

# 1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é um dos principais problemas de saúde do homem no mundo ocidental. Ele é a segunda causa principal de morte por câncer no homem e o risco de morte de câncer de próstata é estimado por volta de 4% dos homens nos EUA [1]. Esta doença constitui por volta de 11% de todos os cânceres na Europa e conta com 9% de todas as mortes por câncer entre homens da União Européia [2]. No Brasil segundo estimativas oficiais do Instituto Nacional de Câncer (INCA), durante o ano de 2000 teriam sido diagnosticados 14.830 casos e teriam ocorrido 6.850 mortes [3].

O câncer de próstata raramente é visto em homens com menos de 45 anos, contudo sua incidência e prevalência vêm aumentando com a idade [4].

Dos vários testes de *screening* pré-diagnósticos do câncer de próstata, a mensuração do antígeno prostático específico total (tPSA) tem sido o principal teste de *screening* na detecção precoce do câncer de próstata, mas o PSA não é específico para o câncer de próstata resultando em baixa especificidade [5]. O PSA é extensamente usado na detecção precoce e na monitoração da eficácia do tratamento do câncer de próstata. Níveis de PSA são produzidos no epitélio normal da próstata e é encontrado em níveis menores que  $10^6$  no soro de um homem saudável, seu nível pode aumentar no câncer de próstata bem como em outras doenças da próstata como a hiperplasia prostática benigna (HPB). O valor do PSA aumenta com a idade, Oesterling e col. (1995) determinaram que os valores encontrados são bastante variados nas diferentes faixas etárias [6]. As explicações para essa diferença são basicamente pela hiperplasia benigna e glândulas mais volumosas e maior frequência de prostatites crônicas e agudas, isquemias e infartos prostáticos, ou de cânceres microscópicos não detectáveis.

Vários métodos para melhorar a especificidade do PSA de detectar o câncer de próstata têm sido introduzidos como velocidade do PSA, densidade do PSA e percentagem de PSA livre. Entretanto ainda é necessário melhorar a precisão para detectar o câncer no estágio inicial e evitar biópsias desnecessárias em pacientes com outras patologias da próstata [7].

A mensuração da percentagem de PSA livre pode diminuir os números de biópsias desnecessárias sem uma perda substancial da detecção do câncer de próstata [8].

A percentagem de PSA livre foi descrita por Christensson et al. e foi introduzido como possível meio para distinguir entre condição benigna e o câncer de próstata [9]. No valor de PSA acima de 10 ng/ml provém sensibilidade suficiente para detectar o câncer de próstata, mas a maioria em estágio patologicamente avançado, quando o PSA é entre 4 e 10 ng/ml, vinte e cinco por cento (25%) dos homens com toque retal normal sofrem de câncer. A percentagem do PSA livre tem mostrado melhora na especificidade para evitar até 20% das biópsias desnecessárias e detectar até 95% dos cânceres quando o valor de corte da percentagem de PSA livre é de 25% [10]. Por razões desconhecidas a percentagem de PSA livre é usualmente menor em homens com câncer de próstata do que em outras condições benignas da próstata, dados preliminares têm sugerido que a percentagem de PSA livre pode ser associado com maior agressividade e estágio mais avançado do câncer próstata [11]. No entanto a melhora da habilidade da percentagem de PSA livre em predizer o estágio do câncer de próstata é controverso, vários autores reportaram que a percentagem de PSA é útil para predizer o estágio do câncer, enquanto outros não notaram melhora significativa [12].

O volume da próstata tem mostrado um forte impacto na probabilidade do câncer e, recentemente mostrou-se que a densidade de PSA e percentagem de PSA livre podem reduzir um número similar de biópsias desnecessárias, tem sido sugerido que a percentagem de PSA livre não tem valor quando o volume de próstata é por volta de 60 ml, no entanto a densidade de PSA contribui de forma independente na probabilidade do câncer de próstata, ajudando a reduzir um número significativo de biópsias desnecessárias [13].

No valor de corte da densidade de PSA acima de 0,078 podem ser detectados 95% dos cânceres com especificidade de aproximadamente 20%, já o valor de corte acima de 0,15 recomendado na literatura pode detectar apenas 59% dos cânceres [14], já no valor acima de 0,12 a sensibilidade é de 96% para cânceres de próstata com uma especificidade de 13% [13], conseqüentemente, alguns trabalhos recomendam o valor de corte acima de 0,078 [14], sendo que valores abaixo do valor de corte é compatível com HPB e acima com câncer de próstata [15], entretanto a densidade de PSA tem o inconveniente do ultrassom transretal que é operador dependente, enquanto a percentagem de PSA livre é menos incômodo para o paciente. No entanto, ainda é controverso na literatura se a densidade de PSA é de real ajuda para decidir se o paciente com PSA entre 4 e 10 ng/ml necessita de biópsia, a razão disso é

devido à dificuldade da mensuração do volume de próstata pelo ultrassom transretal que pode variar entre observadores, a variabilidade do PSA com a idade e a distribuição variável glandular e do componente estromal na HPB [16].

Os principais resultados anatomopatológicos encontrados após a biópsia guiada por ultrassom transretal podem ser divididos em negativos para malignidade, que incluem biópsias sem alterações, com HPB ou com prostatite aguda ou crônica, e resultados considerados pré-malignos divididos em neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto e baixo grau e proliferação acinar atípica (ASAP) e resultados malignos.

A neoplasia intraepitelial é caracterizada por uma proliferação celular com ductos pré-existentes, ductulos e glândulas com mudanças citológicas similar ao câncer, incluindo alargamento nuclear e nucleolar. É dividido em PIN de alto grau considerado o mais importante precursor do câncer de próstata e PIN de baixo grau.

Neoplasia intraepitelial de alto grau é encontrado em 0,7 — 23% das biópsias por agulha, o câncer de próstata ocorre em 22,6 — 100% das próstatas com PIN de alto grau rebiopsiadas. A neoplasia intraepitelial de baixo grau é menos associado com câncer, com uma incidência de 13,3 — 24% encontradas nas próstatas com PIN de baixo grau nas rebiópsias [17]. Na literatura encontra-se associação entre PIN de alto grau e PSA, que se encontra acima de 4 ng/ml em mais de 50% dos pacientes [18]. A neoplasia intraepitelial de alto grau também tem mostrado associação com o carcinoma invasivo de próstata [19].

A proliferação acinar atípica (ASAP) é caracterizada por uma arquitetura atípica com proliferação com várias glândulas e acinos que usualmente estão localizados no nódulo hiperplásico na zona de transição da glândula, a lesão é associada com uma citologia atípica moderada, apesar de algumas células poderem conter moderado aumento do nucléolo. A associação entre carcinoma de próstata e ASAP é fraca e baseia-se principalmente em achados morfológicos, poucas associações não morfológicas entre câncer e ASAP existem, alguns estudos tem mostrado uma associação intermediária entre benigno, epitélio hiperplásico e adenocarcinoma bem diferenciado. Estudos recentes indicam que anormalidades cromossômicas comum no câncer de próstata são identificadas em 50% das lesões com ASAP [20].

Investigações na literatura mostram associações mais fortes entre PIN de alto grau e câncer de próstata, quando comparado com ASAP [21].

## **2 OBJETIVOS**

O presente estudo tem o objetivo de analisar os valores da percentagem de PSA livre e da densidade de PSA, e compará-los com os resultados anátomo-patológicos das biópsias de próstata.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Amostra

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de noventa e seis (96) pacientes atendidos no Hospital Universitário e no Ultralitho Centro Médico no período de 24 de março de 2000 a 24 de março de 2004.

### 3.2 Método

Dos prontuários dos pacientes foram obtidos o valor do PSA total, PSA livre, volume da próstata por ultrassom transretal e os resultados do exame anátomo-patológico da biópsias de próstata. Ver protocolo no anexo I.

#### 3.2.1 Critérios de inclusão

Para que o paciente fosse incluído na pesquisa foi necessário:

- Dosagem prévia de PSA total com valor entre 2,5ng/ml a 10ng/ml.
- Dosagem do PSA livre.
- Cálculo do volume da próstata por ultrassom transretal.
- Biópsia de próstata guiada por ultrassom.
- Estar fazendo acompanhamento urológico.

#### 3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os seguintes pacientes:

- Pacientes com biópsias de próstata que não tinham os dados completos.
- Dosagem do PSA total maior que 10ng/ml.
- Ausência da dosagem do PSA livre

- Não ter feito ultrassom transretal de próstata.

### **3.3 Informações anátomo-patológicas**

Foram analisados os resultados das biópsias de próstata encontrados entre os intervalos de PSA total de 2,5 a 4,0ng/ml e de 4,1 a 10ng/ml. Também foram analisados os resultados das biópsias de próstata entre os intervalos da percentagem de PSA livre de 0% a 10%, de 10,1% a 20%, de 20,1% a 30% e maior que 30%.

As biópsias de próstata foram analisados levando em conta os resultados do exame anátomo-patológico que foram divididos em adenocarcinoma de próstata e amostra benigna. A amostra benigna conteve os resultados do exame anátomo-patológico de PIN, ASAP e amostra sem alteração.

### **3.4 Método estatístico**

Todos os valores foram tabulados em planilha eletrônica Excel da Microsoft e foram analisados estatisticamente através do software de domínio público EPI INFO versão 3.3. os testes estatísticos usados foram o teste do qui-quadrado com correção de Yates, risco relativo, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

As comparações estatísticas foram feitos entre percentagem de PSA livre versus biópsia de próstata benigna e biópsia com câncer de próstata, densidade de PSA versus biópsia de próstata benigna e com câncer de próstata, também foi analisado estatisticamente a associação da percentagem de PSA livre e densidade de PSA versus biópsia de próstata benigna e com câncer de próstata.

## 4 RESULTADOS

Do total de 96 pacientes analisados, 24% tiveram diagnóstico de adenocarcinoma de próstata e 76% tiveram amostra benigna. A idade dos pacientes variou de 43 a 80 anos, com idade média de 62,7 anos. Nos pacientes com diagnóstico de câncer a idade média foi de 63 anos, variando de 54 a 76 anos e nos pacientes com amostra benignas a idade média foi de 61,7 anos, variando de 43 a 80 anos (tabela 1).

**Tabela 1** – Distribuição dos resultados anatomo-patológicos das biópsias de próstata e a idade média dos pacientes em relação aos resultados anatomo-patológicos das biópsias de próstata.

	Câncer	Benigna			Total
		PIN	ASAP	Sem alteração	
Distribuição (em %)	24%	9,3%	8,3%	58,3%	100%
Total	24%		76%		100%
Idade média (anos)	63	63,2	59	62,8	

Fonte: HU e Ultralitho Centro Médico, 2000 à 2004.

PIN: neoplasia intra-epitelial

ASAP: proliferação acinar atípica

Nos 11 pacientes que tinham PSA total entre 2,5 a 4,0ng/ml, 3 (27,3%) apresentaram câncer e 8 (72,7%) apresentaram amostra benigna. Nos 85 pacientes que tinham PSA total entre 4,1 a 10ng/ml, vinte (23,5%) apresentaram câncer de próstata e 65 (76,5%) apresentaram amostra benigna (tabela 2).

**Tabela 2** – Distribuição dos resultados anátomo-patológicos das biópsias de próstata entre os intervalos de PSA total de 2,5 a 4,0ng/ml e 4,1 a 10ng/ml.

PSA	Câncer	Benigna		
		PIN	ASAP	Sem alteração
2,5 a 4,0ng/ml	3 (27,3%)	4 (36,3%)	-	4 (36,3%)
Total	3 (27,3%)		8 (72,7%)	
4,1 a 10ng/ml	20 (23,5%)	5 (5,9%)	8 (9,4%)	52 (61,2%)
Total	20 (20,8%)		65 (76,5%)	

Fonte: HU e Ultralitho Centro Médico, 2000 a 2004.

PIN: neoplasia intra-epitelial

ASAP: proliferação acinar atípica



Para pacientes com câncer a média do PSA total foi de 6,8ng/ml e para pacientes com resultados anátomo-patológico benigno a média do PSA total foi de 5,8ng/ml. A média de PSA livre foi de 0,75ng/ml para pacientes com câncer e para pacientes com amostra benigna a média de PSA livre foi de 0,78ng/ml. A percentagem de PSA livre teve média de 11,2% para biópsias com câncer e para amostras benignas a média da percentagem de PSA livre foi de 15%. Para pacientes com câncer a média da densidade de PSA foi de 0,23 e para amostras benignas a média da densidade do PSA foi de 0,14. O volume da próstata teve media de 35,8g em pacientes com câncer e em pacientes com amostras benignas o volume da próstata teve média de 47,7g (tabela 3).

**Tabela 3** – Distribuição das médias de idade, PSA total, PSA livre, percentagem de PSA livre, densidade de PSA e volume da próstata com relação aos resultados anátomo-patológicos das biópsias de próstata.

Variável	Câncer (média)	Benigna (média)		
		PIN	ASAP	Sem alteração
Idade	63,0	63,2	59,0	62,8
PSA total (ng/ml)	6,8	5,1	5,8	6,6
PSA livre (ng/ml)	0,75	0,81	0,71	0,84
%IPSA	11,2%	15,3%	16,7%	13%
dPSA	0,23	0,11	0,14	0,16
Volume da próstata (g)	35,8	51,5	42,1	49,3

Fonte: HU e Ultralitho Centro Médico, 2000 a 2004.

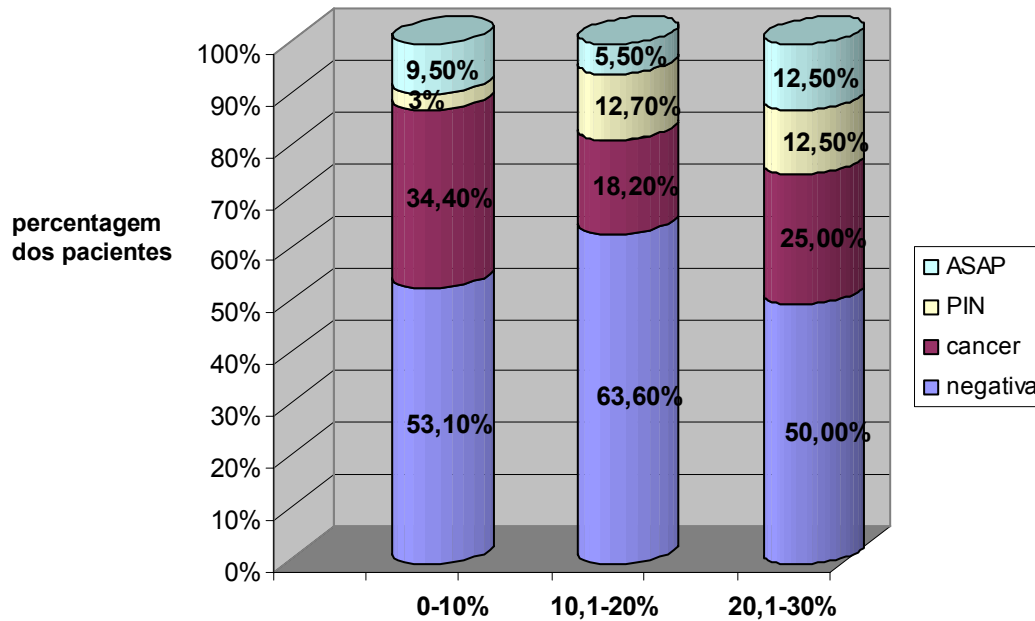
%IPSA = percentagem de PSA livre      dPSA = densidade do PSA

PIN: neoplasia intra-epitelial

ASAP: proliferação acinar atípica

No intervalo da percentagem de PSA livre de 0 a 10% foram encontrados um total de 32 pacientes, destes 11 (34,4%) tiveram biópsia com câncer e 21 (65,6%) tiveram amostras benigna. No intervalo da percentagem de PSA livre de 10,1% a 20% foram encontrados um total de 55 pacientes, destes 10 (18,2%) tiveram biópsia com câncer e 45 (81,8%) tiveram

amostra benigna. No intervalo da percentagem de PSA livre de 20,1% a 30% foram encontrados 8 pacientes, destes 2 (25%) tiveram biópsia com câncer e 6 (75%) tiveram amostra benigna. Na percentagem de PSA livre acima de 30,1% foi encontrado apenas um paciente com biópsia com ASAP (figura 1).



**Figura 1** - Distribuição dos resultados anatomo-patológico das biópsias de próstata nos intervalos da percentagem de PSA livre.

Fonte: HU e Ultralitho Centro Médico, 2000 à 2004.

PIN: neoplasia intra-epitelial

ASAP: proliferação acinar atípica

A probabilidade de se diagnosticar câncer de próstata no intervalo da percentagem de PSA livre de 0 a 10% foi de 34,4%, e no intervalo de 10,1% a 20% foi de 18,2%, a probabilidade de se diagnosticar câncer de próstata no intervalo da percentagem de PSA livre de 20,1% a 30% foi de 25% e na percentagem de PSA livre acima de 30% a probabilidade de

câncer foi de zero, no entanto não houve diferença estatística significativa com valor de P maior que 0,05. (tabela 4).

**Tabela 4** – Probabilidade de se encontrar câncer nos diferentes intervalos da percentagem de PSA livre.

<b>%IPSA</b>	<b>Pacientes</b>	<b>% probabilidade de câncer</b>
0 - 10%	32	34,4%
10,1 a 20%	55	18,2%
20,1 a 30%	8	25%
>30,1%	1	-

Fonte: HU e Ultralitho Centro Médico, 2000 a 2004.

Para a percentagem de PSA livre abaixo de 18%, foram encontrados 21 (21,9%) de biópsias com câncer e 61 (63,5%) de amostras benignas. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa com  $P > 0,05$ . O risco relativo (RR) para percentagem de PSA livre menor que 18% ser associado com câncer foi de 1,94 (0,5-7,4).

Para a percentagem de PSA livre abaixo de 25%, foram encontrados 23 (24%) de biópsias com câncer e 70 (70,9%) de amostras benignas. Também não houve diferença estatística significativa com  $P > 0,05$ . O RR para essa percentagem de PSA livre ser associado com câncer não foi possível ser calculado, uma vez que 100% das biópsias com câncer tiveram percentagem de PSA livre menor que 25%.

Para a densidade de PSA maior que 0,12 foram encontrados 16 (17,2%) de biópsias com câncer e 44 (47,3%) de amostras benignas, mas não houve diferença estatisticamente significativa com  $P > 0,05$ . O RR para a densidade de PSA maior que 0,12 ser associado com câncer foi de 1,76 (0,7-4,3).

Quando se associaram a percentagem de PSA livre menor que 18% e a densidade de PSA maior que 0,12 foram encontrados 14 (15%) de biópsias com câncer e 37 (39,8%) de amostras benignas, no entanto sem diferença estatística. O RR para esta associação ser relacionada com câncer foi de 1,3 (0,7-3,7).

Quando se associaram a percentagem de PSA livre menor que 25% e a densidade de PSA maior que 0,12 foram encontrados 16 (17,2%) de biópsias com câncer e 41 (44,1%) de amostras benignas, mas não houve diferença estatística. O RR para esta associação ser relacionada com câncer foi de 1,6 (0,8-5,0) (tabela 5).

**Tabela 5** – Distribuição dos resultados anátomo-patológicos das biópsias de próstata em relação a percentagem de PSA livre, densidade de PSA, associação da percentagem de PSA livre e densidade de PSA e seus respectivos valores P e risco relativo.

Variável	Câncer	Benigna			Valor P (IC95%)	RR IC(95%)
		PIN	ASAP	Sem alteração		
%IPSA <18%	21 (21,9%)	8 (8,3%)	6 (6,2%)	47 (49%)	P > 0,05	1,94 (0,5-7,4)
%IPSA <25%	23 (24%)	9 (9,4%)	6 (6,2%)	55 (57,3%)	P > 0,05	não calculado
dPSA >0,12	16 (17,2%)	2 (2,1%)	6 (6,4%)	36 (38,7%)	P > 0,05	1,76 (0,7-4,3)
dPSA>0,12 e %IPSA <18%	14 (15%)	1 (1,1%)	4 (4,3%)	32 (34,4%)	P > 0,05	1,3(0,7-3,7)
dPSA>0,12 e %IPSA <25%	16 (17,2%)	2 (2,1%)	4 (4,3%)	35 (37,6%)	P > 0,05	1,6(0,8-5,0)

Fonte: HU e Ultralitho Centro Médico, 2000 a 2004.

PIN: neoplasia intra-epitelial

ASAP: proliferação acinar atípica

A sensibilidade da percentagem de PSA livre menor que 18% foi de 91,3%, e a especificidade foi de 17,8%, o valor preditivo positivo (VPP) foi de 25,9% e o valor preditivo negativo (VPN) foi de 86,7%.

Na percentagem de PSA livre menor que 25% a sensibilidade foi de 100% e a especificidade foi de 5,4%, o VPP foi de 24,7% e o VPN foi de 100%.

A sensibilidade da densidade de PSA maior que 0,12 foi de 79,2% e a especificidade foi de 34,5%, o VPP foi de 30,8% e o VPN foi de 79,2%.

Na associação de percentagem de PSA livre menor que 18% e densidade de PSA maior que 0,12, a sensibilidade foi de 66,7% e a especificidade foi de 41,8%, o VPP foi de 30,4% e o VPN foi de 76,7%.

Na associação da percentagem de PSA livre menor que 25% e densidade de PSA maior que 0,12, a sensibilidade foi de 76,2% e a especificidade foi de 37,5%, o VPP foi de 31,4% e o VPN foi de 80,8% (tabela 6).

**Tabela 6** – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das percentagens de PSA livre, densidade de PSA e associação de percentagem de PSA livre e densidade de PSA.

Variável	% Sensibilidade *	% Especificidade#	VPP	VPN
%IPSA <18%	91,3% (71,9 a 98,9)	17,8% (9,8 a 28,5)	25,9% (16,5 a 36,8)	86,7% (59,6 a 98,3)
%IPSA <25%	100% (85,2 a 100)	5,4% (1,5 a 13,3)	24,7% (16,4 a 34,7)	100% (39,8 a 100)
dPSA >0,12	76,2% (52,8 a 91,8)	38,9% (27,6 a 51)	26,7% (16 a 39,6)	84,8% (68 a 95)
dPSA >0,12 e %IPSA <18%	66,7% (43 a 85,4)	41,8% (28,6 a 56)	30,4% (17,8 a 45,8)	76,7% (57,7 a 90)
dPSA >0,12 e %IPSA <25%	76,2% (52,8 a 91,8)	37,5% (25 a 51,4)	31,4% (19 a 46)	80,8% (60,7 a 93,4)

Fonte: HU e Ultralitho Centro Médico, 2000 a 2004.

\* percentagem de cânceres detectados

# percentagens de biópsias desnecessárias evitadas (negativa para câncer)

VPP: valor preditivo positivo

VPN: valor preditivo negativo

## 5 Discussão

O câncer de próstata é a quarta causa de morte por neoplasias no Brasil, correspondendo a 6% do total de óbitos por este grupo de patologias. A taxa bruta de vem crescendo de forma acentuada, passando de 3,73/100.000 homens em 1979 para 8,93/100.000 homens em 1999, representando uma variação percentual relativa de 139%. Para 2002, estima-se a ocorrência de 25.600 casos novos, e 7.870 óbitos, representando 12% do total de mortes esperadas por câncer em homens (3).

O câncer de próstata aumenta exponencialmente após a idade de 50 anos (3, 4, 16), em nosso estudo a idade média foi de 63 anos para câncer, estando de acordo o que é apresentado na literatura.

A incidência de câncer varia em vários trabalhos de 20% a 35%, em vários intervalos de PSA total, no intervalo de 2,5ng/ml a 4,0ng/ml a incidência de câncer varia de 18,7% a 24,5%, no intervalo de 4,0ng/ml a 10ng/ml a incidência de câncer de próstata varia de 21,4 a 32,8%, no intervalo de PSA total de 2,5ng/ml a 10ng/ml a incidência varia de 20 a 35% (8, 9, 11, 13, 17, 18, 19, 20, 21). Em nosso estudo a incidência de câncer de próstata foi de 24% no intervalo de PSA de 2,5ng/ml a 10ng/ml, no intervalo de PSA de 2,5ng/ml a 4ng/ml a incidência foi de 27,3% e no intervalo de 4,1ng/ml a 10ng/ml a incidência de câncer foi de 23,5%, todos esses valores estão dentro do esperado nas pesquisas.

Segundo alguns autores a incidência dos resultados anátomo-patológicos de PIN varia de 0,7 a 23% (14, 17, 22,23) e de ASAP varia de 1,5% a 9% (24), o nosso estudo esteve dentro destes intervalos encontrados nas pesquisas.

Em alguns trabalhos a média do PSA total varia de 6,01ng/ml a 6,63ng/ml, a média do PSA livre varia de 0,71ng/ml a 1ng/ml, a média da percentagem de PSA livre varia de 13,55% a 15,94%, a média da densidade de PSA varia de 0,229 a 0,28 e a média do volume de próstata varia de 32,88gr a 35,44gr, em pacientes com câncer. Em pacientes com amostras benignas a média do PSA total varia de 5,1ng/ml a 6,22ng/ml, a média do PSA livre varia de 0,92ng/ml a 1,21ng/ml, a média da percentagem de PSA livre varia de 19,56% a 19,86%, a média da densidade de PSA varia de 0,16 a 0,165 e a média do volume de próstata varia de

43,02gr a 45,07gr (11, 13, 18, 8, 21, 6). Em nosso estudo a média de PSA total foi um pouco maior, a percentagem de PSA livre foi um pouco menor do encontrado nos estudos, o PSA livre, a densidade de PSA e volume de próstata estiveram dentro do encontrado nos trabalhos em pacientes com câncer. Em pacientes com amostra benigna o PSA livre, a percentagem de PSA livre e a densidade de PSA foi um pouco menor e o volume de próstata foi um pouco menor do encontrado na literatura e o PSA total esteve dentro do encontrado na literatura, em pacientes com amostras benignas. No entanto, em pacientes com câncer o PSA total e a densidade de PSA foram maiores em pacientes com câncer do que em pacientes com amostras benignas, o PSA livre e a percentagem de PSA foram menores em pacientes com câncer do que em pacientes com amostras benignas, como o observado na literatura.

Na literatura, em um intervalo de PSA total de 4ng/ml a 10ng/ml, os intervalos da percentagem de PSA livre de 0 – 10% é associado a 47,5% de biópsias com câncer, na percentagem de 10 a 20 % é associado a 21,5% de câncer, e no intervalo de PSA livre de 20% a 30% é associado a 8,8% de câncer (18), em um intervalo de PSA total de 2,6ng/ml a 4ng/ml os intervalos da percentagem de PSA livre de 0 a 10% é associado a 20% de biópsias com câncer, no intervalo de 10 a 20% é associado a 25% de câncer e no intervalo de PSA livre de 20 a 30% é associado a 17% de câncer (9). No nosso estudo a associação de câncer com esses intervalos da percentagem de PSA livre foi próximo ao encontrado nesses estudos, no entanto no intervalo de 20 a 30% o câncer foi associado a 25% dos resultados, talvez isto esteve relacionado a pequena amostra do nosso trabalho.

Alguns autores acharam que o resultado anátomo-patológico de PIN não tem relação importante com a percentagem de PSA livre (22), em nosso estudo a percentagem de PSA livre foi maior nas biópsias com PIN e ASAP do que em relação às amostras benignas.

A probabilidade de se encontrar câncer nos intervalos de PSA livre, em alguns estudos, é de 34,2% a 60,8% de câncer no intervalo da percentagem de PSA livre de 0 a 10%, no intervalo de 10,1% a 20% a probabilidade é de 11,4% a 23,8% de câncer e no intervalo acima de 20% a probabilidade é de 2,8 a 15,9% (18), quando o intervalo de PSA total foi de 4ng/ml a 10ng/ml. No PSA total de 2,5ng/ml a 4ng/ml, a probabilidade de se encontrar câncer na biópsia, no intervalo da percentagem de PSA livre de 0 a 10% é de 43%, no intervalo de 11 a 20% a probabilidade é de 25% e no intervalo de 21% a 30% a probabilidade é de 19% (9). Em nosso estudo a probabilidade de câncer foi maior que o encontrado nesses trabalhos no intervalo da percentagem de PSA livre de 20,1% a 30%, no outros intervalos da percentagem

de PSA livre a probabilidade foi semelhante ao encontrado nesses estudos. Como esperado na literatura a probabilidade de câncer esteve associado a percentagem de PSA livre menor.

A maioria dos trabalhos, com raras exceções, encontra diferença estatística para as percentagens de PSA livre menor que 18% ou percentagem de PSA livre menor que 25% e presença de câncer de próstata. Ao aumentar o valor de corte da percentagem de PSA livre, se encontra mais diagnósticos de câncer, mas também aumenta o número de falso positivo, que se traduz por aumento de biópsias desnecessárias (2, 6, 7, 8, 9, 18, 25, 26). Em nosso estudo não houve diferença estatística significativa em ambas as percentagens de PSA livre de 18% e 25%, no entanto duas biópsias positiva para câncer tiveram percentagem de PSA livre maior que 18%, porém menor que 25%, o que pode mostrar que quanto menor o valor de corte para a possibilidade de não se diagnosticar alguns cânceres é presente, por outro lado em uma percentagem de PSA livre maior, aumenta o número de biópsias desnecessárias. Em nosso estudo o risco relativo da percentagem de PSA livre menor que 18% de estar relacionado com câncer foi de 1,94 o que indica um risco de 94% a mais de chance de se encontrar câncer quando a percentagem de PSA livre é menor que 18%. Para a percentagem de PSA livre não foi possível calcular o RR, pois 100% dos pacientes que tiveram câncer tinham o valor da percentagem de PSA livre menor que 25%.

Alguns trabalhos encontram diferença estatística para a densidade de PSA maior que 0,12 (1, 21, 27, 28, 29). Em nosso estudo não houve diferença estatística da densidade de PSA. No entanto o RR da densidade de PSA foi de 1,76 o que indica um risco de 76% a mais de chance de se encontrar câncer quando a densidade de PSA é maior que 0,12.

Nenhum estudo mostra a relação da associação da densidade de PSA e percentagem de PSA livre, em nosso estudo essa associação não teve diferença estatística, e ela foi inferior no diagnóstico de câncer quando comparado à percentagem de PSA ou densidade de PSA isolados.

Talvez pelo fato de nossa amostra ter um número reduzido em relação aos vários trabalhos analisados é que não foi possível identificar diferenças estatísticas.

Em alguns trabalhos a sensibilidade da percentagem de PSA livre menor que 18% varia de 63,7% a 96%, e a especificidade varia de 22% a 57,5%, na percentagem de PSA livre menor que 25% a sensibilidade varia de 92,5% a 100% e a especificidade varia de 2% a 18,7% (7, 8, 9, 13, 18, 25). Quando avaliado a densidade de PSA, em alguns trabalhos a sensibilidade varia de 85% a 96% e a especificidade varia de 13% a 38% (1, 12, 17, 20, 21,



27, 28, 29). Em nosso estudo, a sensibilidade da percentagem de PSA livre menor que 18% foi de 91,3% e a especificidade foi de 17,8%, na percentagem de PSA livre menor que 25% a sensibilidade foi de 100% e a especificidade foi de 5,4%, esses valores de sensibilidade e especificidade encontrados no nosso estudo estão dentro do esperado no vários trabalhos sobre o assunto. Como é encontrado nos demais estudos a percentagem de PSA livre tem uma quantidade significativa de falsos positivos, vários estudos tentam encontrar um teste de *screening*, ou aperfeiçoar os já existentes na tentativa de diminuir essas biópsias de próstata com falso positivo, que se traduz em biópsias desnecessárias para o paciente. Em nosso estudo a densidade do PSA maior que 0,12 teve sensibilidade de 76,2%, menor do que observado nesses trabalhos, e a especificidade de 38,9%, próximo do esperado segundo esses trabalhos. A densidade de PSA no valor de 0,12 foi inferior a percentagem de PSA livre na sensibilidade, que é a capacidade do teste de detectar câncer, mas teve especificidade maior que a percentagem de PSA livre, o que resulta em menor número de falsos positivos, no entanto ainda uma especificidade de valor abaixo do ideal para um teste de *screening*.

A associação da densidade de PSA e a percentagem de PSA tiveram sensibilidade inferior a percentagem de PSA livre e densidade de PSA isolados, mas teve uma especificidade melhor que estes dois testes isolados, portanto essa associação de testes tem menor número de falsos positivos, mas detecta menos câncer que a percentagem de PSA livre e densidade de PSA isolados.

## 6 CONCLUSÕES

1. A percentagem de PSA livre menor que 18% não teve diferença estatisticamente significativa para a detecção de câncer de próstata, mas o risco relativo foi quase o dobro na associação com o câncer de próstata (RR=1,94).
2. A percentagem de PSA livre menor que 25%, teve maior relação com diagnóstico de câncer de próstata em relação a percentagem de PSA livre menor que 18%, mas não teve diferença estatisticamente significativa para a detecção de câncer, mas o RR foi de 1,76 na associação com o câncer de próstata.
3. A densidade de PSA maior que 0,12 teve menor número de resultados com câncer, sendo inferior a percentagem de PSA livre na detecção de câncer, e também não teve diferença estatisticamente significativa para a detecção de câncer de próstata.
4. A sensibilidade da percentagem de PSA livre menor que 25% foi maior que a sensibilidade da percentagem de PSA livre menor que 18%, mas a especificidade da percentagem de PSA livre de 18% foi maior que a percentagem de PSA livre de 25%, assim a percentagem de PSA livre de 25% detecta mais câncer de próstata, mas tem, em consequência maior número de falsos positivos.
5. A associação da percentagem de PSA livre e densidade de PSA não tiveram diferença estatística para a detecção do câncer de próstata, e foi inferior na sensibilidade comparado a percentagem de PSA livre e densidade de PSA isolados, mas teve uma melhor especificidade do que a percentagem de PSA livre e densidade de PSA isolados tem, portanto menor número de falsos positivos, mas detectando um menor número de diagnósticos com câncer.

## **Normas Adotadas**

Foram adotadas as normas da Convenção de Vancouver (Canadá), de acordo com a 5.<sup>a</sup> edição dos “Requisitos Uniformes para originais submetidos a Revistas Biomédicas ”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas.

## REFERÊNCIAS

1. Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H. Diagnostic Significance of PSA Density Adjusted by Transition Zone Volume in Males with PSA Levels between 2 and 4 ng/ml. *European Urology* 2004; 45: 92-7.
2. Aus G, Becker C, Franzén S, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. Cumulative Prostate Cancer Risk Assessment with the Aid of the Free-to-Total Prostate Specific Antigen Ratio. *European Urology* 2004; 45: 160-5.
3. Câncer de próstata consenso: [http://www.inca.gov.br/publicações/manual\\_próstata.pdf](http://www.inca.gov.br/publicações/manual_próstata.pdf)
4. Begun FP. Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK, Prostate diseases. Philadelphia: W. B. Saunders, c1993. p.257-65.
5. Carvalhal GF. Psa e suas formas moleculares no diagnóstico das neoplasias prostáticas. In: Barata HS, Carvalhal GF, e col. *Urologia princípios e práticas*. Artmed. Porto Alegre 1999. p. 296-302.
6. Steuber T, Nurmikko P, Haese A, Pettersson K, Graefen M, Hammerer P, et al. Discrimination of Benign From Malignant Prostatic Disease by Selective Measurements of Single Chain, Intact Free Prostate Specific Antigen. *J Urol* 2002; 168(5): 1917-22.
7. Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ. Strategies Combining Total and Percent Free Prostate Specific Antigen for Detecting Prostate Cancer: A Prospective Evaluation. *J Urol* 2002; 167(6): 2427-34.
8. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent Free Prostate Specific Antigen in the Total Prostate Specific Antigen 2 to 4 ng./ml. Range Does Not Substantially Increase the Number of Biopsies Needed to Detect Clinically Significant Prostate Cancer Compared to the 4 to 10 ng/ml. Range. *J Urol* 2002; 168(2): 504-8.
9. Roehl KA, Antenor JOAV, Catalona WJ. Robustness of Free Prostate Specific Antigen Measurements to Reduce Unnecessary Biopsies in the 2.6 to 4.0 ng/ml. Range. *J Urol* 2002; 168(3): 922-25.
10. Okegawa T, Noda H, Ohta M, Kato M, Nutahara K, Higashihara E. Use of various combinations of free, complexed and total prostate-specific antigen levels as predictors of the pathologic stage of prostate cancer. *Intern J Urol* 2001; 8: 438-43.
11. Finne P, Auvinen A, Aro J, Juusela H, Määttänen L, Rannikko S, et al. Estimation of Prostate Cancer Risk on the Basis of Total and Free Prostate.-Specific Antigen, Prostate Volume and Digital Rectal Examination. *Eur Urol* 2002; 41: 619-27.

12. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000 1;56(2):255-60.
13. Moon DG, Cheon J, Kim JJ, Yoon DK, Koh SK. Prostate-specific antigen adjusted for the transition zone volume versus free-to-total prostate-specific antigen ratio in predicting prostate cancer. *Intern J Urology* 1999; 6: 455-62.
14. San Francisco LF, Owmi AF, Kao J, Rosen S, Dewolf WC. Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. *BJU Inter* 2003; 91(4):350-4.
15. Sakr WA, Alan WP. Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001; 57 suppl 4A: 115-20.
16. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK. Prostate cancer. London: Mosby, 1996.
17. Okjhara K, Fritsche HA, Ayala A, Johnston DA, Allard WJ, Babaian RJ. CAN Complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer detection in men with total prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml. *J Urology* 2001; 165: 1930-36.
18. Piñeiro LM, Mediero JMG, Gancedo PG, Taberner A, Lozano D, Tello JLL. Probability of prostate cancer as a function of the percentage of free prostate-specific antigen in patients with a non-suspicious rectal examination and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *World Journal of Urology* 2004; 2; 22: 124-31.
19. Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6—4.0 ng/mL range of total PSA. *BJU Inter* 2004; 94:47-50.
20. Naya Y, Stamey TA, Cheli CD, Partin AW, Sokoll LJ, Chan DW, et al. CAN Volume measurement of the prostate enhance the performance of complexed prostate-specific antigen? *Urology* 2002; 60 suppl 4A: 36-41.
21. Taneja SS, Tran K, Lepor H. Volume-specific cutoffs are necessary for reproducible application of prostate-specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection. *Urology*. 2001; 58(2):222-7.
22. Steiner MS. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer risk reduction. *World J Urol*. 2003; 21(1):15-20.
23. Alberts SR, Blute ML. Chemoprevention for prostatic carcinoma: the role of flutamide in patients with prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001 1; 57 suppl 4A: 188-90.

24. Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ, Beach RA. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology*. 2002; 60(5):851-4.
25. Ciatto S, Rubeca T, Confortini M, Pontenani G, Lombardi C, Zendron P. Free to total PSA ratio is not a reliable predictor of prostate biopsy outcome. *Tumori* 2004; 90: 324-27.
26. Schwarzschild MMÁS, Ferraz MLCG, Oliveira JMA, Andriolo A. Câncer da próstata: recursos diagnósticos atuais. *Jornal Brasileiro de Patologia* 2001; 1; 37: 35-42.
27. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissigl A, et al. Complexed prostate specific antigen, complexed Prostate Specific Antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial . *Urology* 2002; 60 suppl 4A: 4-9.
28. Sözen S, Eskicorapci S, Küpeli B, Irkilata L, Altinel M, Özen G, et al. Complexed Prostate Specific Antigen, Density is Better than the Other PSA Derivatives for Detection of Prostate Cancer in Men with Total PSA between 2,5—20 ng/ml: Results of a Prospective Multicenter Study. *Eur Urol*. 2005; 47(3):302-7.
29. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, Marberger M. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 1999; 54: 517-22.
30. Okihara K, Cheli CD, Partini AW, Fritche HA, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Comparative Analysis of Complexed Prostate Specific Antigen, Free Prostate Specific Antigen and Their Ratio in Detecting Prostate Cancer. *J Urology* 2002; 167(5): 2017-24.

**ANEXO**





## Anexo II

### Abreviaturas e siglas

INCA: Instituto Nacional do Câncer

PSA: Antígeno prostático específico

tPSA: Antígeno prostático específico total

%PSA: Percentagem do antígeno prostático específico

dPSA: Densidade do antígeno prostático específico

PIN: Neoplasia intraepitelial

ASAP: Proliferação acinar atípica

RR: Risco relativo

VPP: Valor preditivo positivo

VPN: Valor preditivo negativo

HU: Hospital Universitário