

ATUALIZAÇÃO SOBRE O DIAGNÓSTICO DO CÂNCER PROSTÁTICO

Up-to-date about the diagnosis of the prostatic cancer

FRANCISCO PAULO DA FONSECA¹ ADEMAR LOPES²

O câncer prostático é o mais freqüente câncer no homem após o câncer de pele e sua incidência está aumentando. O diagnóstico precoce é feito pelo check-up e pelo nível do antígeno prostático específico (PSA). Os autores discutem sobre as características biomoleculares e fisiológicas do PSA, uma glicoproteína. O PSA é um marcador útil em clínica mas apresenta limitações. Na detecção precoce são usados conceitos da variação do PSA pela idade, densidade e velocidade do PSA. Atualmente foram descobertas novas formas do PSA no soro humano, e estes novos conceitos podem melhorar na diferenciação entre câncer e HPB.

Unitermos: Câncer prostático - diagnóstico. Câncer prostático - PSA. Câncer prostático - detecção precoce.

Keywords: Prostatic cancer - diagnoses. Prostatic cancer - PSA. Prostatic cancer - early detection.

Serviço de Urologia do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

1 - Titular do Serviço de Urologia do Hospital A. C. Camargo.

2 - Chefe do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo.

Introdução

O câncer de próstata (CP) tornou-se o tumor mais diagnosticado em homens nos Estados Unidos, com incidência de 28% a partir de 1993. Nos anos seguintes, sua incidência foi de 32% e 36%, respectivamente. A estimativa para 1996 é de 41%. Entretanto, sua taxa de mortalidade é de 13% desde 1993 (17).

Em 1990, o CP localizado foi detectado em 68% dos casos, contra 52% em 1974 (17). O aumento do diagnóstico precoce deve-se à divulgação dos programas de check-up e a recentes avanços tecnológicos. Entre estes, destaca-se a descoberta do antígeno prostático específico (PSA) por Wang em 1976 e ao aprimoramento de probes transretais, no final da década de 90 (15).

McNeal reclassificou a próstata por zonas: periférica, central e de transição, correspondendo a 75%, 20% - 25% e 5% - 10%, respectivamente (23). A transicional corresponde à periuretral e é sítio da hiperplasia prostática benigna (HPB). Esta região corresponde a 5% no jovem, mas após os 35 anos

Endereço para correspondência: Dr. Francisco Paulo da Fonseca
- Serviço de Urologia do Hospital A. C. Camargo - Rua Prof.
Antonio Prudente, 211 - São Paulo - SP - CEP 01509-010 -
Telefone/fax (011) 270-5000.

pode aumentar progressivamente. No paciente com franca hiperplasia pode corresponder até 80% a 90% do peso da próstata (23).

A incidência de CP por zona é de 75% na periférica e de 10% na central (23). No estágio A, o câncer é indetectável ao toque, mas é diagnosticado pelo anatomopatológico após a ressecção prostática. Portanto, são focos neoplásicos localizados na zona transicional. Sheldon e cols. encontraram frequências crescentes conforme o envelhecimento. As taxas são: 2%, 6%, 10%, 19%, 30% e 37% de câncer em pacientes operados na 4ª, 5ª, 6ª, 7ª, 8ª e 9ª décadas, respectivamente (21).

Pode-se afirmar que o CP está ligado ao envelhecimento. Dos 30 aos 50 anos, a presença de neoplasia é de 30% em necropsia. Em próstatas avaliadas em cortes semi-seriados detectou-se 11%, 24%, 32% e 44% na 6ª, 7ª, 8ª e 9ª décadas, respectivamente. Nas mesmas décadas, o diagnóstico clínico em programas de screening é de 4%, 11%, 23% e 28%, respectivamente. Portanto, detecta-se 2 a 3 vezes mais câncer em autópsia do que em clínica. Entretanto, em autópsia ocorre mais doença clinicamente insignificante (volume tumoral menor que 0,5 cc³, confinado à próstata e grau de Gleason 1, 2 ou 3) (16).

O PSA é um antígeno glicoprotéico específico produzido pelo epitélio prostático e periuretral. Possui massa aproximada de 33 KDa e é constituído de 237 aminoácidos. O PSA é enzima proteolítica pertencente à família das proteases. Sua ação principal é liquefazer o sêmen fresco para liberar a motilidade do espermatozóide. É abundante no fluido seminal, com 0,3-3 ng/ml.

No sangue detecta-se 0 a 4 ng/ml, ou seja, em quantidade aproximadamente 10⁶ menor. As barreiras para sua passagem sangüínea são: membrana e células basais do ácino, estroma prostático e membrana das células endoteliais do capilar (15, 23).

A liberação da forma ativa do PSA no sangue requer inativação dos inibidores de proteases extracelulares. O PSA sangüíneo é encontrado na forma de complexos estáveis, ligados com proteases extracelulares, tais como alfa 1-antitripsina (PSA-ACT), proteína C inibidora (PSA-PCI), alfa 1-antitripsina (PSA-AT), inibidor de inter-alfa-tripsina (PSA-ITI) e alfa 2-macroglobina (PSA-MG), na proporção de 60% a 95%. O restante, a porção ativa do PSA, é detectado na forma de PSA livre (5-40%) (15).

O toque retal não altera o PSA. A deambulação, a cistoscopia, a biópsia, a massagem e a instrumentação prostática o aumentam. A biópsia pode aumentar o PSA até 50 vezes o seu valor basal. Portanto, em caso de controle, deve-se pedir novo PSA apenas 30 dias após biópsia. A atividade sexual, o exercício e a ultra-sonografia transretal (USG-TR) afetam o PSA de forma variável e a redução da atividade androgênica o diminui (15).

A suspeita do CP pode ser baseada no nível do PSA sérico. Seu nível é influenciado pelo volume prostático, idade e por alterações inflamatórias ou neoplásicas. Foi estimado que o tecido prostático normal ou a HPB produz 0,3 ng/ml/g de PSA e que o câncer produz 3,5 ng/ml/g. Desta forma, cada grama de tecido neoplásico que existe dentro da glândula produz 10 vezes mais PSA do que o da próstata normal (15, 23).

O grau histológico do câncer pode influir na produção do PSA. Um volume de câncer indiferenciado (Gleason maior que 7) produz menos PSA do que o mesmo volume de câncer bem diferenciado. O CP é histologicamente heterogêneo e, portanto, ocorre produção variável de PSA (18).

Na HPB, o percentual de pacientes com níveis de PSA de 0 a 4, 4.1 a 10 e maior que 10.1 ng/ml, pelo método Hybritech-Tanden foi de 80%, 18% e 2%, respectivamente. No câncer, este percentual pelos mesmos níveis foi de 20%, 14% e 67%, respectivamente (15). Trabalhos mais recentes mostram que o diagnóstico de CP, no nível de 0 a 4 ng/ml, pode chegar até 35% a 40% dos casos (4).

Em programas de screening, pacientes com PSA maior que 4 ng/ml que foram submetidos à USG-TR e biópsia, detectou-se câncer prostático de 2.6% a 3.1%. O valor preditivo positivo para detecção do câncer com PSA maior que 4 ng/ml foi de 30.5% a 34.4% (2, 3, 4).

A casuística americana dos últimos anos mostra que a maioria dos casos diagnosticados no estágio localizado foi realizada baseada apenas no valor anormal do PSA dos pacientes. Desta forma, caracterizou-se o estágio clínico T1c. Oesterling e cols. mostraram que não ocorreram diferenças anatomopatológicas significativas em peças de prostatectomia radical (PR) entre os casos diagnosticados no EC T1c e os que tinham nódulo palpável.

Fatores clínicos e propedêuticos para suspeita de câncer

Toque retal: O nódulo endurecido prostático é a suspeita clínica inicial. Pode variar de nódulo com limites nítidos, até comprometer todo lobo. Pode ocorrer perda de mobilidade, até fixação glandular. Pode haver assimetria entre lobos e diferenças sutis entre suas consistências: fibroelástica, firme e até a pétreia. Esta última é típica de neoplasia (6).

A detecção do CP, quando apenas o toque retal foi anormal (sem nódulo hipoeogênico e sem aumento do PSA), é da ordem de 5% a 6%. O toque subestima a extensão local da doença. Em pacientes com carcinoma clinicamente localizado observa-se invasão microscópica extraprostática em 40% a 60% dos espécimes de PR. Da mesma forma, 20% a 30% dos pacientes considerados clinicamente do estágio C (ou T3) são na realidade estágio B patológicos (6, 15).

Densidade do PSA (DPSA): É calculada pela divisão do valor sérico do PSA pelo volume da próstata avaliado por USG-TR. Quando a densidade for maior que 0.15 há 70% de chance de detecção do câncer. Portanto, deve-se indicar biópsia randomizada (biópsia sêxtupla) (5, 7, 15).

Aplicando-se o conceito da densidade, um PSA sérico de 4 ng/ml pode significar ausência de câncer em uma glândula com 40 g (densidade igual a 0.1) ou suspeita de câncer em próstata de 20 g (densidade de 0.2).

O valor preditivo positivo (número de câncer pelo número de biópsia) é função direta da DPSA. Em pacientes com próstatas menores que 25 g e nos níveis de PSA menor que 4, de 4.1 a 9.9 ng/ml e maior que 10 ng/ml, a detecção de câncer foi de 17%, 51% e 75%, respectivamente. Já em próstatas maiores que 25 e menores que 50 g e nos níveis de PSA menor que 4, de 4.1 a 9.9 e maior que 10 ng/ml, a detecção de câncer foi de 12%, 35% e 77%, respectivamente. Próstatas com mais de 50 gramas, a positividade de biópsia diminui (10).

O valor preditivo da DPSA aumenta conforme a década de vida. Assim, dos 40 aos 49, 50 aos 59, 60 aos 69, dos 70 aos 79 anos, o valor da DPSA é de 0.10; 0.12; 0.14; e 0.16 ng/ml, respectivamente (10).

Velocidade do PSA: A velocidade mediana de aumento do PSA em homem com próstata normal, com HPB e com CP foi de 0.03, 0.12 e 0.88 ng/ml/ano, respectivamente (5).

A velocidade de ascensão do PSA, ou seja, aumento anual de 0.72 ng/ml na concentração prévia do PSA pode indicar CP (10). O conceito da velocidade do PSA, ao que parece, é mais sensível quanto maior for o tempo de seguimento. Esta estratégia diagnóstica somente é possível para paciente que realizou check-up anual, que coletou sangue nas mesmas condições clínicas, pelo mesmo método do radioimunoensaio e laboratório. Nestes casos, indica-se biópsia sêxtupla da próstata, mesmo na ausência de outros parâmetros positivos. A sensibilidade e a especificidade para o aumento do PSA maior ou igual a 0.75 ng/ml/ano é de 78% e 90%, respectivamente (5).

PSA específico por idade: Pelo método Hybritech-Tanden, considerou-se 4 ng/ml o limite superior da normalidade do PSA. Homens com este valor estão livres do CP. Este valor representa intervalo de confiança de 95%.

O PSA sérico aumenta com a idade, mas há uma variação média do PSA por década de vida. Assim, dos 40 aos 49, 50 aos 59, 60 aos 69, dos 70 aos 79 anos, o valor médio variou de 0 a 2.5; 0 a 3.5; 0 a 4.5 e 0 a 6.5 ng/ml, respectivamente (13).

Quando o PSA sérico for maior que o valor estimado para o paciente naquela década, está indicada a biópsia sêxtupla, pela suspeita de neoplasia. O conceito de PSA específico por idade é particularmente importante, pois deixou-se de indicar biópsia desnecessária no idoso. Com este conceito, Oesterling e cols. e Dalkin e cols. melhoraram a sensibilidade

de para pacientes mais jovens e melhoraram a especificidade para os mais velhos. Contrariando esta opinião, Catalona e cols. relatam que o número de biópsias executadas por cada câncer detectado com PSA maior que 4 ng/ml permanece constante e não se perde caso de CP órgão confinado (8).

PSA livre: PSA livre (f-PSA) é encontrado mais frequentemente na HPB ($p < 0.0001$) e o PSA combinado é encontrado mais frequentemente no CP ($p < 0.0001$) (9). As células tumorais produzem mais f-PSA e PSA-ACT em câncer de baixo grau de Gleason do que nos de alto (9, 15).

O f-PSA e PSA-ACT variam conforme a idade e de forma constante, num intervalo de confiança de 95%. As razões de f-PSA/t-PSA, PSA-ACT/t-PSA e f-PSA/PSA-ACT não independentes da idade. A explicação é que cada molécula de PSA é dependente da idade para o mesmo grau, mas quando se divide o valor de uma forma pela outra a razão não é dependente da idade (14).

Considera-se como limite superior da normalidade (95% de intervalo de confiança) ou ausência de câncer, quando a razão for maior que 0.15 para f-PSA/t-PSA, menos que 0.70 para PSA-ACT/t-PSA e maior que 0.25 para f-PSA/PSA-ACT. Utilizando-se estas novas dosagens é possível reduzir pelo menos 25% a 30% das biópsias prostáticas, com conseqüente redução de custos (15).

A dosagem do f-PSA está indicada quando o valor do PSA estiver entre 2 e 10 ng/ml e serve para decidir sobre a indicação da biópsia prostática.

A Sociedade Americana de Câncer recomenda avaliação prostática com toque e PSA a todo homem com mais de 50 anos. Homens com história familiar de CP ou negros (americanos) devem iniciar o check-up aos 40 anos.

O paciente que tenha um parente de primeiro grau com CP tem de 2.1 a 2.8 vezes maior risco de ter câncer prostático que a população geral. Se houver 2 parentes com câncer, este risco sobe para mais de 6 vezes (4).

O que fazer com paciente que apresente PSA elevado e que a biópsia foi negativa?

O caso deve ser discutido com o patologista. As lâminas devem ser revisadas para averiguar a presença de PIN e/ou prostatite. PIN está presente em 30% até 70% dos casos de CP (3). Portanto, deve-se repetir a biópsia, pois até prova em contrário o paciente é portador de CP.

Deve-se avaliar os antecedentes de uretrite e, se indicados, solicitar reações sorológicas para clamídia e micoplasma (causa de prostatite crônica).

Explorar o trato urinário para detecção de infecção. Quando diagnosticada, instituir tratamento antibiótico e dosar PSA após o término do tratamento. Se o PSA diminuiu, o paciente deve ser seguido, mas se o nível do PSA se manteve ou aumentou, está indicada nova biópsia.

Se o paciente apresentar prostatismo, deve-se indicar ressecção endoscópica que poderá revelar o diagnóstico de CP no estágio patológico T1.

A detecção de CP em pacientes submetidos a 1, 2, 3 e até a 4 biópsias prostáticas sucessivamente por anormali-

dades no toque e/ou USG-TR nos pacientes com níveis de PSA de 4,1 a 9,9 ng/ml foi de 29%, 17%, 7% e 7%, respectivamente. Da mesma forma, com níveis de PSA maiores que 10 ng/ml foi de 60%, 33%, 12% e 5%, respectivamente (10).

Summary

Prostate cancer is the most common cancer in men after the skin cancer and it's incidence is increasing. The early detection was done by check-up and prostate specific antigen (PSA) level determinations. The authors discussed about the biomolecular, physiologic characteristics of the glycoprotein, PSA. Although PSA clearly is clinically useful, the marker does have limitations. In the early detection are used age-specific reference ranges for PSA, PSA density, PSA velocity. Nowadays, with the discovery that several molecular forms of PSA exist in the serum, our ability to differentiate between BPH and cancer may be improved.

Referências bibliográficas

- 1 - BEAHR, O. H. et al. - *Genitourinary sites*. In: Manual for staging of cancer. 4 ed. Philadelphia, J B Lippincott, p. 159-64, 1992.
- 2 - BRAWER, M. K.; BEATIE, J.; WENER, M. H. - *PSA as the initial test in prostate carcinoma screening: results of the third year*. J Urol., 149 (suppl):299A, 1993.
- 3 - BRAWER, M. K.; BIGLER, S. A.; SOHLBERG, O. E. - *Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy*. Urology, 38:103-17, 1991.
- 4 - BRAWLEY, O. W.; KRAMER, B. S. - *Epidemiology of prostate cancer*. In: Scardino, P. T. et al. - *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 565-72, 1996.
- 5 - CARTER, H. B. et al. - *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease*. Jama, 267:2.215-20, 1992.
- 6 - CATALONA, W. J. 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., 151:1.283-90, 1994.
- 7 - CATALONA, W. J. et al. - *Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receive operating characteristic curves*. J Urol., 152:2.031-6, 1994.
- 8 - CATALONA, W. J. et al. - *Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receive operation characteristics curves*. J Urol., 152:2.037-42, 1994.
- 9 - CHRISTENSSON, A. et al. - *Serum prostate specific antigen complexed to alpha₁-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer*. J Urol., 150:100-5, 1993.
- 10 - KEETCH, D. W.; CATALONA, W. J.; SMITH, D. S. - *Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values*. J Urol., 151:1.571-4, 1994.
- 11 - MEIKLE, A. W.; SMITH, J. A.; STRINGHAM, J. D. - *Production, clearance and metabolism of testosterone in men with prostatic cancer*. Prostate, 10:25-9, 1987.
- 12 - MOUL, J. W. et al. - *Acute urinary retention associated with prostatic carcinoma*. J Urol., 141:1.375-7, 1989.
- 13 - OESTERLING, J. E. et al. - *Influence of patient age on the serum PSA concentration*. Urol Clin North Am., 20:671-80, 1993.
- 14 - OESTERLING, J. E. et al. - *Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios*. J Urol., 154:1.090-5, 1995.
- 15 - OESTERLING, J. E.; LILJA, H. - *Early detection and diagnosis*. In: Vogelzang, N. J. et al. - *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 668-709, 1996.
- 16 - OHORI, M. et al. - *The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests*. J Urol., 152:1.714-20, 1994.
- 17 - PARKER, S. L. et al. - *Cancer statistics, 1996 - CA*. Cancer J Clin., 46:5-28, 1996.
- 18 - PARTIN, A. W. et al. - *Prostate-specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia*. J Urol., 143:747-52, 1990.
- 19 - POWELL, I. J. et al. - *Prognostic factor variations between american men and caucasians men with clinical localized prostate carcinoma who underwent radical prostatectomy*. J Urol., 151:413A, 1994 (abstract).
- 20 - SAKR, W. A. et al. - *The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in the young male patients*. J Urol., 150:379-85, 1993.
- 21 - SHELDON, C. A.; WILLIAMS, R. D.; FRALEY, E. E. - *Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification*. J Urol., 12:626-31, 1980.
- 22 - SMITH, D. S.; CATALONA, W. J. - *Rate of change in serum prostate-specific antigen levels as a method for prostate cancer detection*. J Urol., 152:1.162-7, 1994.
- 23 - STAMEY, T. A.; McNEAL, J. E. - *Adenocarcinoma of the prostate*. In: Walsh, P. C. et al. - *Campbells's Urology*. Philadelphia, W. B. Saunders, p. 1.159-221, 1992.