

THE INFLUENCE OF AGE AND PROSTATIC VOLUME ON SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVELS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

ÉZER A. MELO, LUIS A.S. RIOS, DEMERVAL MATTOS JR.

Division of Urology, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Over the past few years, prostate specific antigen (PSA) has emerged as the best tumor marker for this organ. However, PSA is not cancer-specific and can be elevated in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). In order to better define the influence of BPH on serum PSA levels, blood samples from 146 BPH patients were assayed for PSA and the values were correlated with patient's age and prostate volume. The mean PSA for the age groups 40 to 49 years, 50 to 59 years, 60 to 69 years, and over 70 years were 0.8 ng/ml, 1.7 ng/ml, 3.15 ng/ml, and 4.72 ng/ml, respectively. The increase in PSA levels also paralleled prostate enlargement. Thus, prostate sizes of < 30 g, 30 to 39 g, 40 to 59g, over 60g, corresponded to mean PSA values of 1.58, 2.05, 3.97 and 6.19 ng/ml, respectively. Pearson's parametric correlation for age vs. prostatic volume ($r = 0.25975$, $p = 0.002$), age vs. PSA ($r = 0.37513$, $p = 0.0001$) and prostatic volume vs. PSA ($r = 0.59784$, $p = 0.0001$) were all statistically significant. Approximately 14% of patients presented elevated serum PSA levels, and transrectal ultrasonography guided prostatic biopsy, revealed prostatitis and BPH in 50% of the patients.

In conclusion, there is a marked and statistically significant influence of age and prostate volume on serum PSA levels. The older the patient and the largest his prostate volume, the higher the expected PSA serum level. Another factor that can influence serum PSA levels is the presence of prostatitis.

Key words: prostate; prostatic hyperplasia; prostate neoplasms; prostatitis; prostate-specific antigen
Braz J Urol, 26: 596-601, 2000

INTRODUÇÃO

O antígeno prostático específico (PSA) é uma proteína sérica pertencente à família das calicreínas (1,2). Pode ser produzido tanto pelas células prostáticas epiteliais normais, hiperplásicas e malignas. A sua função no organismo é a lise do coágulo seminal, porém pode elevar-se no sangue devido à ruptura das barreiras biológicas que separam a próstata do sangue (3). Um das causas desta ruptura é o aumento do número das células epiteliais ductais determinadas pela hiperplasia prostática benigna (HPB). A hiperplasia prostática benigna (HPB) é o tumor benigno mais frequente do homem, existindo evidência histológica desta neoplasia em cerca de 40% dos homens aos 50 anos e quase 90% aos 80 anos de idade (4). Stamey et al. (5) demonstraram uma relação linear entre o peso prostático e os níveis sanguíneos do PSA, onde cada

grama de tecido prostático hiperplásico produz cerca de 0.3 ng de PSA no sangue.

Outro fator que pode influenciar os níveis séricos do PSA é o aumento da idade. Oesterling et al.(6) mostraram uma influência forte da idade sobre o PSA, tendo inclusive sugerido a adoção de faixas etárias na interpretação de alterações sanguíneas desta proteína. Diante deste cenário a proposta deste trabalho é analisar o comportamento dos níveis séricos do PSA em um grupo de pacientes ambulatoriais portadores de HPB.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro de 1996 a fevereiro de 1997 foram estudados 146 pacientes que procuraram o ambulatório de urologia para avaliação prostática. A avaliação consistiu na obtenção de história clínica com ênfase à presença de sintomas do

THE INFLUENCE OF AGE AND PROSTATIC VOLUME ON PSA

$$\text{VOLUME} = -19.10 + 0.98879 * \text{AGE}$$

Correlation: $r = 0.25975$ $p = 0.002$

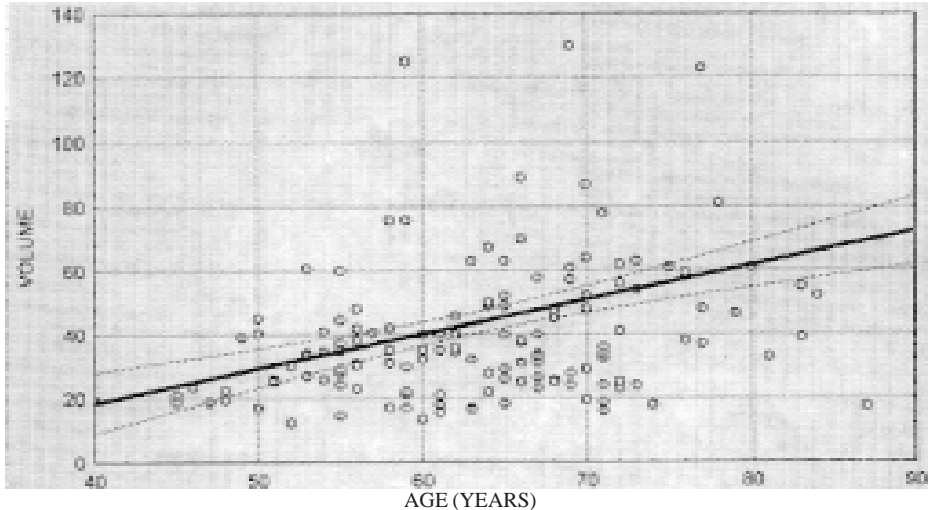


Figure 1 - Direct correlation between increase of Age and increase of the Prostate Volume. The majority of patients younger than 50 years presented prostate volume lower than 40g.

Correlação direta entre o aumento da idade e o aumento do volume prostático. A maioria dos pacientes com menos de 50 anos exibiu volume prostático menor que 40g.

trato urinário baixo, exame físico incluindo o toque retal, dosagem dos níveis séricos do PSA, dosagem da creatinina sanguínea e urinálise.

Uroculturas só eram solicitadas quando a urinálise sugeria infecção urinária. Além disso, os pacientes responderam ao escore internacional de sintomas prostáticos e foram submetidos à ultrasonografia para mensuração do volume prostático. Todos os pacientes foram avaliados por ultrasonografia transabdominal para mensuração do volume prostático com aparelho Aloka 2000, sendo a biópsia prostática realizada com o mesmo aparelho com probe de 5 MHz acoplado.

Atualmente sabemos que o termo HPB é melhor empregado quando utilizamos o critério histológico (7), o que exigiria a realização da biópsia prostática em todos os casos. No entanto, utilizaremos neste trabalho o termo HPB para aqueles pacientes que apresentam aumento prostático indicado pela ultra-sonografia e toque retal, sendo a biópsia prostática realizada somente nos casos com PSA elevado ou toque retal suspeito.

Os critérios para inclusão dos pacientes neste estudo foram: 1)- ausência de infecção do trato urinário; 2)- ausência de história prévia de cirurgia

Table 1 - Percentage of patients with BPH, presenting normal PSA, PSA between 4 and 10 ng/ml, and PSA greater than 10 ng/ml.

Porcentuais de pacientes portadores de hiperplasia prostática benigna com PSA normal, entre 4 e 10 ng/ml e acima de 10 ng/ml.

PSA (ng/ml)	N Patients (%)	Elevated PSA (%)
0 – 4	125 (85.7)	00
4.1 – 10	14 (9.6)	67
> 10	7 (4.7)	33
	146 (100)	100

prostática ou uretral; 3)- ausência de AcP. Foram considerados como critérios de exclusão: 1)- pacientes em uso de medicação antiandrogênica ou inibidoras da 5- α redutase e 2)- história pregressa de retenção urinária ou uso de cateter vesical de demora.

Foram utilizados anticorpos monoclonais (AXSYM® system Abbot Laboratories), onde se considera como normal variações de PSA entre 0 e 4 ng/ml. A maioria das amostras de sangue foram colhidas cerca de 3-5 dias após o toque retal realizado na primeira consulta do paciente.

THE INFLUENCE OF AGE AND PROSTATIC VOLUME ON PSA

$$\text{PSA} = -5.719 + 0.13718 * \text{AGE (YEARS)}$$

Correlation: $r = 0.37513$ $p = 0.0001$

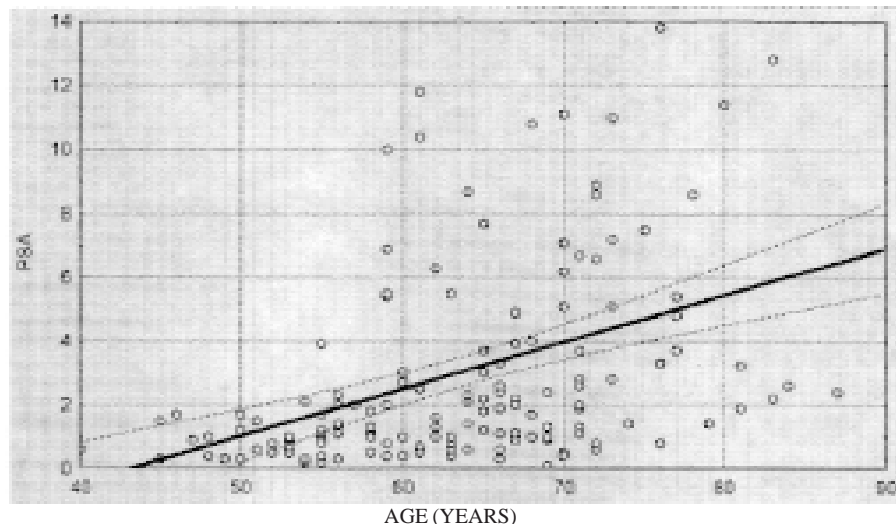


Figure 2 - Correlation between PSA values and Age.

Correlação entre os valores do PSA e a Idade.

Table 2 - Correlation between the mean values of PSA, prostate volume and age.

Correlação entre os valores médios do PSA, volume prostático e o aumento da idade.

Age	N	Age (mean)	PSA (mean)	Volume (mean)
40-49	8	46.00	0.8	22.86
50-59	41	55.27	1.70	40.78
60-69	56	64.80	3.15	42.27
70-91	41	75.00	4.72	54.23

Os resultados submetidos à análise estatística com um nível de significância de 5% ($p \leq 0.05$). Foram efetuados os seguintes cálculos: média aritmética e desvio padrão, correlação paramétrica de Pearson, regressão linear e gráficos.

RESULTADOS

A idade dos 146 pacientes variou de 40-91 anos (média 63.9 ± 9.3), sendo 132 (86%) pacientes da raça branca, 19 (12%) da raça negra e 3 (2%) pacientes de origem ou ascendência asiática.

Table 3 - Correlation between the mean values of PSA and age and the increase in prostate volume.

Correlação entre os valores médios de idade e PSA e o aumento do volume prostático.

Volume (g)	N	Volume (mean)	Age (mean)	PSA (mean)
< 30	52	21.99	60.96	1.58
30 - 39	35	34.32	63.77	2.05
40 - 49	33	47.44	65.70	3.97
≥ 60	26	97.50	68.00	6.19

A grande maioria (85.7%) dos pacientes portadores de HPB apresentou PSA normal (Tabela-1). O PSA médio destes 146 pacientes foi 3.05 ng/ml, variando de 0.1 – 18.2 ng/ml. Cerca de 14% (21 dos 146 pacientes) apresentaram PSA elevado variando de 4.4 - 18.2 ng/ml (média 9.3 ng/ml).

Em relação ao toque retal encontramos suspeita de neoplasia maligna em 18 dos 21 pacientes (85.71%), sendo 10 casos com próstatas endurecidas e 8 nódulos palpáveis.

A Tabela-1 mostra que elevações de PSA entre 4 e 10 ng/ml foram mais freqüentemente encon-

$$\text{PSA} = -0.51943 + 0.05743 * \text{VOLUME}$$

Correlation: $r = 0.59784$ $p = 0.0001$

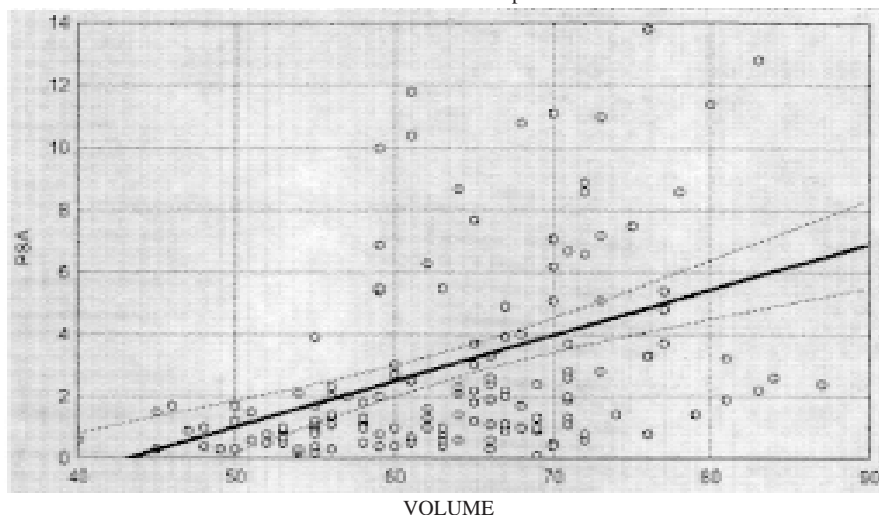


Figure 3 - Correlation between PSA values and increase in Prostate Volume.

Correlação entre os níveis séricos do PSA e o aumento do Volume Prostático.

tradas (67%, 14 pacientes) do que acima de 10 ng/ml (33%, 07 pacientes).

Realizamos biópsia prostática dirigida pela ultra-sonografia transretal nos 21 pacientes com PSA acima de 4 ng/ml, incluindo os 18 pacientes com toque suspeito. Os resultados foram 10 pacientes com HPB e 11 com HPB e prostatite crônica simultaneamente.

Os valores de idade, volume prostático e PSA dos 146 pacientes selecionados foram agrupados segundo 4 faixas de idade e 4 faixas de volume prostático. As médias dos valores de cada faixa são apresentados nas Tabelas-2 e 3, respectivamente.

Nas Tabelas-2 e 3 percebe-se claramente que há uma proporcionalidade direta entre as médias dos 3 parâmetros analisados (idade, volume prostático e PSA), isto é o aumento da idade é acompanhado pelos aumentos tanto dos níveis séricos do PSA quanto do volume prostático.

Foi calculada a correlação paramétrica de Pearson e a respectiva equação da reta entre os 3 parâmetros (idade x volume prostático; idade x PSA; e volume prostático x PSA) para os valores de todos os 146 pacientes simultaneamente. Todas as correlações foram estatisticamente significantes. Os coeficientes de correlação e as equações das retas são mostradas nas Figuras-1, 2 e 3.

DISCUSSÃO

A hiperplasia prostática benigna é o tumor benigno mais freqüente do homem, com incidência progressivamente crescente com o passar da idade (4). De acordo com os dados apresentados existe claramente um aumento progressivo dos níveis sanguíneos do PSA influenciado pelo volume prostático (Tabela-3, Figura-3). Enquanto pacientes portadores de próstatas de volume inferior a 30g apresentam PSA médio de 1.5, naqueles pacientes cuja ultra-sonografia indicou próstatas superiores a 60g o PSA médio foi 6.1 ($p = 0.0001$). Apesar da tendência ao aumento somente cerca de 14% dos nossos pacientes portadores de HPB confirmados patologicamente apresentou níveis séricos do PSA acima dos valores normais (> 4 ng/ml). Ercole et al. (8) & Ferro et al. (9) encontraram PSA elevado em 24% e 33% dos casos confirmados de HPB, respectivamente. Brawer et al. (10) relataram elevação do PSA em 44% no pré - operatório de 81 pacientes submetidos à prostatectomia simples ou ressecção transuretral da próstata. Após a análise patológica final foram diagnosticados 11 casos de AcP, 13 PIN (Neoplasia Prostática intraepitelial), 11 prostatites agudas e somente 1 caso de HPB isolada ou acom-

panhada de PC, tendo os autores concluído que a HPB isoladamente não seria suficiente para elevar o PSA.

Estas discrepância nos valores de PSA encontradas em diferentes populações de pacientes portadores de HPB podem corresponder às diferenças na composição histológica da próstata. De acordo com Weber et al. (11) o PSA se correlaciona melhor com o peso epitelial do que com o peso prostático, podendo haver variação de até 3 vezes na contribuição epitelial ao peso prostático. Isto indica que o principal fator que influencia a elevação do PSA nos pacientes portadores de HPB é a composição histológica da mesma, principalmente o seu conteúdo epitelial.

Além do próprio aumento prostático, um segundo aspecto a ser considerado na elevação dos níveis séricos do PSA, é a presença de prostatite. Cerca de metade (11 pacientes ou 52.3%) dos nossos pacientes com PSA elevado apresentou “indícios de inflamação prostática após a biópsia prostática dirigida”. Foi demonstrado experimentalmente que após um surto agudo de prostatite o PSA pode elevar-se até 28 vezes o valor basal retornando ao normal após 28 dias (12). É importante ressaltar que elevações do PSA relacionadas à prostatite geralmente envolvem a forma aguda da doença. No entanto, Pansadoro et al. (13) encontraram elevações do PSA em pacientes com prostatites crônicas bacterianas e abacterianas (15 e 6%, respectivamente) enfatizando a importância destes quadros nas interpretações do PSA usado com marcador tumoral. Desta maneira, processos inflamatórios mesmo crônicos podem elevar os níveis séricos do PSA na ausência de câncer (14). Os motivos pelos quais o tecido prostático inflamado eleva os níveis de PSA séricos ainda não foram elucidados. No entanto, os principais eventos estudados são: aumento na produção e liberação de PSA e aumento da permeabilidade vascular associada com a inflamação (15).

As elevações do PSA podem sofrer influência da idade. De acordo com a Tabela-2 o PSA médio passou de 0.8 ng/ml em pacientes com idades entre 40 e 49 para 4.7 ng/ml naqueles com idades superiores a 70 anos ($p = 0.0001$). Oesterling et al. (6) relataram em estudo populacional que os níveis sanguíneos de PSA sofrem forte influência da idade aumentando

quanto mais idoso for o indivíduo. O PSA médio de indivíduos entre 40 e 49 anos foi de 0.7 ng/ml, enquanto naqueles com mais de 70 anos o PSA médio sofreu incremento para 2.0 ng/ml.

Outros estudos conduzidos por diferentes autores também enfatizam a influência da idade sobre os níveis séricos do PSA (16,17).

Apesar do nosso estudo apresentar uma influência considerável por não envolver pacientes assintomáticos oriundos da comunidade e sim aqueles avaliados a partir de uma situação clínica, podemos demonstrar que as alterações encontradas nos níveis séricos do PSA apresentam grande similaridade com àquelas já relatadas na literatura mesmo considerando estudos populacionais. Portanto algumas discordâncias ou discrepância encontradas (Ex. o PSA médio de pacientes acima de 70 anos em estudos populacionais foi de 2 ng/ml, enquanto os nossos dados indicam PSA médio de 4.7 ng/ml) podem ser assim explicadas. Além disso, é importante que conheçamos o comportamento do PSA em pacientes sintomáticos que nos procuram para avaliação, pois somente assim podemos oferecer uma orientação mais racional.

CONCLUSÃO

Existe uma proporcionalidade direta e estatisticamente significativa entre idade, volume prostático e nível sanguíneo do PSA.

Quanto maior a idade e volume prostático, maiores serão os níveis séricos do PSA. No entanto, somente 21 dos 146 pacientes (14%) apresentaram PSA acima do valor normal, sendo 14 deles ou 9.6% na faixa entre 4 e 10 ng/ml.

REFERÊNCIAS

1. Schellhammer PF, Wright GL Jr: Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. *Urol Clin N Am*, 20: 597-606, 1993.
2. Wang MC, Valenzuela IA, Murphy GP, Chen TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 17: 159-163, 1979.
3. Tchetgen MB, Oesterling JE: The role of prostate-specific antigen in the evaluation of benign

- prostatic hyperplasia. *Urol clin N Am*, 22: 333-344, 1995.
4. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Erwing LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*, 132: 474-479, 1984.
 5. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N: Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: radical prostatectomy treated patients. *J Urol*, 141: 1076-1083, 1989.
 6. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270: 860, 1993.
 7. Boyle P, Fourcroy J, Garraway M, Gu FL, Harrison NW, Jacobsen SJ, O'Leary MP, Oishi K, Senge T, Tsumoto T, Guess HA: Proceedings from the 3rd. International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. In: Cockett AT (ed.) *Epidemiology and Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia*. Jersey, Scientific Communication International, pp 21-50, 1996.
 8. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL: Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol*, 138: 1181-1184, 1987.
 9. Ferro MA, Barnes I, Roberts JBM, Smith PJB: Tumor markers in prostatic carcinoma: A comparison of prostate-specific antigen with acid phosphatase. *Br J Urol* 60: 69-73, 1987.
 10. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, Schiffman R, Gaines JA: Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol*, 92: 760-764, 1989.
 11. Weber JP, Oesterling JE, Peters CA, Partin AW, Chan DW, Wash PC: The influence of reversible androgen deprivation on serum prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 141: 987-992, 1989.
 12. Neal DE Jr., Clejan S, Sarma D, Moon TD: Prostate specific antigen and prostatitis. I: Effect of prostatitis on serum PSA in the human and non-human primate. *Prostate*, 20: 105-111, 1992.
 13. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Scarpone P, Sabatini G, Brisciani A, e Lauretti S: Prostate-specific antigen and prostatitis in men under fifty. *Eur Urol*, 30: 24-27, 1996.
 14. Hasui Y, Marutsuka K, Assada Y, Ide H, Nishi S, Osada Y: Relationship between serum prostate-specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 25: 91-96, 1994.
 15. Tchetgen MBN, Oesterling JE: The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin N Am*, 24: 283-291, 1997.
 16. Collins GN, Lee RJ, Mckelvie GB, Rogers ACN, Mehir M: Relationship between prostate-specific antigen, prostatic volume, and age in benign prostate. *Br J Urol*, 71: 445-450, 1993.
 17. Dalkin BL, Alhmann FR, Kropp JB: Prostate-specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol*, 150: 1837-1839, 1993.

Received: October 21, 1999

Accepted after revision: August 24, 2000

Correspondence address:

Dr. Ézer Amoras Melo
 Av. Ricardo Jafet, 148
 São Paulo, SP, 04260 000, Brazil
 Fax: + + (55) (11) 272-0966
 E-mail: ezer@amiamspe.org.br