

RESULTS OF PROSTATE CANCER SCREENING IN NON-SYMPTOMATIC MEN

IOANNIS M. ANTONOPOULOS, ANTONIO C. L. POMPEO, OMAR R. EL HAYEK,
ÁLVARO S. SARKIS, WLADIMIR ALFER JÚNIOR, SAMI ARAP

Division of Urology, School of Medicine, State University of de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Objectives: To verify prostate cancer prevalence in non-symptomatic men between 50 and 70 years old as well as cancer characteristics.

Material and Methods: 2815 non-symptomatic men had total PSA and digital rectal examination performed between March 1998 and April 1998. Racial distribution was: 2331 Caucasians (83.9%), 373 Blacks (13.4%) and 75 Asiatic (2.7%). PSA was normal in 2554 (91.4%), 4 to 10 in 177 (6.3%) and greater than 10 in 64 (2.3%). DRE was normal in 2419 (86.3%), suspicious in 347 (12.4%) and characteristic for cancer in 37 (1.3%). Men with abnormal DRE and/or PSA had transrectal prostate biopsy indicated.

Results: 461 biopsies were done and 78 tumors was detected (prevalence = 2.8%). Prevalence was progressively higher with age ($p < 0.001$), PSA level ($p < 0.0001$) and DRE findings ($p = 0.0216$). Cancer prevalence in Blacks was 1.65 times higher than in Caucasians ($p > 0.05$) and 94.9% of detected tumors were moderately or poorly differentiated. Sensibility, specificity, positive predictive value, negative predictive value and total accuracy for PSA were respectively: 66.6%; 89.7%; 51.7%; 94.2% and 86.5%. For DRE, the respective values were: 49.1%; 79.4%; 50.9%; 78.3% and 70.3%.

Conclusions: prostate cancer prevalence in the studied population (2.8%) was similar to that of other countries populations. Cancer prevalence in blacks was 1.65 times higher than in Caucasians (difference was not statistically significant). Cancer prevalence becomes higher with aging. The association of DRE and PSA is of paramount importance for cancer diagnosis. The great majority of detected tumors (94.9%) was moderately and poorly differentiated. Brazil probably needs regional studies to better characterize prostate cancer epidemiology due to population heterogeneity.

Key words: prostate; prostatic neoplasm; prostate-specific antigen; screening

Braz J Urol, 27: 227-234, 2001

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata (ACP) é a neoplasia interna mais freqüente no homem sendo a segunda causa de óbito por tumor nos EUA (1) e a terceira causa de óbito por neoplasias no Brasil (2). Nos EUA, o National Cancer Institute estimou para 2000, 180.400 novos casos com aproximadamente 31.900 mortes causadas pela doença (3) sendo que, no Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou, para 1999, 14.500 casos novos com uma projeção de 5.000 mortes pela doença (2).

O objetivo deste trabalho é verificar a prevalência de ACP em população assintomática entre 50 e 70 anos bem como as características dos tumores diagnosticados.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram convocados para atendimento entre 30 de março e 3 de abril de 1998, 3000 homens assintomáticos com idades entre 50 e 70 anos, pelos canais de comunicação de massa, para rastreamento

gratuito de ACP. Compareceram 2815 indivíduos que foram submetidos a exame físico prostático (EFP) realizado por urologistas, e dosagem de PSA total (eletroquimioluminescência da Boeringer-Manheim®, limite de detecção = 0.03 ng/ml). O valor máximo da escala de leitura do aparelho foi 100, ou seja, valores mais altos eram classificados como > 100 independentemente dos níveis que apresentassem. Os homens foram classificados quanto à etnia pelo médico examinador em: amarelos, brancos e negros, sendo que negros eram todos os indivíduos com características físicas da etnia negra como pele escura, feições negróides e cabelo típico. Aqueles com traços orientais foram classificados como amarelos e os de-

mais foram considerados brancos. A idade variou de 50 a 77 anos (média = 59), pois foram incluídos 41 homens com idade entre 71 e 77 anos (Figure-1).

As características da população estudada estão representadas na Table-1.

Todos os homens eram residentes no estado de São Paulo à exceção de 4 deles. Os indivíduos com PSA maior que 4.0 ng/ml e/ou EFP anormal (presença de nódulos duros; áreas com aumento de consistência) foram orientados a realizar biópsia transretal de próstata sendo os pacientes distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: GI – biópsias guiadas por ultrassom transretal; GII – biópsias orientadas digitalmente pelo examinador. A técnica utilizada para as biópsias foi a da retirada de fragmentos por amostragem sextante.

Os dados foram pré-analisados e classificados em paramétricos (gaussianos) e não-paramétricos (não-gaussianos). Quando dados paramétricos eram analisados os mesmos foram expressos em média e desvio padrão. Nas situações em que a análise se referia a dados não-paramétricos os mesmos foram expressos em mediana e percentis de 25% e 75%. Sempre que realizada a análise de dados comparativos (presença/ausência ou positivo/negativo) foi feito o teste de Qui-quadrado com correção de Yates ou teste exato de Fisher. Foram considerados significantes os valores de $p \leq 0.05$, ou seja, correu-se risco a = 5% de se cometer erro de primeira ordem. Para verificar se os resultados observados com o emprego de um teste ou conjunto de testes foram estatisticamente significantes em relação aos resultados esperados foi empregado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

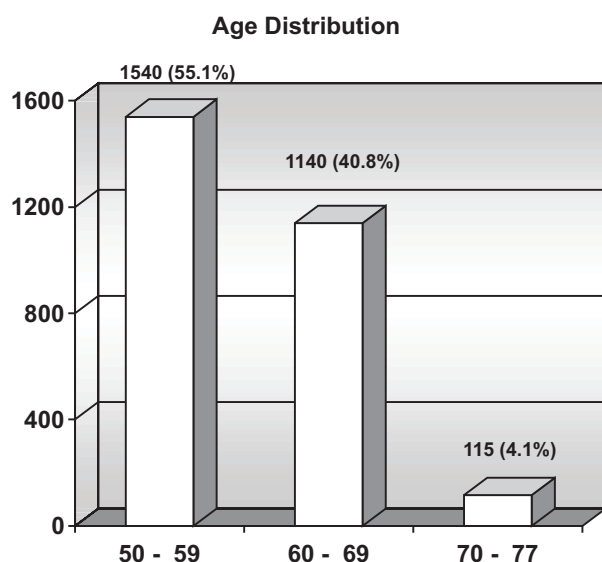


Figure 1 - Age distribution.

Table 1 - Characteristics of the population studied.

	N	Distribution		
Race	2779 (98.7%)	Asiatic = 75 (2.7%)	Caucasian = 2331 (83.9%)	Black = 373 (13.4%)
PSA	2795 (99.3%)	PSA ≤ 4.0 = 2554 (91.4%)	4.0 < PSA ≤ 10.0 = 177 (6.3%)	PSA > 10.0 = 64 (2.3%)
DRE	2803 (99.6%)	normal = 2419 (86.3%)	suspicious = 347 (12.4%)	characteristic = 37 (1.3%)

PSA = prostatic specific antigen; DRE = digital rectal examination.

Suspicious = DRE suspect for tumor; characteristic = DRE characteristic for tumor.

RESULTS OF PROSTATE CANCER SCREENING

RESULTADOS

Foram indicadas 557 biópsias (557/2815 ou 19.8% da população) sendo efetivamente realizadas 461 (461/557 ou 17.2% de abstenção). A distribuição das biópsias segundo a indicação está demonstrada na Table-2.

Foram diagnosticados 78 tumores resultando numa prevalência populacional de 2.8%. Das biópsias indicadas, 16.9% foram positivas para tumor sendo necessárias 5.9 biópsias para detectar um câncer.

A Table-3 mostra a prevalência de ACP de acordo com o resultado dos testes (EFP e PSA) empregados em sua detecção. Cada teste ou associação de testes empregada foi submetida a estudo estatístico para verificar se haveria diferença significativa na detecção de câncer com o uso do mesmo.

A Table-4, mostra a prevalência de tumor nos indivíduos levando-se em conta apenas alterações do PSA. Sua interpretação mostra que quanto mais alto o valor do PSA maior o risco de ACP.

Table 2 - Biopsy criteria distribution.

	PSA	DRE	PSA + DRE	Total
Indicated*	166 (30.0%)	314 (56.8%)	73 (13.2%)	553
Performed**	140 (30.6%)	260 (56.8%)	58 (12.6%)	458

* in 4 cases there was no information on DRE or PSA; ** in 3 cases there was no information on DRE or PSA.

Table 3 - Cancer prevalence according to positivity of the tests (digital rectal examination - DRE and PSA).

DRE	PSA	Biopsy (n)	Tumor (n)	%	P
Normal	4.1 - 10	113	22	19.5	< 0.0001
Normal	> 10	27	9	33.3	< 0.0001
Suspicious	0 - 4	240	13	5.4	0.0727*
Suspicious	4.1 - 10	30	9	30	< 0.0001
Suspicious	> 10	19	14	73.7	< 0.0001
Characteristic	0 - 4	20	2	10	0.307*
Characteristic	4.1 - 10	4	3	75	0.035
Characteristic	> 10	5	4	80	0.018
Total	-	458	76♦	-	-

Suspicious = DRE suspect for tumor; characteristic = DRE characteristic for tumor. Test of observed versus expected for each situation; *results not significant; ♦ one case of carcinoma without PSA available and other case without DRE available. Test of Kolmogorov-Smirnov (test of observed versus expected).

Table 4 - Cancer prevalence according to PSA level (regardless DRE).

PSA	Biopsy (n)	Tumor (n)	%
4.1 - 10	147	34	23.1%
> 10	52	28	53.8%

Qui-square test, $p < 0.0001$; in one case of cancer, the PSA was not available, and therefore was not included in this table.

Table 5 - Cancer prevalence according to digital rectal examination (DRE), regardless PSA.

DRE	Biopsy (n)	Tumor (n)	%
Suspicious	291	37	12.7%
Characteristic	29	9	31%

Suspicious = DRE suspect for tumor; Characteristic DRE characteristic for tumor. Fisher exact test; $p = 0.0216$; "odds ratio" = 0.3 with confidence index IC 95% (0.13 : 0.76).

RESULTS OF PROSTATE CANCER SCREENING

Já a Table-5, mostra a prevalência de tumor nos indivíduos com anormalidades de EFP, independentemente do uso do PSA. Sua interpretação mostra que quanto mais alterado o EFP maior a chance de se encontrar tumor muito embora o risco relativo de uma situação para outra (EFP suspeito versus característico) seja pequeno.

A prevalência de ACP por faixa etária pode ser vista na Table-6. Quanto maior a idade, maior o risco de ACP.

Table 6 - Cancer prevalence according to age.

Age (years)	Number of Tumors	Number of Patients	Prevalence
50 - 59	20	1539	1.3%
60 - 69	51	1140	4.5%
70 - 77	6	115	5.2%

Qui-square test, $p < 0.0001$; in one case of cancer, the patient's age was not available.

Table 7 - Racial prevalence of prostate cancer.

Race	Number of Tumors	Number of Patients	Prevalence
Caucasian	60	2326	2.6%
Black	16	371	4.3%

Fisher test, $p = 0.0717$; relative risk = 1.104 with confidence index 95% (0.9764; 1.248). Forty-three patients did not have information on race and no cancer was diagnosed in 75 Asiatic patients.

Table 8 - Overall accuracy of PSA in cancer detection.

Condition	PSA > 4.0 ng/ml	PSA ≤ 4.0 ng/ml		
Biopsy positive	30 (9%)	15 (5%)		
Biopsy negative	28 (9%)	245 (77%)		
Fisher exact test, $p < 0.0001$				
Sensibility	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Total accuracy
66.6%	89.7%	51.7%	94.2%	86.5%
Odds ratio = 17.5 with confidence index 95% (8.4 : 36.4)				

A Table-7 mostra a prevalência de ACP por etnia sendo a diferença entre brancos e negros marginalmente significativa.

A distribuição dos tumores pelo escore de Gleason pode ser vista na Figure-2.

A distribuição dos tumores por faixas de PSA pode ser vista na Figure-3 (um caso sem PSA disponível para análise).

Cancer X Gleason score

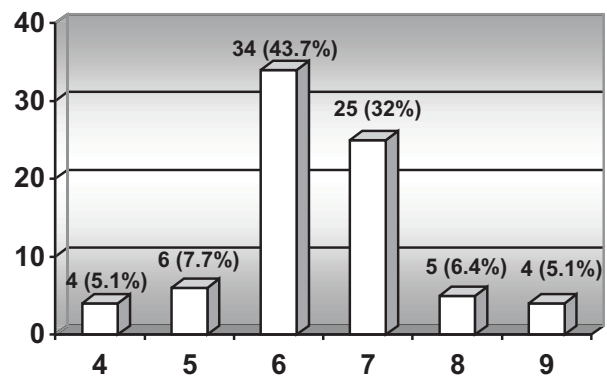


Figure 2 - Gleason score of detected cancers.

Dos 15 tumores (19.5%) com PSA normal, 4 (5.2%) apresentaram PSA < 1.0 ng/ml (0.4 a 0.8 ng/ml).

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo bem como acurácia total dos testes empregados na detecção de câncer podem ser vistos nas Tables-8 e 9.

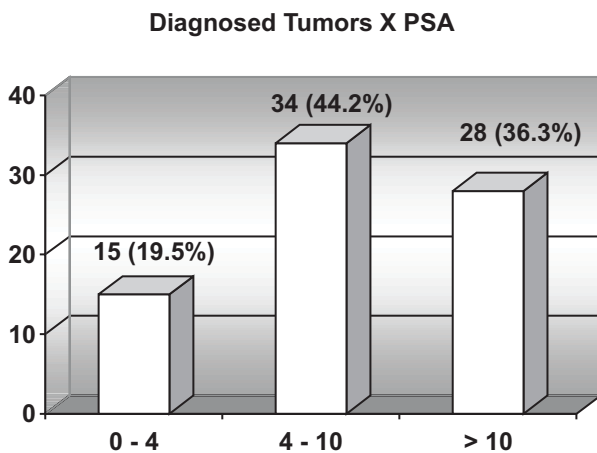


Figure 3 - PSA level distribution of detected cancers.

DISCUSSÃO

O I Consenso Brasileiro do Câncer de Próstata estabeleceu que é recomendável a realização anual de EFP e dosagem de PSA nos homens com mais de 50 anos ou acima de 40 anos se forem negros ou tiverem história de ACP em parentes de primeiro grau (4). O índice de detecção de ACP em nosso trabalho (2.8%) foi semelhante ao de outras casuísticas que referem valores entre 2.6% e 7.2% (5-7). Apesar de ainda não haver provas definitivas de que programas de rastreamento aumentam a sobrevivência dos pacientes com diagnóstico precoce de ACP, começam a surgir indícios de queda na mortalidade da doença (8). Este fato pode ser explicado pelo uso do PSA, que modificou as características dos tumores diagnosticados (9).

De fato, podemos encontrar PSA alterado entre 10% e 52.3% dos homens com idade maior ou igual a 50 anos (6,7), sendo que 15.7% destes apresentam PSA compreendido entre 4.1 e 10.0 ng/ml (10). Em nossa casuística, o percentual de indivíduos com PSA alterado não diferiu de modo significativo destes relatos, pois notamos que 8.6% dos homens apresentaram PSA > 4.0 ng/ml. Observa-se ainda que 6.3% dos indivíduos da nossa casuística apresentaram PSA entre 4.1 e 10.0 ng/ml o que também não difere expressivamente dos valores referidos na literatura. Estes dados são importantes quando consideramos o risco de câncer em cada faixa de PSA, pois, independentemente do EFP, indivíduos com PSA na faixa 4-10 ng/ml apresentaram prevalência de 23.1% de tumor em nossa casuística comparado com 11.3% a 29.4% (11,12) sendo que, acima de 10 ng/ml este percentual subiu para 53.8%.

Quando comparamos os resultados deste trabalho com os do rastreamento de ACP feito por Martins et al. na região de Ribeirão Preto, notamos que, naquela região, a prevalência de câncer para os indivíduos com PSA entre 4.1 e 10 ng/ml é de 11.3% e de 43.3% quando o PSA é maior que 10 ng/ml (12). Como se pode notar, na faixa de PSA entre 4.1 e 10 ng/ml a diferença da prevalência de câncer entre as 2 casuísticas é superior a 100% demonstrando heterogeneidade populacional ou metodologia de estudo não superponível.

Quanto ao EFP, 13.7% dos pacientes apresentavam anormalidades, número consideravelmente

Table 9 - Overall accuracy of digital rectal examination (DRE) in cancer detection.

Condition	DRE Positive	DRE Negative		
Biopsy positive	30	31		
Biopsy negative	28	108		
Qui-square test (15.22) with Yates correction, $p < 0.0001$				
Sensibility	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Total accuracy
49.1%	79.4%	51.7%	76.7%	70%
Odds ratio = 3.7 with confidence index 95% (1.9 : 7.1)				

elevado pois a literatura refere valores menos expressivos (13,14). Alterações no EFP implicaram maior risco de câncer pois, independentemente do PSA, EFP suspeito ou característico revelou câncer em 12.7% e 31% dos casos respectivamente (Table-5), resultados similares aos da literatura que oscilam entre 21.4% e 50% (15,16). Neste aspecto é interessante frisar que, embora seja importante que médicos generalistas também façam o EFP, o número de tumores diagnosticados por eles será provavelmente menor que por urologistas os quais apresentam usualmente maior sensibilidade para este exame (17). A variabilidade inter-examinador pode ser observada também entre urologistas o que pode ter sido responsável pelo grande número de biópsias realizadas para detectar um câncer no grupo de pacientes com PSA normal indicando que muitos homens examinados tiveram a próstata colocada sob suspeição afetando negativamente a especificidade do EFP (Tables-8 e 9).

O ACP pode ser detectado em homens com alterações exclusivas de EFP (Table-3) fazendo com que este seja imprescindível para o rastreamento da doença. No entanto, número desproporcionalmente maior de biópsias é necessário para pacientes nesta situação e seria desejável o uso de critérios adicionais para indicação de biópsia neste subgrupo. De fato, quando o PSA está normal, o EFP suspeito ou característico implica respectivamente, na indicação de 18.5 e 9 biópsias para se detectar um câncer comprovando sua baixa especificidade.

Quando os pacientes recusam o EFP, devem ser alertados sobre os riscos de rastreamento baseado exclusivamente no PSA muito embora seja possível estimar a probabilidade de ACP analisando apenas a dosagem daquele marcador (Table-4). O percentual, no entanto, de pacientes com diagnóstico de tumor e PSA normal (19.5%) foi expressivo apesar da literatura referir valores de até 35% (18). É igualmente preocupante que 5% dos tumores tenham PSA excepcionalmente baixo ($PSA < 1.0$ ng/ml). Estes dados reforçam a importância do EFP e talvez a necessidade de rever o valor de 4.0 como limite superior de normalidade. Por outro lado, provavelmente podemos prescindir do EFP em homens

cujo PSA seja menor de 0.4 ng/ml, pois, abaixo deste valor não encontramos câncer em nossos pacientes. O número de pacientes com $PSA < 0.4$ ng/ml foi igual a 252 o que corresponde a 9% do total. Em termos populacionais o número é considerável pois implica que 1 em cada 11 homens poderia eventualmente prescindir do EFP.

Merece grande destaque a associação de EFP com PSA, pois, nestas condições, a chance de se detectar tumor variou de 30% a 80% (Table-3). Em que pesem as particularidades de cada situação, analisando globalmente, foram necessárias 5.9 biópsias para detectar um câncer comprovando que medidas propedêuticas adicionais são necessárias para melhorar a especificidade do rastreamento.

Concordando com dados da literatura, a idade foi fator de risco para ACP (19). Por outro lado, ao contrário de outras publicações (20), a maior prevalência de ACP em negros do que brancos não alcançou significância estatística o que provavelmente significa que a população brasileira é diferente daquela estudada em outros países ou que a maior miscigenação observada em nosso meio dificulta a melhor caracterização do fator racial.

A análise da gradação histológica dos tumores diagnosticados pela biópsia mostrou que a grande maioria (94.9%) foi moderadamente diferenciada ou indiferenciada, um indício de que tumores detectados em programas de rastreamento são biologicamente mais importantes do que aqueles encontrados incidentalmente em autópsias (19).

CONCLUSÕES

A prevalência de ACP na amostra estudada (2.8%) foi similar à descrita em outras populações.

A prevalência em negros foi de 4.3% e em brancos de 2.6%. A diferença de prevalência entre brancos e negros não atingiu nível de significância estatística embora tenha sido 1.65 vezes mais alta em negros.

A prevalência de ACP aumenta progressivamente com a idade.

A associação de EFP e PSA é fundamental para o diagnóstico de câncer de próstata.

Os tumores encontrados foram, em sua maioria (94.9%) moderadamente diferenciados ou indiferenciados.

O Brasil, por suas dimensões continentais e população etnicamente heterogênea necessita de estudos epidemiológicos regionais.

*Isac Castro realizou a análise estatística.
Alexsandro Gomes da Silva e Fátima Jesus
forneceram apoio em informática.*

REFERÊNCIAS

1. Klee E, Oesterling JE: PSA and staging of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 20: 695-704, 1993.
2. INCA Instituto Nacional do Câncer. Dados disponíveis pelo site URL: <http://www.inca.org.br> Instituto Nacional do Câncer, maio, 2000.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*, 50: 7-33, 2000.
4. Damião R, Aguinaga SD, Pompeo ACL: História Natural do Câncer de Próstata. In: I Consenso Brasileiro do Câncer de Próstata. Rio de Janeiro, Editora BG Cultural: pp.1-12, 1998.
5. Mäkinen T, Määttänen L, Stenman U, Hakama M, Rannikko S, Aro J, Juusela H, Auvinen A, Tammela T: Detection of clinically organ-confined prostate cancer is increased in the Finnish screening trial. Program and abstracts from the American Urological Association 95th Annual Meeting; Atlanta, Georgia. Abstract 385, 2000.
6. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, Dekernion JB, Ratliff TY, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, Macfarlane MT, Southwick PC: Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristics curves. *J Urol*, 152: 2037-2042, 1994.
7. Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ: Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng/ml. *J Urol*, 149: 507-509, 1993.
8. National Center for Health Statistics. Available from Internet: URL: <http://www.nci.nih.gov> National Cancer Institute, Dezembro, 1997.
9. Soh S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT: Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? *J. Urol*, 157: 2212-2218, 1997.
10. Stamey TA, McNeal JE: Adeno Carcinoma of the Prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (eds.). *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders, pp.1159-1221, 1992.
11. Schmid HP, Ravery V, Billebaud T, Toublanc M, Boccon-Gibod LA, Hermieu JF, Delmas V, Boccon-Gibod L: Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermediate prostate-specific antigen levels. *Urology*, 47: 699-703, 1996.
12. Martins ACP, Cologna AJ, Suaid HJ, Maciel LMZ, Falconi RAR, Rocha JN, Yamasaki R: A importância do PSA e do toque retal no diagnóstico precoce do câncer prostático. *Acta Cirúrgica Brasileira*, suplemento 1: 40-43, 1998.
13. Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW, Catalona WJ: Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol*, 157: 195-198, 1997.
14. Thompson IM, Ernst JJ, Gangai MP, Spence R: Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. *J Urol*, 132: 690-692; 1984.
15. Kozlowski JN, Grayhack JT: Carcinoma of the Prostate. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds.). *Adult and Pediatric Urology*. 3. ed., St. Louis, Mosby Yearbook, pp. 1575-1713, 1996.
16. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL: 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: 1283-1290, 1994.
17. Smith DS, Catalona WJ: Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*, 45: 70-74, 1995.
 18. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: the Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am*, 20: 713-725, 1993.
 19. Dhom G: Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate: classification and grading of prostatic carcinoma. Recent results. *Cancer Res*, 60: 14-26, 1977.
 20. Myers RE, Wolf TA, Balshem AM, Ross EA, Chodak GW: Receptivity of African-American men to prostate cancer screening. *Urology*, 43: 480-487, 1994.

Received: November 28, 2000

Accepted after revision: June 19, 2001

Correspondence address:

Dr. Ioannis Michel Antonopoulos
Rua Jaraguá, 192
São Paulo, SP, 01129-000, Brazil
Fax: ++ (55) (11) 3225-9505
E-mail: antonop@ig.com.br