

UTILIZAÇÃO DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

USE OF THE PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

AISSAR EDUARDO NASSIF^{1*}, MOACIR RAFAEL RADAELLI², LUCAS FRAGOSO CALHEIROS LINS³, VINICIUS FIORIN ANGELO³

1. Mestre e Doutor em Clínica Cirúrgica pela UFPR, Professor Adjunto e Coordenador do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade INGÁ; 2. Prof. Assistente do Curso de Medicina da Faculdade INGÁ; 3. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade INGÁ.

Este trabalho foi desenvolvido pela Liga de Urologia e Transplantes de Maringá - Faculdade Ingá.

* Rua Basílio Sautchuk 51, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87013-190. anassif@gmail.com

Recebido em 21/08/2013. Aceito para publicação em 05/12/2013

RESUMO

A busca pelo diagnóstico precoce do Câncer de Próstata (CaP) tem sido objeto de vários trabalhos. O Antígeno Prostático Específico (PSA) se mostra como fator importante, mas não exclusivo nesse processo. Várias doenças como a prostatite crônica, prostatite aguda, CaP, atrofia prostática, podem elevar os níveis séricos dessa proteína. O objetivo desta revisão é de mostrar de que forma o uso do PSA e suas formas aprimoram o diagnóstico clínico e patológico além de servir como critério para indicação das biópsias.

PALAVRAS-CHAVE: PSA, câncer, próstata, biópsia e diagnóstico.

ABSTRACT

The search for early diagnosis of prostate cancer (CaP) has been the subject of several papers. The Prostate Specific Antigen (PSA) is an important factor but not exclusively in the process. Although a number of diseases, such as chronic prostatitis, acute prostatitis, CaP, prostatic atrophy, may raise the serum levels of this protein. The aim of this review is to show how the use of PSA and its forms enhance the clinical and pathological diagnosis besides serving as a criterion for indication of biopsies.

KEYWORDS: PSA, cancer, prostate, biopsies and diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) é o segundo em incidência no sexo masculino, sendo a sexta causa de morte mais frequente entre a população masculina mundial¹. É responsável por 30% de todas as formas de câncer com elevada morbimortalidade masculina, e determinando 14% das mortes de homens com câncer².

Segundo Gutiérrez *et al.* (2010)³, o CaP é um problema de saúde pública devido a alta incidência e prevalência. Em decorrência a política de saúde masculina com a campanha de prevenção, os casos mais avançados tem

sido reduzidos paralelamente ao aumento do diagnóstico do CaP clinicamente localizado.

Entre a faixa etária mais acometida encontram-se indivíduos com mais de 50 anos, sendo com maior incidência na zona periférica da próstata e portanto assintomático nas fases iniciais¹.

O número de casos diagnosticados de CaP é de aproximadamente 543 mil casos por ano/mundo, representando 15,3% de todos os casos novos de câncer em países desenvolvidos e 4,3% dos casos em países em desenvolvimento⁴.

Com o advento do PSA aliado a políticas de prevenção, biópsias mais precoces e protocolos atuais, permitiu-se o diagnóstico mais precoce desta doença.

Devido ao uso do Antígeno Prostático Específico (PSA) e da Ecografia transretal para realizar biópsia prostática permitindo diagnóstico do CaP mais precoce desta doença⁵. Para o rastreamento, a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) é o exame complementar mais utilizado^{1,6}.

Para Nassif (2009)⁴, na atualidade, não existe novas proteínas melhores que PSA e suas frações para o rastreamento, estágio e acompanhamento do CaP.

Embora a dosagem de PSA esteja centrado no CaP, também o está em outras doenças benignas como a Hipertrofia Prostática Benigna, prostatites, atrofia prostática, fato este que nos obriga a encontrar maneiras de refinar o valor deste tão importante exame⁷.

Devido a existência de diversos trabalhos que fazem referência a utilização do PSA no diagnóstico do câncer de próstata, buscamos através de uma revisão da literatura dos últimos 6 anos no PUBMED, verificar a importância do nível de PSA na rotina diagnóstica e na conduta desta doença.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica sobre utilização do antígeno prostático específico no diagnóstico do cân-

cer de próstata nas bases de dados Pubmed, LiLACS e SciELO tendo como palavras-chave: PSA, cancer, prostate, biopsies and diagnosis. Foram selecionados e revisados os artigos de maior relevância correspondente ao período dos anos entre 2007 a 2013, de acordo a relevância para o presente estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

Próstata

A glândula prostática é na realidade um conjunto várias glândulas menores mergulhadas em um estroma fibromuscular que dão a conformação irregularmente cônica de base superior localizada imediatamente abaixo da bexiga e com vértice inferior denominado ápice. Seu peso é aproximadamente 20 a 40 gramas e sofre a travessia por todo o seu eixo da uretra. O modelo anatômico de Mc Neal (Figura 1) é o mais utilizado e divide o órgão em três zonas conforme a origem embrionária seguindo também assim, o aspecto histológico e fundamentalmente o tipo de doença a que poderá originar-se².

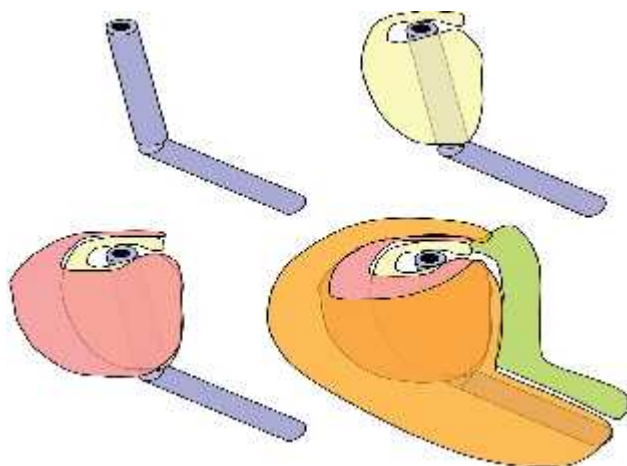


Figura 1. Modelo zonal de McNeal. A) uretra prostática. B) zona de transição. C) zona central. D) zona periférica e parede fibromuscular anterior².

As artérias vesical inferior, pudenda interna e retal média são as responsáveis pela irrigação da próstata enquanto que as veias dorsal do pênis e ilíacas internas (hipogástricas) respondem pela drenagem venosa sendo a linfática dirigida para os ilíacos internos, sacros, vesicais e ilíacos externos⁶.

Histologicamente, o tecido glandular da próstata está distribuído em três zonas definidas, imersas em várias camadas musculares com escassa presença de tecido conjuntivo, formando três lóbulos: dois laterais e um médio, sendo as zonas mais importantes a central e a periférica⁸. A Zona de Transição de origem mesodérmica circunda a metade proximal da uretra correspondendo a 5% do volume da glândula, sendo o local de origem da Hiperplasia Nodular Prostática e apenas 20% dos carcinomas tem aqui sua origem. Imediatamente recobrimo a

zona de transição, localiza-se a Zona Central com forma de um cone aberto projetado anteriormente. Possui aproximadamente 25% do volume da glândula. Apenas 5% dos carcinomas da próstata possuem origem nesta camada. Externamente, envolvendo esta última, há a Zona Periférica, de origem endodérmica que ocupa a maior parte do volume prostático (70%) e contorna posterior e lateralmente a zona central e toda a extensão da uretra distal. Esta é responsável por originar 75% das neoplasias malignas da próstata^{8,2}.

Este órgão tem como função, auxiliar no controle da micção devido a pressão direta sobre a uretra além de produzir uma substância líquida (líquido prostático) que fazendo parte do sêmen proporciona nutrientes e promove um meio adequado para a vida dos espermatozoides. É estimulada e afetada por hormônios como a testosterona e a di-hidrotestosterona⁸.

A próstata é acometida principalmente por três doenças sendo duas benignas (prostatite e hiperplasia benigna da próstata) e uma maligna (CaP) que será brevemente descrita a seguir⁸.

Câncer de Próstata

O CaP é o segundo câncer mais frequente em homens no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de pele. Esta neoplasia maligna acomete o homem durante a fase adulta aumentando a probabilidade com o avançar da idade. A maioria dos diagnósticos são realizados em indivíduos maiores de 65 anos⁶.

A estimativa de CaP no Brasil do INCA (Instituto Nacional de Câncer)⁹ para o ano de 2012 foram demonstradas por Unidade Federativa conforme a Figura 2.

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da próstata)

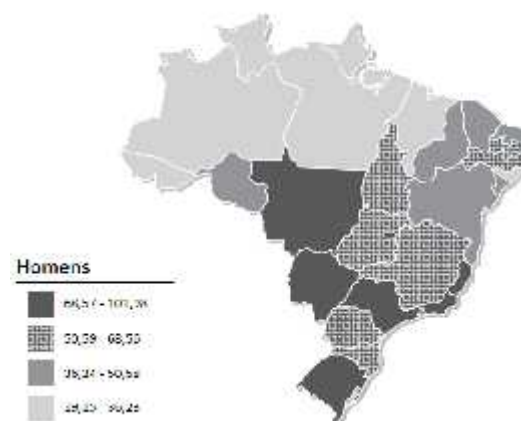


Figura 2. Representação da estimativa para CaP por Estado Federativo no ano de 2012, no Brasil⁹. **Fonte:** INCA

Este câncer é o mais prevalente entre os homens estimando cerca de 1,5 milhões com diagnósticos nos últimos cinco anos acometendo uma população com 85% homens casados e 43% formalmente empregados. O risco

de desenvolver a doença ao longo de toda a vida é de 17,6% para homens brancos e de 20,6% para homens negros⁴.

A suspeita do CaP ocorre por alguma alteração na consistência ao TR, por elevação dos valores de PSA ou ambas⁵. O toque retal (TR) é o procedimento inicial para a avaliação, por possuir fácil realização apesar de saber-se que há diferenças inter observador⁵.

Quando necessário na investigação a biópsia de próstata deverá seguir-se da avaliação de três importantes itens: PSA, idade e TR¹⁰.

Antígeno prostático específico (PSA)

O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas e pelas glândulas periuretais que possui atividade relacionada com a liquefação do seminal induzindo a viabilidade dos espermatozoides. Possui meia vida biológica de 52,8 horas sendo componente do tecido prostático saudável e do líquido seminal. O PSA no soro encontra-se sob a forma molecular livre ou ligado a inibidores endógenos de protease, com 70 a 90% do PSA na forma complexada à 1-antiquimiotripsina (ACT) e uma pequena quantidade complexada à α 1-antitripsina e proteína C. Aproximadamente de 10 a 30% do PSA total no soro circula na forma livre. Uma porção do PSA está ligada à α 2-macroglobulina, não sendo porém, detectável por não ser imunorreativa⁷.

Esta proteína possui a qualidade de marcador tecidual prostático, porém não câncer específico. Pequena fração desta glicoproteína atravessa a membrana basal e alcança a circulação. Sua sensibilidade e especificidade não permitem a utilização do mesmo como método isolado. Um aumento drástico no diagnóstico do número de câncer bem ou moderadamente diferenciados não palpáveis ao TR ocorreu após o início da utilização da dosagem sérica do PSA permitindo com este diagnóstico mais precoce, um maior índice de cura ou mesmo possibilitando colocar estes pacientes em vigilância clínica⁴.

As células epiteliais da zona de transição são as responsáveis pelos níveis séricos de PSA, e o aumento do volume prostático está diretamente relacionado com o aumento deste antígeno¹.

Carvalho (2009)¹¹ descreve o PSA como uma glicoproteína da família das calicreínas, produzidas pelas células epiteliais dos ácinos e dos ductos da glândula prostática. Por encontrar-se concentrado no tecido prostático, normalmente os níveis séricos de PSA estão extremamente baixos. Alterações como inflamação, trauma ou doença prostática que levem a alteração da arquitetura prostática resultam na liberação de níveis maiores dessa substância na corrente sanguínea.

Dantas (2010)⁷ relata que a atividade desta proteína está relacionada com a função de liquefação do coágulo seminal, ao clivar as principais proteínas formadoras de gel em peptídeos, aumentando a mobilidade dos esper-

matozoides sendo portanto, um componente do tecido prostático saudável e do líquido seminal.

Em uso clínico desde 1986, o PSA é o marcador tumoral mais frequentemente utilizado, tendo importante papel no diagnóstico precoce deste câncer reduzindo a morbidade e mortalidade¹.

Devido a extrema importância de associar alternativas para aumentar a sensibilidade e especificidade do PSA total com o objetivo de diagnósticos mais precoces e fidedignos, os investigadores voltaram-se sobre as várias isoformas da proteína. A medição do PSA livre emergiu como o método que aumenta a sensibilidade e especificidade do PSA total aumentando a acuidade diagnóstica da doença, bem como permitir eliminar biópsias desnecessárias. Nota-se uma relação persistente entre o diagnóstico de CaP e o valor de PSA livre sendo que, quando presente a doença, metade dos pacientes apresenta baixa porcentagem de PSA livre. A medida que a % PSA livre aumenta, observa-se em paralelo uma diminuição da porcentagem de indivíduos com CaP até a marca de "cutoff" de 20% de PSA livre, onde a partir deste valor, verificou-se um ligeiro aumento da porcentagem de neoplasias concomitante com o aumento da % PSA livre¹¹.

A cinética do PSA no soro tem sido usada no acompanhamento do CaP. A taxa de aumento do nível de PSA pode ser descrita usando o *PSA doubling time* (PSADT) ou a velocidade do PSA (PSAV) que tem se mostrado uma diferença significativa entre homens com ou sem a doença¹².

Dados do Estudo sobre Envelhecimento de Baltimore sugeriu que a PSAV entre 0,35 ng/ml/ano podem identificar risco de morte em pacientes com CaP com PSA < 4,0 ng/ml quando este possui a qualidade de ainda ser curável¹³.

A densidade do PSA (PSAD), que é a razão entre o valor absoluto do PSA e o volume da próstata é um dos novos parâmetros que vêm sendo utilizado para aumentar a especificidade deste antígeno. Quando usado isoladamente com o ponto de corte recomendado de 0,15 ng/ml/cc, a PSAD atinge sensibilidade de 60% sendo que na análise de Castro *et al.*, (2011)¹, os pacientes com resultados positivos para CaP apresentaram média de PSAD de 0,31 ng/ml/cc.

O estudo recente realizado em Seul revelou que os níveis de PSA em homens coreanos, japoneses e taiwaneses com CaP são menores quando comparados com caucasianos alertando para que as faixas de PSA por idade específica utilizadas nessa etnia devem ser menores, evidenciando a diferença racial na produção de PSA por pacientes com a doença em curso¹⁴.

Segundo a Sociedade Brasileira de Urologia¹⁶, o valor normal do PSA sérico varia entre 0 e 4 ng/ml. Acredita-se que essa substância seja liberada para a corrente sanguínea quando houver ruptura dos

mecanismos que o retém no tecido prostático como isquemias, infartos, processo inflamatórios e câncer, além da hiperplasia prostática benigna que ao aumentar o número de células produtoras de PSA, conseqüentemente promove aumento do seu nível sérico embora essa elevação seja proporcionalmente a décima parte do aumento provocado por neoplasia por grama de tecido aumentado (SBU, 2006).



Figura 3: Estrutura do Antígeno Prostático Específico¹⁵.

Atualmente a medição dos níveis séricos de PSA faz parte da rotina diagnóstica para o CaP sendo o exame "padrão ouro" para o diagnóstico precoce junto com o TR¹¹.

Segundo Carvalho (2009)¹¹, antes da utilização do PSA no diagnóstico de CaP, aproximadamente 35% dos pacientes suspeitos apresentavam depois da cirurgia gânglios linfáticos positivos e 2/3 já com doença avançada. Com a introdução do PSA após 1987, observou-se uma mudança no padrão diagnóstico a favor da doença localizada em detrimento da doença avançada.

No estudo mexicano de Sánchez *et al.* (2007)⁵ que envolveu 340 pacientes com média de idade de 66 anos, 32% dos pacientes diagnosticados com CaP apresentaram no momento da biópsia PSA > 20 ng/ml e 68% tiveram 20 ng/ml ou menos.

Uma fração de PSA > 4 ng/ml está associado a um aumento de 20 vezes no risco de desenvolver um CaP⁶.

O PSA no soro encontra-se sob a forma molecular livre ou ligado a inibidores endógenos de protease, com 70 a 90% do PSA na forma complexada à 1-antiquimiotripsina (ACT) e uma pequena quantidade complexada à α 1-antitripsina e proteína C. Aproximadamente de 10 a 30% do PSA total no soro circula na forma livre. Uma porção do PSA está ligada à α 2-macroglobulina, não sendo porém, detectável por não ser imunorreativa⁷.

O CaP descarrega geralmente trinta vezes mais quantidade de PSA no soro que a Hiperplasia Prostática Benigna que é a doença não maligna mais comum de aumento de PSA sérico. Em pacientes com doença maligna prostática, observou-se redução do PSA livre com relação ao PSA total o que não acontece na Hiperplasia Benigna Prostática¹⁷.

Para Nassif (2009)⁴, pacientes com valores de PSA < 4 ng/ml há 80% de probabilidade da doença estar restrita ao órgão, nos casos com PSA < 10 ng/ml a cintilografia óssea e tomografia computadorizada da pelve são desnecessárias devido ao baixo risco de metástase à distância. Situações com PSA > 10 ng/ml o risco de extensão extra-capsular é acima de 60% e para PSA > 50 ng/ml há risco altamente significativo de doença metastática à distância.

Dantas (2010)⁷ constatou que valores de PSA entre 4 e 25 ng/ml, indicam alguma forma de doença prostática embora não são definitivos para o diagnóstico de CaP, variando a probabilidade para a malignidade de 20% a 50. Vale lembrar que células tumorais indiferenciados nem sempre produzem PSA com chance de resultar em falso-positivos. Por isso valores séricos baixos de PSA não descartam definitivamente o carcinoma de próstata, mostrando a importância do TR.

Em estudo com 492 biopsias prostáticas realizadas com pacientes entre 42 e 91 anos ao longo de 2007 e 2008 em Portugal, afirma que o rastreamento por PSA pode ser responsável por um possível sobre diagnóstico já que, apoiado em um estudo anterior com resultados semelhantes (conhecido como estudo de Thompson), uma proporção significativa de pacientes com um pequeno foco latente de CaP não desenvolveriam a doença embora o sobre tratamento relacionado (cirurgia, radioterapia ou privação androgênica) seria responsável por considerável deterioração desnecessária na qualidade de vida desses indivíduos¹¹.

4. CONCLUSÃO

O uso do PSA no diagnóstico do Câncer de Próstata tem se mostrado um grande avanço para a saúde da população masculina, embora não seja extremamente específico para a neoplasia desse órgão uma vez que pode apresentar-se elevado em praticamente qualquer doença prostática. A associação ao toque retal aumenta consideravelmente a chance de detecção dessa doença sendo os dois exames (associados) altamente recomendados no início da investigação clínica.

Relacionando a produção de PSA com mecanismo de carcinogênese, quanto menor o grau de diferenciação celular menor a probabilidade de produção desse antígeno havendo a possibilidade portanto de, em um tumor completamente indiferenciado, não ser produzido. Esse fato nos leva a acreditar que apenas o nível sérico de PSA não é, e nem deve ser, o único indicador de doença neo-

plásica prostática sendo indispensável até o momento o exame de TR na investigação clínica reforçando a importância do mesmo em trabalhos de conscientização da população visando o aumento do número de pessoas examinadas nas campanhas de prevenção do CaP.

Observado que PSA sérico < 4 ng/ml (normal) não exclui o risco do paciente possuir CaP aliado ao fato de que algumas condições clínicas em que há presença de neoplasia prostática maligna porém em situação subclínica, onde o portador jamais desenvolverá a doença e devido ao sobre tratamento sofrerá deterioração de sua qualidade de vida tornando então seu futuro incerto, notamos a necessidade de maiores estudos que estabeleçam critérios para a adequada indicação do prosseguimento do tratamento sob condições especiais como acima mencionado.

REFERÊNCIAS

- [1] Castro HAS, *et al*. Contribuição da densidade do PSA para prever o câncer de próstata em pacientes com valores de PSA entre 2.6 e 10.0 ng/ml. *Rev Radiol Brasileira*. 2011; 44(4):205-9.
- [2] Rodriguez ALP. Lineamentos para el manejo, diagnóstico y reporte de cáncer de próstata en especímenes de prostatectomia radical. *Rev Patol latino-americana*. 2008; 46(3):248-62.
- [3] Gutiérrez LR, *et al*. Bloqueo androgénico completo intermitente para el manejo del cáncer metastásico de la próstata. *Bol Colégio Mexicano de Urologia*. 2010; XXV(1):35-43.
- [4] Nassif AE. Análise do valor prognóstico dos marcadores imuno-histoquímicos P27, MIB1 e CD34 no carcinoma de próstata localizado. Curitiba, 2009. Dissertação de Doutorado - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- [5] Sánchez JM, *et al*. Características clínicas al tacto rectal y niveles de APE, comparados con resultado histopatológico en BTRUS. *Bol Colégio Mexicano de Urologia*. 2007; XXII(2):70-6.
- [6] Naranjo HGR. La espectroscopia, auxiliar para diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con antígeno prostático persistentemente elevado y biopsias previas negativas. *Bol Colégio Mexicano de Urologia*. 2010; XXV(2):66-74.
- [7] Dantas VCR, *et al*. Níveis de antígeno prostático específico (PSA) em indivíduos com diferentes hábitos alimentares. *Rev Bras Anal Clínicas*. 2010; 42(2):111-14.
- [8] López MRR, *et al*. Patologias benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. *Rev Biomed*. 2010; 18(1):47-59.
- [9] Ministério da Saúde - INCA - Estimativa 2012 - Incidência de Câncer no Brasil. disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>>. Acesso em 09 mar. 2013.
- [10] Ramirez AG, *et al*. Comparación de 12 contra 18 muestras en la biopsia de próstata para el diagnóstico de cáncer de próstata: estudio prospectivo aleatorizado. *Bol Colégio Mexicano de Urologia*. 2010; XXV(1):12-16.
- [11] Carvalho JLPS. Diagnóstico de Carcinoma da Próstata - Valor do PSA. Porto, 2009. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.
- [12] Thomas K, *et al*. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in untreated, localized prostate cancer: PSA velocity vs PSA doubling time. *J BJU International*. 2009; 103(7):872-6.
- [13] Tang P, *et al*. Prostate-specific antigen velocity based risk-adapted discontinuation of prostate cancer screening in elderly men. *J BJU International*. 2010; 108(1):44-8.
- [14] Shung MS, *et al*. Practice Patterns of Korean Urologists for Screening and Managing Prostate Cancer according to PSA Level. *J Yonsei Med*. 2012; 53(6):1136-41.
- [15] Protein Data Bank - An Information Portal to Biological Macromolecular Structures - Disponível em <http://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=1GVZ&bionumber=1>. Acesso em 02/02/2013.
- [16] Sociedade Brasileira de Urologia, Câncer de Próstata - marcadores tumorais, Disponível em: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAgt0AD/cancer-prostata-marcadores-tumorais#>. Acesso em 05/02/2013.
- [17] Obralic N, *et al*. Values of prostate specific antigen in patients with operable prostate carcinoma. *J Med Arh*. 2009; 63(1): 34-7.

