51,7% e 33,7% critérios de Epstein para doença com importância clínica(19). Achado semelhante referente à importância clínica dos tumores com PSA baixo foi encontrada em uma revisão das características patológicas do ERSPC. Nesta revisão, entre 15 pacientes com PSA inferior a 2,99 ng/dl, onze (73%) apresentavam características de doença significativa (9, 19). Pelzer e colegas em recente publicação avaliando as possibilidades de excessivo diagnóstico de câncer de próstata concluíram que os relatos sobre o diagnóstico de doença clinicamente insignificativa são excessivos e que o subdiagnóstico da doença ainda são mais

freqüentes em faixas de PSA entre 4 e 10 ng/dl(11). Em nossa amostra, três pacientes com PSA menor do que 2,5 apresentaram câncer de próstata. Todos foram submetidos à prostatectomia radical e apresentaram tumores maiores do que 0,2 cm³. O escore de Gleason de 2 deles foi 6 (3+3) e, no terceiro paciente, 7 (3+4). Ou seja, todos os homens com valores de PSA inferiores a 2,5 apresentaram doença com importância clínica.

Apesar das controvérsias em torno do PSA como exame de rastreamento, ele ainda é o fator preditivo isolado mais importante na identificação de homens com risco aumentado para a presença de câncer de próstata. A história familiar, o exame prostático digital alterado e a etnia negra não têm a mesma importância que o marcador tumoral como fator de risco(20). A limitação do uso do PSA, no entanto, reside no desequilíbrio entre sensibilidade e especificidade. Ou seja, encontrar um valor de PSA que aumente a sensibilidade do exame, sem expor o paciente à biopsia desnecessária (7, 20, 21)

Entre os 170 homens biopsiados em nossa amostra, cento e vinte e três (72%) apresentaram PSA inferior a 2,5 ng /ml. A proporção de adenocarcinoma de próstata entre os paciente com estes índices de PSA foi de 2,5%. No entanto, entre 18 casos de câncer de próstata do total da amostra, estes 3 pacientes representaram 16,7%. A prevalência de câncer de próstata naqueles pacientes com PSA entre 2,6 ng/dl e 4,0 ng/dl foi de 22,7%. Apesar de trabalharmos com uma amostra bem menor, a prevalência obtida foi semelhante à descrita pelo *Prostate Cancer Prevention Trial* que estimou a prevalência do adenocarcinoma de próstata nas diferentes faixas de PSA. Os valores de PSA abaixo de 0,5 ng/ml, entre 0,6-1,0, 1,1-2,0, 2,1-3,0 e 3,1-4,0 tiveram as respectivas prevalências de câncer de próstata detectadas: 6,6%, 10,1%, 17%, 23,9% e 26,9% (22, 23).

Em um estudo com metodologia muito semelhante ao empregado por nos, Babaian e colaboradores identificaram 24,5% de câncer de próstata entre 151 homens

biopsiados(24). Em nossa amostra de 170 pacientes, vinte e dois tiveram PSA ente 2,6 e 4,0 ng/l e 5 deste grupo (22,7%) foram diagnosticados com adenocarcinoma de próstata. Ambos os trabalhos utilizaram amostras em campanhas de detecção precoce e a biopsia ao final da avaliação também era oferecida a todos os participantes. A diferença encontrada é que no trabalho de Babaian e colaboradores a biopsia foi oferecida aqueles com PSA acima de 2,5 até 4,0ng/ml. Em nossa amostra todos que concordaram em participar foram biopsiados ao final.

Catalona e colaboradores em um clássico estudo realizado em 1997 determinaram a prevalência de câncer de próstata entre pacientes com valores de PSA entre 2,6 e 4,0 ng/ml submetidos a rastreamento. Com uma amostra inicial de mais de 14.000 pacientes o autor encontrou 9% de homens nesta faixa de PSA. A partir dessa amostra de 1242 pessoas, 332 preencheram os critérios de seleção e aceitaram ser submetidos à biopsia. O resultado foi que 22% apresentaram resultado positivo para a presença de tumor(7). A similaridade dos resultados dos três trabalhos nos permite inferir que esta faixa de valores de PSA merece ser considerada na prática clínica como preditiva da presença de tumor.

Um terceiro estudo publicado por Kobayashi e colaboradores em 2006, realizado no Japão, buscou a prevalência do câncer de próstata em homens referidos ao urologista. Ou seja, os pacientes não estavam participando de um programa de rastreamento, mas sim haviam sido encaminhados após avaliação inicial. Neste trabalho, todos aqueles com PSA maior do que 2,5 ng/ml ou toque retal suspeito também foram submetidos à biopsia. Entre 810 pacientes do total da amostra, noventa e sete (12%) apresentaram PSA entre 2,5 e 4,0 ng/dl e 112 (13,8%) valores de PSA entre 4,1 e 10,0 ng/dl. A frequência de câncer foi de 26,3% no grupo com PSA entre 2,5 e 4,0 ng/ml e 34,3% naqueles entre 4,1 e 10,0 ng/ml(25).

Catalona publicou, em 1994, uma série com 6.630 pacientes, onde 11% dos pacientes com exame digital suspeito e valores de PSA inferiores a 4,0 ng/ml confirmaram a presença de câncer de próstata após a biópsia. (26). Eastham e colaboradores ao estudar os fatores preditivos para a presença de câncer de próstata encontraram 9% de tumores entre aqueles que apresentavam toque retal suspeito e valores de PSA considerados normais(27). Meeks atribuiu uma importância maior ao exame de toque retal e, em sua série de pacientes, mais do que 66% dos homens com baixo PSA e tumor de próstata apresentavam apenas alteração da próstata ao exame digital (19). Em nossa amostra encontramos 14 indivíduos (8%) com toque retal suspeito e destes, apenas 4 confirmaram a presença de câncer. A sensibilidade do exame foi de apenas 22,2% e o valor preditivo positivo de 28,6%.

CONCLUSÃO

Tanto os níveis mais elevados de PSA, quanto a idade foram preditivos de um risco aumentado de câncer em nosso estudo. Entre os homens com biópsia positiva e doença clinicamente significativa, a prevalência de pessoas com valores de PSA inferiores a 2,5 ng/ml foi expressiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stamey T. PSA as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916.
2. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Clinical practice. Localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2696-705.
3. Catalona WJ. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
4. Schroder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19(3):227-31.
5. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549-53.
6. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2002;60(3):469-73; discussion 473-4.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama* 1997;277(18):1452-5.
8. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8.
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-9.
10. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Margreiter M, Taneja SS, Lepor H, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev Urol* 2009;11(3):127-33.
11. Pelzer AE, Bektic J, Akkad T, Ongarello S, Schaefer G, Schwentner C, et al. Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer in a screening population with serum PSA 2 to 10 ng/ml. *J Urol* 2007;178(1):93-7.
12. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, Fitzsimons NJ. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut point in prostate cancer screening. *The Journal of Urology* 2007;177:499-504.
13. Yang JB, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choy HI, Lee HM. Outcome of Prostate Biopsy in Men Younger than 40 years with High Prostate-Specific Antigen (PSA) levels. *Korean Journal of Urology* 2010;51:21-24.
14. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009;182(5):2232-41.
15. Ruska KM, Partin AW, Epstein JI, Kahane H. Adenocarcinoma of the prostate in men younger than 40 years of age: diagnosis and treatment with emphasis on radical prostatectomy findings. *Urology* 1999;53(6):1179-83.
16. Lane JA, Howson J, Donovan JL, Goepel JR, Dedman DJ, Down L, et al. Detection of prostate cancer in unselected young men: prospective cohort nested within a randomised controlled trial. *Bmj* 2007;335(7630):1139.
17. Datta MW, Dhir R, Dobbin K, Bosland MC, Melamed J, Becich MJ, et al. Prostate cancer in patients with screening serum prostate specific antigen values less

- than 4.0 ng/dl: results from the cooperative prostate cancer tissue resource. *J Urol* 2005;173(5):1546-51.
18. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):902-6.
 19. Meeks JJ, Loeb S, Helfand BT, Kan D, Smith ND, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancers detected at prostate specific antigen levels less than 2.5 ng/ml. *J Urol* 2009;181(6):2515-8; discussion 2518-9.
 20. Roobol MJ, Schroder FH, Crawford ED, Freedland SJ, Sartor AO, Fleshner N, et al. A framework for the identification of men at increased risk for prostate cancer. *J Urol* 2009;182(5):2112-20.
 21. Catalona WJ. Prostate-cancer screening. *N Engl J Med* 2009;361(2):202.
 22. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46.
 23. Loeb S, Catalona WJ. What to do with an abnormal PSA test. *Oncologist* 2008;13(3):299-305.
 24. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamkar VA, Fritsche HH, Jr. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165(3):757-60.
 25. Kobayashi T, Mitsumori K, Kawahara T, Nishizawa K, Ogura K, Ide Y. Prostate cancer detection among men with prostate specific antigen levels of 2.5 to 4.0 ng/ml in a Japanese urological referral population. *J Urol* 2006;175(4):1281-5.
 26. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-1290.
 27. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 1999;54(4):709-13.

ANEXOS

Tabela 1: Frequência dos valores de PSA total em 170 homens.

	<i>Frequência</i>	<i>Percentual</i>	<i>% cumulativo</i>
< 2,5 ng/ml	123	72%	72%
2,6 – 4,0 ng/ml	22	13%	85%
> 4,0 ng/ml	25	15%	100%

Tabela 2: Distribuição do Câncer de Próstata nas diferentes faixas de PSA.

	<i>Câncer próstata</i>	<i>Sem câncer</i>	<i>TOTAL</i>
PSA < 2,5	3 (2,5 %)	120 (97,5 %)	123
PSA 2,6-4,0	5 (22,7 %)	17 (77,3 %)	22
PSA > 4,0	10 (40%)	15 (60%)	25
TOTAL	18 (10,6 %)	152 (89,4 %)	170 (100%)

Tabela 3: Frequência Câncer de Próstata nas diferentes faixas etárias

	<i>Adenocarcinoma</i>	<i>Não Câncer</i>	<i>Total</i>
< 50 anos	-	20 (100%)	20 (100%)
50- 55 anos	1 (2,2 %)	45 (97,8 %)	46 (100%)
Acima de 56-65	17 (16,3 %)	87 (83,7 %)	104 (100%)
TOTAL	18 (10,6 %)	152 (89,4 %)	170 (100%)

Figura 1: Curva ROC.

