

## **NORMALIDADE DO PSA PARA HOMENS COM PRÓSTATA NORMAL QUE VIVEM NA CIDADE DE SAO PAULO**

### **INTRODUÇÃO**

O PSA referido como normal, utilizado atualmente no nosso meio, baseia-se em estudos americanos e/ou europeus. (1, 2, 3) Oesterling et al. propuseram uma variação de normalidade do PSA corrigido para idade dos pacientes com finalidade de melhorar a sensibilidade de detecção do câncer de próstata em homens mais jovens e a especificidade em homens mais velhos. Neste estudo, os 471 pacientes foram avaliados com ultra-som transretal, dosagem sérica do PSA e toque retal. A variação de 0-2,5; 0-3,5; 0-4,5 e 0-6,5 ng/ml correspondia ao percentil de 95% de normalidade do valor do PSA em homens saudáveis para as faixas etárias de 40-49, 50-59, 60-69 e 70-79 anos, respectivamente. Para as mesmas faixas etárias neste estudo, a média do PSA foi de 0,7; 1,0; 1,4 e 2,0 ng/ml; respectivamente (1). Estas variações dos valores na normalidade conferem uma especificidade de 95%, sendo que outros estudos já confirmaram estas variações de normalidade do PSA (4, 5, 6, 7). Usando estes valores de referência pode-se reduzir 22% o número de biópsias nos homens com mais de 70 anos, e aumentar a sensibilidade do teste do PSA em homens mais jovens, que são provavelmente os que mais se beneficiam do tratamento (1). No nosso meio, a média do PSA relatada por faixa etária em pacientes com próstata normal foi de 1,24; 1,19; 1,80 e 4,80 ng/ml na 5a, 6a, 7a e 8a década, respectivamente (8). O objetivo do presente estudo foi delinear o perfil do valor normal do PSA (prostate-specific antigen) por faixa etária para homens com próstata normal que vivem na cidade de São Paulo.

### **MATERIAL E MÉTODOS**

Os pacientes foram selecionados de um programa de saúde para detecção precoce do câncer de próstata que procuraram o Serviço de Urologia do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer, Hospital A.C.Camargo-SP. Os pacientes alvo foram aqueles considerados saudáveis, sem prostatismo severo, com próstatas menores que 60 g, sem infecção do trato urinário, sem nódulo e fixação prostática e independente da idade dos pacientes. Os pacientes com suspeita clínica de hipertrofia prostática benigna, prostatite, neoplasia intraepitelial prostática (PIN) e câncer de próstata foram excluídos. Os pacientes foram classificados quanto ao estado geral. Em relação a cor da pele, os pacientes foram divididos em variáveis categóricas: branca, parda, negra e amarela. Os antecedentes de câncer de próstata na família foram investigados. Quanto ao prostatismo, os pacientes foram classificados em: sem prostatismo, leve, moderado e severo. A estimativa do tamanho da próstata foi realizada pelo toque retal de forma subjetiva e apenas 28 pacientes realizaram ultra-sonografia prostática.

O PSA total foi dosado no mesmo laboratório, pelo mesmo profissional e foi realizado por método de imunoenensaio de electroquimioluminescência (Elecys 2010, Roche). A detecção sorológica mínima do PSA total pode ser obtida até 0,002 ng/ml.

As informações obtidas nos prontuários foram transcritas para ficha padronizada e digitadas em computador para gerenciamento do banco de dados.

#### Resultados

A idade dos 455 pacientes variou de 35 a 87 anos, com mediana de 54 e média de 55,3. Setenta e três por cento dos pacientes tinham a cor da pele branca. Com relação ao prostatismo, 287 pacientes (63,22%) não apresentavam nenhum sinal ou sintoma de alteração miccional do trato urinário, 128 (28,19%) e 39 (8,59%) foram classificados como portadores de prostatismo leve e moderado, respectivamente.

Setenta e sete por cento dos pacientes foram considerados portadores de próstata aumentada em até uma vez, estimado pelo toque retal. A média e mediana do PSA foi de 1,25 ng/ml e 0,9 ng/ml, respectivamente. Cinquenta e oito por cento dos pacientes tinham PSA menor que 1,0 ng/ml. Estes resultados podem ser observados na tabela 1.

A faixa do PSA encontrado no presente estudo teve associação significativa com a faixa etária ( $p=0,0001$ ), com grau de prostatismo ( $p=0,0001$ ), com volume da próstata ( $p=0,001$ ) e não teve relação com antecedente familiar de câncer de próstata ( $p=0,58$ ) e com a cor da pele dos pacientes ( $p=0,11$ ). O volume da próstata não teve relação com o antecedente familiar de câncer de próstata ( $p=0,54$ ). A distribuição dos pacientes por faixa etária e faixas do PSA pode ser vista na tabela 2. A distribuição dos pacientes por cor da pele e com as respectivas medidas de tendência central do PSA podem ser vistas na tabela 3. A distribuição dos pacientes por décadas de idade e com as respectivas medidas de tendência central podem ser vistas na tabela 4.

#### DISCUSSÃO

A identificação dos pacientes portadores do câncer de próstata em estádios iniciais é objeto de pesquisa clínica no mundo, já que estes podem ser curados pela cirurgia ou radioterapia. A principal meta dos programas de rastreamento do câncer é a detecção dos tumores com potencial para cura e portanto, não é o diagnóstico de todos os casos com neoplasia. O diagnóstico de câncer, com volume menor que 0,5 cm<sup>3</sup> na próstata (considerado sem importância clínica), em homem com mais de 70 anos e com outras comorbidades não apresenta interesse clínico (9). Ao invés de benefício, sua detecção pode causar ansiedade diante do diagnóstico e do tratamento paliativo do câncer muitas vezes proposto para combatê-lo, como a hormonioterapia.

O uso do PSA na avaliação clínica teve como consequência o aumento do diagnóstico do câncer em estádios mais precoces e, com subsequente diminuição dos pacientes com doença metastática (10). Estima-se que mais de 80% dos casos diagnosticados sejam dos estádios local e regional (11). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, estima-se para o ano de 2001, que o câncer de próstata seja o segundo tumor mais freqüente entre as neoplasias masculinas, após o câncer de pele não-melanoma. É a segunda causa de mortalidade entre os portadores de neoplasias, perdendo apenas para o câncer de traquéia, brônquios e pulmão. Após os 80 anos de idade, é o câncer mais letal. A sua incidência varia segundo a região brasileira avaliada, sendo mais incidente na região sudeste, seguida da região sul, nordeste, centro-oeste e norte (12).

No presente estudo, a próstata foi avaliada como normal pela ausência de anormalidade na sua consistência, fixação, nódulos e/ou pelo seu pequeno volume da próstata estimado para os pacientes que foram considerados normais pelo fato de serem pouco sintomáticos.

Na ausência de câncer prostático, o nível sérico do PSA pode variar de acordo com a raça, idade e o volume prostático e, portanto, a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do câncer de próstata varia diretamente conforme estas três variáveis (1, 7). O PSA com percentil de 95% de especificidade variou de 0-2,1; 0-3,6; 0-4,3 e 0-5,8 ng/ml nas faixas etárias de 40-49; 50-59, 60-69 e 70-79 anos em 1802 homens brancos norte-americanos e foi de 0-2,4; 0-6,5; 0-11,3 e 0-12,5 ng/ml para as mesmas faixas etárias em 1673 homens negros naquele país (7). No presente estudo, a média do PSA em brancos e negros foi de 1,21 e 1,49 ng/ml, respectivamente. Apesar do pequeno número de negros avaliados neste estudo, 39 casos, sugere que os negros brasileiros também tenham maior nível sérico de PSA. O volume prostático pode também aumentar o PSA. Estima-se que no homem normal norte-americano, a razão de mudança do PSA é de 0,04 ng/ml por ano, comparado com 0,07 a 0,27 ng/ml por ano nos homens com hipertrofia prostática benigna com idade entre 60 e 85 anos (13, 15).

A escolha do ponto de corte do PSA, na qual acima deste valor deve-se indicar a biópsia de próstata para o diagnóstico incidental do câncer (estádio clínico T1c) ainda é controversa. O ponto de corte de 4 ng/ml é o mais aceito por ser mais eficiente no balanço das duas metas principais para o diagnóstico precoce: redução da mortalidade pelo câncer versus redução das biópsias desnecessárias para o diagnóstico precoce (14, 15). Estima-se que a associação, toque retal e PSA, pode abreviar 4 a 5 anos o diagnóstico clínico do câncer prostático. (16). Em programa de rastreamento de câncer de próstata brasileiro e holandês, o PSA foi menor que 4 ng/ml em 84,3% e 85,5% dos homens avaliados, respectivamente e no presente estudo, constituído de pacientes selecionados como de portadores de próstata normal, o PSA foi menor que 4 ng/ml em 448 (98,4%) pacientes (2, 8). Na presente casuística, chama atenção o percentual de 26% dos homens com idade entre 35 e 48 anos que realizaram o exame para detecção do câncer. A frequência elevada desta faixa etária pode ser explicada pelo considerável número de parentes com câncer de próstata (12,5%) e também pelo impacto das campanhas recentes de detecção precoce veiculadas à população. O presente estudo confirmou que o PSA sérico aumenta conforme a idade dos pacientes, e, portanto os mais velhos têm nível sérico do PSA mais elevado que os mais jovens (1, 7). O aumento do PSA com a idade em homens sem câncer ocorre pelo aumento do volume da glândula prostática devido a hipertrofia benigna. Estes achados foram observados no presente estudo, já que o PSA correlacionou-se com o aumento do volume da próstata avaliado pelo toque retal. Provavelmente, nesta casuística, assim como observado no estudo de Oesterling et al., os valores das dosagens do PSA sérico podem estar ligeiramente aumentados pela presença da hipertrofia prostática benigna incipiente nestes pacientes. No presente estudo, pacientes com valor de PSA de até 2,2 ng/ml na faixa etária de 40-49 anos ou com PSA até de 5,1 ng/ml na faixa etária de 70-79 anos estão dentro da faixa de 95% do percentil de normalidade e podem ser

considerados sem suspeita bioquímica de neoplasia prostática (estádio T1c). Uma dificuldade que deve ser ressaltada acerca da normalidade do PSA sérico na nossa amostra foi saber se este valor do PSA era compatível para pacientes sem patologia prostática. Nossos resultados foram comparados com o estudo multicêntrico de rastreamento de câncer de próstata que avaliou apenas pacientes entre 55 e 69 anos, sendo 68.896 europeus e 33.795 americanos. Entre os americanos, os valores de PSA foram obtidos de 10 diferentes cidades e entre os europeus em 7 diferentes países. A média do nível do PSA idade-específica foi menor no grupo americano do que no europeu, conforme se observa na tabela 5 (17). A presente amostra, constituída de pacientes normais, com 80, 57 e 39 pacientes nas três faixas etárias apresentadas têm média do PSA menor que na população de rastreamento para câncer e portanto mostra coerência para valores de PSA que devem ser menores nas respectivas faixas etárias de numa amostra de pacientes que foram considerados normais.

No presente estudo, a média do PSA é de 1,1; 1,4; 2,3 ng/ml nas faixas etárias de 50-59, 60-69 e 70-79 anos, respectivamente e o PSA com percentil de 95% de especificidade variou de 0-3,1; 0-3,7; 0-5,1 ng/ml nas faixas etárias de 50-59, 60-69 e 70-79 anos, respectivamente. Segundo Oesterling, a média do PSA do homem norte-americano foi de 1,0; 1,4; 2,0 ng/ml nas faixas etárias de 50-59, 60-69 e 70-79 anos, respectivamente e a variação do valor do PSA normal dos norte-americanos conforme o percentil de 95% de especificidade variou de 0-3,5; 0-4,5 e 0-6,5 ng/ml nas idades de 50-59, 60-69 e 70-79 anos, respectivamente (1). Baseado nestes resultados, pode-se suspeitar que a média do PSA do homem brasileiro é muito semelhante ao do homem norte-americano, sendo que o corte para a normalidade do PSA dos nossos pacientes no percentil 95% de especificidade é talvez um pouco menor que a dos norte-americanos.

#### Conclusão

Os resultados obtidos nas condições do presente estudo permitem concluir que o PSA do homem que vive na cidade de São Paulo é bem parecido com o encontrado em outros países de continentes diferentes, com pequenas variações relacionadas diretamente com a idade e o volume prostático peculiares a cada paciente avaliado. Possivelmente devem ocorrer variações mais significativas conforme a raça dos pacientes, conferindo importante valor ao fator genético para a expressão do PSA.

Tabela 1 - Distribuição das variáveis demográficas, clínicas, bioquímicas, antecedentes familiares para câncer de próstata entre os pacientes estudados.

Variável	Categoria	N (%)
Faixa etária (anos)	35 – 48	119 (26,15)
	49 – 54	116 (25,49)
	55 – 61	110 (24,18)
	62 – 87	110 (24,18)
Cor da pele	Branca	334 (73,41)
	Parda	73 (16,04)
	Negra	39 ( 8,57)
	Amarela	9 ( 1,98)
Câncer de próstata na família	Não	397 (87,25)
	Um parente	52 (11,43)
	Dois parentes	6 ( 1,32)
Prostatismo	Sem	287 (63,22)
	Leve	128 (28,19)
	Moderado	39 ( 8,59)
Toque retal (volume prostático estimado)	Normal (11 – 20g)	215 (47,25)
	1 vez (21 – 30g)	134 (29,45)
	2 vezes (31 – 40g)	86 (18,90)
	3 vezes (41 – 60g)	20 ( 4,40)
Faixa de PSA (ng/ml)	0,08 - 0,6	138 ( 30,33)
	0,61 - 0,9	96 (21,10)
	0,91 - 1,6	109 (23,96)
	1,61 - 10,8	112 (24,62)

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes por faixa etária e por quartis da faixas do PSA

Faixa etária (anos)	Faixa do PSA (ng/ml)				Total
	0,08 - 0,6	0,61 - 0,9	0,91 - 1,6	1,61 - 10,8	
35 - 48	45 (37,82)	32 (26,89)	23 ( 19,33)	19 (15,97)	119 (100)
49 - 54	39 (33,62)	29 (25,00)	27 (23,28)	21 (18,10)	116 (100)
55 - 61	31 (28,18)	20 (18,18)	33 (30,00)	26 (23,64)	110 (100)
62 - 87	23 (20,91)	15 (13,64)	26 (23,64)	46 (41,82)	110 (100)
<b>Total</b>	138 (30,33)	96 (21,10)	109 (23,96)	112 (24,62)	455 (100)

p=0,0001

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes por cor da pele e com as respectivas medidas de tendência central do PSA.

Cor da pele	N	Mediana (ng/ml)	Média (ng/ml)	DP	p *
Branca	334	0,9	1,21	1,03	0,118
Parda	73	0,9	1,27	1,10	
Negra	39	1,2	1,49	0,96	
Amarela	9	1,6	1,68	1,38	
Total	455	0,9	1,25	1,04	

p\* - teste de Kruskal-Wallis

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes por décadas de idade, percentil de 95% da amostra e as respectivas medidas de tendência central

Faixa etária (anos)	N	Percentil 0% a 95%	Mediana (ng/ml)	Média (ng/ml)	DP	p *
40 - 49	136	2,2	0,77	0,91	0,56	0,0001
50 - 59	173	3,1	0,9	1,15	0,82	
60 - 69	96	3,7	1,1	1,43	1,05	
70 - 79	44	5,1	1,75	2,33	1,95	
Total	399	3,1	0,9	1,25	1,04	

p\* - teste de Kruskal-Wallis

Tabela 5 - Distribuição da média do PSA por faixa etária em homens entre 55 e 69 anos, em programa de rastreamento de câncer de próstata em americanos, europeus e brasileiros.

	Média do PSA (ng/ml) por faixa de idade (anos)		
	55-59	60-64	65-69
Americanos	1,64	1,80	2,18
Europeus	1,55	2,16	2,74
Presente estudo	1,20	1,42	1,45

## REFERÊNCIAS

- 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: 860-4, 1993.
- 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.
- Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, and Pearson JD: Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA*, 255: 1456-60, 1995.
- Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB: Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol*, 150: 1837-9, 1993.
- Anderson JR, Strickland D, Corbin D, Byrnes JA, Zweiback E: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology*, 46: 54-7, 1995.
- el-Galley RE, Petros JA, Sanders WH, Keane TE, Galloway NT, Cooner WH, et al: Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma. *Urology*, 46: 200-4, 1995.
- Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med*, 335: 304-10, 1996.

8. Fonseca FP, Veneziano DB, Betti RC, Okawa CO: Serum levels of prostate-specific antigen in patients for prostate cancer Braz J Urol, 27: 32-6, 2001.
9. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM: Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. J Urol, 166:104-10, 2001.
10. Moul WJ: Prostate specific only progression of prostate cancer: J Urol, 163: 1632-42, 2000.
11. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M: Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 52: 23-47, 2002.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro, INCA, 2001.
13. Carter HB, Pearson JD, Metter JE, Brant LJ, Chan DW, Andress R, et al.: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA, 267: 2215-20, 1992.
14. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al.: 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: 1283-90, 1994.
15. Roehrbon CG, McConnell J, Bonilla J, Roseblatt S, Hudson PB, Malek GH, et al.: Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. J urol, 163: 13-20, 2000.
16. Carter HB, Partin AW, Luderer AA, Metter EJ, Landis P, Chan DW, et al.: Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. Urology, 49:379-84, 1997.
17. Koning HJ, Auvinen A, Sanchez AB, Silva FC, Ciatto S, Denis L, et al: Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performed in the european randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial. Int J Cancer, 97: 237-244, 2002.

#### **FICHA TÉCNICA:**

#### **INSTITUIÇÃO**

Universidade de Mogi das Cruzes

Av.Dr.Cândido Xavier de Almeida e Souza, 200

Mogi das Cruzes- SP

Tel:(11) 4798-7000 / Fax:(11) 4799-5233

Centro Acadêmico Antônio Prudente

Rua Dom Antônio Candido Alvarenga, 260

CEP- 08780-000

#### **PROFESSOR ORIENTADOR:**

Prof Dr Francisco Paulo da Fonseca

#### **COLABORADORES:**

Prof Dr Ademar Lopes

Inês Nobuko Nishimoto  
Emília Emiko Oda  
Aluno autores:  
Carolina de Campos Gonzaga  
Leonardo Hiroki Kawasaki  
Marcelo Ricardo Riva

Endereço para correspondência  
Francisco Paulo da Fonseca

Endereço: Avenida Angélica, 1.996 - 5o andar - conj. 507  
Higienópolis - São Paulo, SP; CEP: 01228-200  
Telefone: (11) 3663-6887 / FAX: (11) 3664-7025