

SERUM LEVELS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS SCREENED FOR PROSTATE CANCER

FRANCISCO P. DA FONSECA, DONALDO B. VENEZIANO,
REGINA C. BETTI, CELINA O. OKAWA

Division of Urology, Oncocentro Foundation, SP, Brazil

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to assess serum levels of prostate-specific antigen (PSA) in patients clinically normal and with prostatic disease.

Material and Methods: A clinical evaluation of 465 patients over 40 years old was performed for prostatic disease. The symptoms were evaluated according to the International Symptoms Prostate Score (1991). Evaluation included digital rectal examination and the determination of serum PSA. Sextant transrectal biopsy of the prostate guided by ultrasound was performed on patients suspected of having prostate cancer.

Results: The mean age of the patients was 56.8 years and varied from 40 to 99 years. Among the patients evaluated, 30.8% were less than 50 years old. The final diagnosis were normal prostate, prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH), prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in 40.4%; 2.8%, 52%; 3.2% and 1.5% of the cases, respectively. Forty-one patients (8.8%) were biopsied. The mean PSA in normal patients and with BPH were 1.0 and 1.42 ng/ml, respectively. Patients with prostatitis, PIN and prostate cancer had PSA levels higher than 7 ng/ml. The distribution of PSA in patients with BPH was 1.28, 1.65, 2.76 and 5.43 ng/ml in following age intervals: less than 50, 50-59, 60-69 and more than 60 years old, respectively. For the same age intervals, mean PSA in patients with normal prostates were median PSA 1.24; 1.19; 1.80 and 4.80 ng/ml, respectively.

Conclusion: The PSA media was in normal patients 1.33 ng/ml and in patients with BPH was 2.46 ng/ml. The real values of PSA by age intervals in Brazilian population remain object to investigations.

Key words: prostate; prostatic neoplasms; benign prostatic hyperplasia; prostate-specific antigen; screening
Braz J Urol, 27: 32-36, 2001

INTRODUÇÃO

No Brasil, no ano de 1999, o câncer de próstata (CaP) ficou em 3o. lugar na incidência, superado apenas pelos tumores de pele e pulmão. Quando se avalia a sua incidência por regiões, no sudeste o CaP é o mais incidente, e nas regiões centro-oeste, sul, nordeste e norte ocupava respectivamente a 2o., 3o., 3o., 4o. lugares. Neste mesmo ano, o CaP foi considerado a 3a. causa de mortalidade por câncer, superado apenas pelo câncer de pulmão e estômago. Estratificando-se por idade, no entanto, o CaP representou a 1a. causa de morte em indivíduos acima dos 80 anos. No Brasil, 6.3% das neoplasias são causa-

das pelo CaP, enquanto que o de colo uterino é 2.3%. Portanto, o CaP é uma prioridade de saúde pública (1). Os recursos para seu diagnóstico devem visar a detecção precoce ao invés do rastreamento ("screening"). No rastreamento, o diagnóstico é feito indiscriminadamente, enquanto que na detecção precoce a população alvo é estimulada pelos programas educacionais de saúde.

A finalidade do presente estudo foi delinear o perfil da doença prostática e determinar o PSA médio por diagnóstico nosológico dos pacientes que procuraram o Serviço de Urologia da Fundação Oncocentro de São Paulo para prevenção do CaP, durante o ano de 1999.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de fevereiro até dezembro de 1999, 465 pacientes com mais de 40 anos foram atendidos para detecção precoce do CaP. Um registro de dados clínicos com testes de múltipla escolha foi criado para a coleta de dados demográficos e clínicos.

Os sintomas miccionais foram avaliados pelo Escore Internacional dos Sintomas Prostáticos (I-PSS) de 1991 (2). Os pacientes com escore do I-PSS até 3 foram considerados assintomáticos. Os pacientes com escore de 4-7, de 8-19 e de 20-35 foram considerados como portadores de prostatismo leve, moderado e grave, respectivamente.

No exame físico urológico foram avaliadas as características da próstata ao toque retal. Todos os pacientes realizaram o PSA, mas o volume prostático foi avaliado pela ultra-sonografia abdominal apenas nos pacientes com prostatismo. Os pacientes com suspeita de câncer foram submetidos a ultra-sonografia transretal com biópsia da próstata ao acaso.

Os critérios para a indicação da biópsia prostática foram: presença de nódulo prostático, PSA elevado para idade do paciente ou para o volume prostático (densidade do PSA). Não se utilizou a relação PSA livre/PSA total pela não disponibilidade do método.

Os pacientes com próstata maior de 30 g avaliado pela ultra-sonografia foram considerados portadores de hiperplasia prostática benigna (HPB), independente da idade do paciente ou do escore de sintomas. Da mesma forma, considerou-se que os pacientes sem prostatite, sem neoplasia intra-epitelial (PIN) ou câncer, com escore de sintomas maior que 3 como portadores de HPB.

Os pacientes foram classificados conforme a impressão do diagnóstico como portadores de próstata normal, HPB, prostatite, PIN e CaP. O PSA dos pacientes com próstata normal e HPB por representarem grupos mais expressivos foram objeto de análise estatística para definir suas variações da normalidade por faixa etária. A análise estatística foi feita utilizando-se o programa Epiinfo 4.6, e os dados avaliados pelos testes de Fisher & Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

A idade média dos 465 pacientes avaliados foi de 56.8 anos e variou de 40 a 99. No grupo de pacientes com próstata normal e HPB, a idade média foi de 51.9 (40-77) e 58.8 (40-89) anos, respectivamente. Entre os pacientes, 30.8% dos pacientes tinham idade \leq 50 anos.

Os antecedentes familiares para câncer de próstata ocorreram em 9.2% dos casos.

A quase totalidade dos pacientes com próstata normal eram assintomáticos (I-PSS), ou seja, 94.6% dos casos. Os portadores de HPB foram classificados em: assintomático e com prostatismo leve, moderado ou grave em 36 (14.8%); 95 (39.2%); 83 (34.2%), e em 28 (11.5%) pacientes, respectivamente. Na sua maioria, os portadores de HPB apresentavam sintomas miccionais (Tabela-1).

A biópsia prostática foi indicada em 41 pacientes (8.8%) e se detectou 15 casos de CaP (3.2%). A indicação da biópsia foi associada com a presença do nódulo prostático e com a densidade do PSA, em ambos os casos com significância estatística ($p > 0.001$). Na faixa de densidade do PSA de 0.01 e menor que 0.10; de 0.10 e menor que 0.15 e maior que

Table 1 - Patients distribution according to the I-PSS and diagnosis.

Distribuição dos pacientes conforme o escore de sintomas prostáticos e diagnóstico nosológico.

Score	Normal	BPH	PIN	Prostatitis	Cancer	Total
Normal	178	36	2	2	2	220
Mild	8	95	1	1	5	110
Moderate	1	83	3	5	5	97
Severe	1	28	1	5	3	38
Total	188 (40.4%)	242 (52.0%)	7 (1.5%)	13 (2.8%)	15 (3.2%)	465

Table 2 - Number of patients according diagnosis, mean PSA and standard deviation.

Número de pacientes por diagnóstico, média, e desvio padrão do PSA.

Diagnosis	N	Mean PSA (ng/ml)	Standard Deviation
PIN	7	10.62	7.86
Prostatitis	13	10.76	9.49
Cancer	15	33.18	22.88
Normal Prostate	188	1.33	1.04
BPH	242	2.46	3.69

$p < 0.001$, Kruskal-Wallis test (confidence interval = 95%)

0.15, a indicação da biópsia foi de 12.2%; 14.6% e 73.2%, respectivamente.

A distribuição dos pacientes com suas respectivas médias do PSA por diagnóstico nosológico pode ser vista na Tabela-2.

A média do PSA por faixa etária foi avaliada nos pacientes com próstata normal e com HPB, por serem os grupos mais expressivos, sendo que o nível de significância estatística foi $p < 0.001$ e $p < 0.001$, respectivamente (Tabela-3).

que 4 ng/ml em 87.5% no programa de rastreamento em Rotterdam (3).

O crescimento da próstata começa na 4a. década de vida, sendo que dos 51-60 anos, a evidência histológica de HPB é de 50% e após os 80 anos é de 90% (4). Em estudo americano que incluiu 179 homens normais, com idades entre 20 e 49 anos (média de idade de 30.8) e 4448 pacientes com HPB dos 40 aos 79 anos (média de idade de 63.7), o volume da próstata médio foi de 26.3 ml e 43.7 ml, respectiva-

Table 3 - Distribution of the PSA mean in patients diagnosed as normal or with BPH, according to age.

Distribuição das médias do PSA nos pacientes com diagnóstico de próstata normal e de HPB, conforme a faixa etária.

Age (years)	Normal Prostate		BPH	
	N	Mean of PSA (ng/ml)	N	Média do PSA (ng/ml)
40 – 49	78	1.24	42	1.28
50 – 59	83	1.19	88	1.65
60 – 69	25	1.80	79	2.76
> 70	2	4.80	33	5.43

DISCUSSÃO

A casuística revelou que 30.8% dos homens avaliados tinham de 40 e 50 anos. O elevado percentual deve ser resultado do impacto das recentes campanhas de saúde prostática veiculadas à população.

Dos participantes deste estudo, 392 (84.3%) tinham PSA menor que 4 ng/ml. Esta distribuição é semelhante a de Schröder et al., que em 10.523 participantes observaram PSA menor

mente. O PSA médio nestes grupos foi de 0.7 e 2.6 ng/ml, respectivamente (5). No presente estudo, o PSA médio foi de 1.33 ng/ml e 2.46 ng/ml nos pacientes com próstata normal e com HPB, respectivamente. A média do PSA no grupo de pacientes com HPB foi semelhante a americana.

Oesterling et al. propuseram uma variação de normalidade do PSA corrigido para idade (6). A variação do PSA por faixa etária aumenta detecção do CaP em 18% nos homens jovens e diminui em 22% em homens mais velhos (7,8). No presente estu-

do, a média do PSA por faixa etária na população normal foi mais baixa que a descrita por Oesterling, sendo que na 6a., 7a., 8a., 9a. décadas o PSA na porcentagem 75% foi de 0-1.46 ng/ml; 0-1.40 ng/ml; 0-2.80 ng/ml e 0-8.40 ng/ml, respectivamente. Se baseássemos nossos casos para indicação da biópsia prostática por parâmetros americanos estaríamos realizando muito menos biópsia e portanto realizando menos diagnósticos do CaP (Tabela-3). O presente estudo alerta para a possível diferença de normalidade do PSA dos brasileiros em relação à americanos. Portanto, novos estudos devem ser feitos para a determinação da normalidade do PSA no nosso meio. Da mesma maneira, a zona cinzenta do PSA (entre 4-10 ng/ml) e os valores de corte do PSA livre/PSA total não devem corresponder a nossa realidade populacional e devem variar conforme os fabricantes do PSA.

Alguns autores consideram a faixa de 0 a 4.0 ng/ml para a normalidade do PSA. Na ausência de infecção do trato genito-urinário, os pacientes com PSA maior que 4 ng/ml são submetidos à biópsia prostática. Eles defendem este nível de PSA como o melhor valor preditivo positivo e de menor custo para detecção precoce do CaP (9,10).

Smith et al. relataram que os homens com toque retal normal e PSA > 2.5 ng/ml devem realizar exame anualmente, enquanto que os com PSA < 2.5 ng/ml realizariam bianual (13). Caso utilizássemos tal conduta em nosso estudo, 65.7% dos pacientes poderiam realizar seu exame bianual. Esta medida implicaria na redução de custos no programa de prevenção, assim como de tempo e ansiedade dos pacientes. Para corroborar com estas impressões, Schröder et al. detectaram CaP em 0.2% e 1.3% na faixa de PSA de 0-0.9 e 1.0-1.9 ng/ml. Para obter estes índices de detecção do CaP realizaram 917 biópsias em 7163 pacientes (3). Portanto, do ponto de vista epidemiológico não deve ser investigado, exceto se o toque retal for suspeito. Na faixa de PSA de 3 a 3.9 ng/ml e também de 4 a 10 ng/ml, o valor preditivo positivo foi de aproximadamente 25% e, portanto deve-se afastar a possibilidade de CaP (14,15).

Quando o toque é suspeito, a detecção do CaP com PSA entre 0 a 1 ng/ml; de 1.1 a 2.5 ng/ml e 2.6 a

4 ng/ml foi de 5%, 14% e 30%, respectivamente (16). Apenas um dos nossos pacientes com CaP se encontrava nestas condições. Estima-se que 13 a 20% dos homens com PSA de 2.6 a 4.0 ng/ml terão CaP detectável dentro de 3 a 5 anos (17).

Quando o PSA é usado como teste primário no rastreamento para CaP, aproximadamente 10% de todos os homens com mais de 50 anos de idade tem valor maior que 4 ng/ml. Destes, aproximadamente 1/3 tem CaP, enquanto 2/3 tem HPB (8).

CONCLUSÕES

O PSA médio dos pacientes com próstata normal foi 1.33 ng/ml e os com HPB foi 2.46 ng/ml. O verdadeiro valor do PSA por faixa etária na nossa população ainda permanece sob investigação.

Dos 465 pacientes do estudo, 392 (84.3%) tinham PSA menor que 4 ng/ml. Quarenta e um pacientes (8.8%) foram submetidos à biópsia prostática. O presente estudo detectou 3.2% de CaP. Sessenta e cinco por cento dos pacientes com HPB tinham densidade de PSA entre 1 a 10% e os pacientes com PIN, prostatite crônica e CaP tiveram densidade de PSA maior que 0.15 em mais de 70% dos casos.

José Carlos Pereira da Silva e Marilene Biondi Borgonovi colaboraram na elaboração do banco de dados.

REFERÊNCIAS

1. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil: INCA (Instituto Nacional de Câncer), Ministério da Saúde, 1999.
2. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT: The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia: The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*, 148: 1549-1557, 1992.
3. Schröder FH, Crujisen-Koeter I, Koning HI, Vis NA, Hoedemaeker RF, Kranse R: Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol*, 163: 806-812, 2000.

4. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*, 132: 474-479, 1984.
5. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 53: 581-589, 1999.
6. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270: 860-864, 1993.
7. Partin AW, Criley SR, Subong ENP, Zincke, Walsh PC, Oesterling JE: Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. *J Urol*, 155: 1336-1339, 1996.
8. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol*, 162: 293-306, 1999.
9. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol*, 151: 1283-1290, 1994.
10. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, Badalament R, Babaian R and Investigators of the ACS-NPC Detection Project: Cost-effective prostate cancer detection: reduction of low-yield biopsies. *Cancer* 74: 3146-3150, 1994.
11. Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR, Douglas T, Srivastava S, Mostofi FK, McLeod DG: Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA*, 274: 1277-1281, 1995.
12. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*, 147: 817-821, 1992.
13. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD: Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA*, 276: 1309-1315, 1996.
14. Fonseca FP, Lopes A: Diagnóstico do câncer de próstata. *Diagnóstico & Tratamento*, 4: 12-15, 1999.
15. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Méd*, 324: 1156-1161, 1991.
16. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ: Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol*, 161: 835-839, 1999.
17. 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*, 277: 1452-1455, 1999.

Received: April 25, 2000

Accepted after revision: November 18, 2000

Correspondence address:

Dr. Francisco Paulo da Fonseca
Avenida Angélica, 1.996 / cj 507
São Paulo, SP, 01228-200, Brazil
Fax: ++ (55) (11) 3664-7025