

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Parâmetros Cinéticos do PSA em Pacientes
Submetidos à Biópsia de Próstata

Autor: Roberto Lodeiro Müller

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

Dissertação de Mestrado – novembro de 2010

M958a **Müller, Roberto Lodeiro**

Avaliação dos parâmetros cinéticos do PSA em pacientes submetidos à biópsia de próstata / Roberto Lodeiro Müller ; orient. Walter José Koff. – 2010.

69 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Neoplasias da próstata 2. Marcadores biológicos de tumor
3. Antígeno prostático específico 4. Diagnóstico 5. Cinética do PSA I. Koff, Walter José II. Título.

NLM: WJ 762

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

- À todos os que foram responsáveis pela auxílio neste trabalho, através do estímulo e confiança depositados em mim, especialmente ao Prof. Dr. Walter José Koff, meu orientador de dissertação e guia da minha formação urológica.

- À equipe do Grupo de Sistemas (GSIS-HCPA) e do SAMIS-HCPA pela paciência e auxílio na obtenção dos dados através das pesquisas no banco de dados do HCPA e da volumosa revisão de prontuários que solicitei.

“Make everything as simple as possible, but not simpler.”

(Albert Einstein)

“Simplicity is the ultimate sophistication.”

(Leonardo Da Vinci)

SUMÁRIO

1. LISTA DAS ABREVIATURAS.....	6
2. INTRODUÇÃO.....	8
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO.....	26
5. OBJETIVOS	29
5.1. OBJETIVO GERAL.....	29
5.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	29
6. ARTIGO EM PORTUGUÊS	30
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
8. ARTIGO EM INGLÊS.....	50
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

LISTA DAS ABREVIATURAS

AMACR – *Alpha-Methylacyl-Coa Racemase*

ASAP – *Atypical Small Acinar Proliferation*

AUA – *American Urological Association*

CaP – Câncer de próstata

CONEP – Comitê Nacional de Ética em Pesquisa

DD3/PCA3 – *Differential Display Code 3 / Prostate Cancer Antigen 3*

DRE – *Digital rectal examination*

EPCA – *Early Prostate Cancer Antigen*

EPCA-2 – *Early Prostate Cancer Antigen-2*

ERSPC – *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

EUA – Estados Unidos da América

GA – Geórgia

GSTP1 -- *Glutathione-S-Transferase Protein Gene*

IMC – Índice de Massa Corporal

ln – logaritmo natural ou neperiano

mL – mililitro

ng – nanogramas

NY – Nova Iorque

OR – *Odds ratio*

PIN – *Prostate Intraepithelial Neoplasia*

PLCO – *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*

PSA – Antígeno Prostático Específico

PSA – Antígeno Prostático Específico, fração livre

PSAc – Antígeno Prostático Específico complexado

PSAD – Densidade do Antígeno Prostático Específico

PSADT (ou TDPSA) – *PSA Doubling Time* (Tempo de duplicação do PSA)

PSAV – Velocidade do Antígeno Prostático Específico

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

UPM-3 – Teste urinário para o antígeno *Differential Display Code 3 / Prostate Cancer*

Antigen 3, registrado pela DiagnoCure, Quebec, Canadá

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a neoplasia maligna mais comum no homem e uma importante causa de morte. Estima-se que o risco dos homens de desenvolver CaP ao longo da vida é de 16%, ou seja, pelo menos 1 em cada 6 homens desenvolverão a doença. Nos homens com mais de 50 anos que desenvolverem alguma forma de neoplasia maligna, há 40% de chances de que esta seja a de próstata. Cerca de 3% de todas as mortes nos Estados Unidos da América (EUA), podem ser atribuídas ao CaP

Entretanto, o CaP é uma doença com um comportamento biológico muito heterogêneo, e há muitos casos em que a doença manifesta-se de modo indolente e os pacientes não apresentam sintomas ao longo de sua vida. Estudos de autópsia em pacientes jovens vítimas de trauma mostram que lesões precursoras de CaP já são encontradas nesta fase(1) e a sua ocorrência em pacientes idosos porém sem sintomas também é bem conhecida e comum. Utilizando-se critérios pré-estabelecidos de CaP clinicamente não-significativo, estima-se que de 17 a 26% dos pacientes submetidos a prostatectomia radical encontram-se nesta definição(2).

Com o surgimento de modernas ferramentas de rastreamento, como o uso da dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA), observou-se que a incidência do CaP nos EUA mais que dobrou após a sua introdução(3), e se demonstrou que o seu aumento em outros países acompanhou a velocidade na qual os países que assimilaram esta ferramenta em larga escala(4).

As novas estratégias de rastreamento baseadas no uso do PSA aumentaram significativamente o número de casos diagnosticados, mas o seu impacto na mortalidade do CaP ainda é discutível. Há evidências em um estudo ecológico que a mortalidade do CaP diminuiu nos EUA à medida que o PSA foi sendo amplamente utilizado, especialmente em pacientes com mais de 75 anos de idade, mas não se pode atribuir este

efeito diretamente ao rastreamento baseado neste marcador. Há a possibilidade de ter sido apenas um efeito inicial por detectar mais precocemente os casos mais agressivos da doença, ou então por diferenças relativas a um tratamento mais agressivo empregado neles(4). Já há evidências que o uso do PSA como ferramenta de rastreamento é responsável por aumentar os casos de CaP confinados à próstata(5) e, com isto, promover uma migração dos pacientes para estádios menos avançados quando empregado na população(5, 6).

Recentemente foram publicados os resultados de dois importantes estudos sobre o impacto do rastreamento populacional do CaP sobre a sua mortalidade, com resultados divergentes.

O *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO) avaliou mais de 75 mil homens em vários centros dentro dos EUA durante 7 a 10 anos de seguimento, comparando pacientes que receberam rastreamento anual baseado em um protocolo que previa a dosagem do PSA durante 6 anos e toque retal durante 4 anos contra um grupo controle que seguia as práticas habituais de rastreamento de cada instituição, onde poderia-se incluir o rastreamento para CaP. Foi constatada maior incidência de CaP no grupo do rastreamento, porém sem impacto na redução de mortalidade neste grupo(7).

Concomitantemente foram publicados os resultados do *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), que avaliou mais de 160 mil homens entre 55 e 69 anos em alguns países da Europa durante um seguimento mediano de 9 anos, comparando as diferenças entre um grupo submetido a rastreamento baseado na dosagem do PSA a cada 4 anos contra um grupo controle onde nenhum rastreamento foi realizado. Verificou-se, no grupo submetido ao rastreamento, um aumento na incidência

do CaP e, diferentemente do estudo anterior, redução da mortalidade devida ao CaP de cerca de 20%(8).

Os motivos desta divergência de resultados são diversos. O PLCO foi contestado no seu poder de detectar diferenças de mortalidade devido aos altos níveis de contaminação por rastreamento no braço do grupo controle e porque nos EUA o uso do PSA para este fim já estava bastante disseminado. Os pacientes previamente rastreados não foram excluídos do estudo. Há também questionamentos sobre se esta prática anterior pode também não ter sido responsável por já eliminar previamente ao estudo casos mais agressivos da doença, fazendo com que o tempo de acompanhamento dos pacientes avaliados devesse ser maior do que o que foi realizado para conseguir detectar diferenças significativas quanto à mortalidade. Quanto ao ERSPC, nota-se que ele apresentou algumas significativas diferenças na sua condução entre os países participantes, tanto na randomização como em detalhes do protocolo de acompanhamento(9). Os benefícios na redução de mortalidade do ERSPC podem ser pouco significativos, especialmente se considerarmos os riscos de diagnosticarmos e tratarmos o maior número de casos clinicamente insignificantes de CaP que surgirão se o rastreamento em larga escala for recomendado.

Portanto, após um período de grandes expectativas depois de sua introdução, as pesquisas tem constatado importantes limitações do PSA para o diagnóstico e prognóstico dos casos de CaP. Sendo o CaP uma doença com amplo comportamento biológico, do indolente ao muito agressivo, é importante que se encontre estratégias para se maximizar a detecção apenas dos casos em que o tratamento é recomendado para se obter um benefício clínico. E o PSA tem falhado sucessivamente em se tornar a melhor ferramenta para esta finalidade.

Em um grande estudo prospectivo foi demonstrado que não há um ponto de corte bem definido que possa ser utilizado para maximizar a sensibilidade e especificidade do exame para fins diagnósticos(10). O valor preditivo positivo do PSA em sucessivas reavaliações também se reduz à medida que as alterações não são confirmadas em biópsia(11).

Também se constatou que até 40% dos pacientes com uma alteração do PSA acima do ponto de corte de 2,5 ng/mL apresentam no ano seguinte um PSA normal, sem que nenhum procedimento diagnóstico ou terapêutico tenha sido realizado. Portanto, o valor de apenas uma dosagem para a indicação de uma biópsia de próstata é pouco confiável(2). No curto prazo, aumentos consecutivos de PSA de 20-46% em relação ao seu valor anterior podem se dever exclusivamente à variabilidade biológica e analítica(12). Parte desta variabilidade pode se dever ao tecido prostático normal presente na glândula junto com processos inflamatórios, e que causam flutuações significativas que em pacientes com PSA elevado mas com biópsias prostáticas negativas(13). Há também na população uma relação inversa entre o PSA e o IMC, compatível com um efeito dilucional do PSA no sangue devido à maior volemia em pacientes obesos(14, 15). Obesidade é, portanto, outro fator que merece consideração ao se avaliar os resultados do PSA.

Estas limitações na interpretação dos valores de PSA levaram à busca de novos marcadores para o CaP. As formas moleculares diversas do PSA foram descobertas na década de 1990 e o seu potencial tem sido explorado. O forma não-ligada a proteínas do PSA, chamada de PSA livre tem sido útil para aumentar a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do CaP, e, com isto, reduzir o número de biópsias desnecessárias. Inicialmente foi estudada na faixa de PSA total entre 4-10 ng/mL com bons resultados, que foram mantidos quando se reduziu a amplitude para a faixa de 2-4 ng/mL. Obteve-

se uma redução de cerca de 20% do número de biópsias de próstata desnecessárias quando estes critérios foram aplicados(16). Outros marcadores, como o pro-PSA, PSA-complexado, GSTP1, AMACR, EPCA, EPCA-2, DD3PCA3/UPM-3 tem sido estudados, embora ainda não se encontrou um marcador ideal que evite o tratamento desnecessário dos cânceres indolentes ou que faça o diagnóstico precoce dos casos mais agressivos. Possivelmente no futuro, tendo em vista a complexidade da doença e a sua heterogeneidade, deva-se recorrer a um painel de marcadores para efetivamente ser possível se tomarem condutas terapêuticas mais direcionadas à gravidade individual de cada caso(16).

Outra maneira de agregar valor ao PSA como ferramenta diagnóstica e prognóstica é com o uso de parâmetros que são obtidos das dosagens dos PSA levando-se em consideração o volume da próstata dos pacientes ou a evolução do PSA ao longo do tempo.

Neste primeiro caso, desenvolveu-se um conceito chamado de PSA-densidade (PSAD), onde o valor do PSA é dividido pelo volume da próstata medido através de ultrassonografia, e, deste cálculo, se obtém um valor de PSA para cada grama de tecido prostático. Já foi demonstrado que o emprego do PSA-densidade é útil para o diagnóstico de CaP e para avaliar a agressividade da doença. Valores acima de 0,15 ng/mL/cm³ indicam alta densidade de PSA por grama de tecido prostático e estão associados a um maior risco de CaP e a tumores mais agressivos(17, 18). Baseado nestes achados, o PSA-densidade tem sido utilizado também para seleção de pacientes candidatos a tratamento expectante.

No segundo caso, busca-se avaliar a evolução dos valores do PSA ao longo do tempo e com isto se obter parâmetros que informam de alguma maneira a velocidade em que o PSA está aumentando ou não. Estes parâmetros são obtidos apenas através de

cálculos matemáticos baseados nos valores de PSA sem a necessidade de nenhum novo exame laboratorial e são chamados coletivamente de parâmetros cinéticos do PSA, justamente por capturarem a sua evolução de modo dinâmico, ao contrário da maneira estática, como ele foi empregado nos primeiros anos após a liberação do seu uso para fins de rastreamento. Destacam-se, dentro destes parâmetros, o PSA velocidade (PSAV) e o tempo de duplicação do PSA (TDPSA, ou PSADT, do inglês *PSA Doubling Time*). Existem importantes diferenças conceituais de como cada um destes parâmetros cinéticos são calculados, pois o PSAV leva em consideração apenas as alterações absolutas no valor do PSA, enquanto o PSADT avalia as variações relativas deste marcador.

Para o cálculo do PSAV, avalia-se a alteração dos valores absolutos do PSA ao longo do tempo, obtendo-se um parâmetro com a unidade ng/mL/ano. Pode-se aplicar uma regressão simples dos valores absolutos do PSA ao longo do tempo, e o PSAV vai corresponder à inclinação desta reta de regressão. Para o diagnóstico do CaP foi estabelecido que valores acima de 0,75 ng/mL/ano estão associados a maior chances de resultados positivos em biópsia de próstata e este resultado foi confirmado em pacientes com PSA na faixa de 4-10 ng/mL(19). Mais recentemente os estudos têm demonstrado que valores de PSAV maiores que 0,4 ng/mL/ano estão associados a maiores riscos de CaP nos pacientes com valores absolutos de PSA abaixo de 4 ng/mL(16). É importante esta consideração, visto que esta população com valores absolutos mais baixos de PSA tem sido cada vez mais comum devido a disseminação das práticas de rastreamento. Manter um ponto de corte mais alto (no caso o de 0,75 ng/mL/ano) poderia nesta população de menores valores de PSA não ter a mesma sensibilidade das obtidas de uma diferente com valores maiores.

O PSADT pode ser calculado usando-se os mesmos valores de PSA empregados na determinação do PSAV. A principal diferença é na maneira como os dados são analisados. No PSADT o cálculo é realizado para obter-se uma estimativa do tempo necessário para que o PSA dobre de valor. Portanto, ao invés de se obter uma taxa de aumento de PSA em função do tempo, obtém-se apenas o tempo necessário para a duplicação do PSA. Mais comumente a unidade do PSADT é expressa em meses. Este tempo portanto dá uma medida da cinética do PSA em termos relativos, e não absolutos e o seu resultado é independente dos valores basais de PSA.

O PSADT baseia-se no modelo exponencial de crescimento dos valores de PSA que acompanha o aumento do volume do tecido prostático produtor desta substância, seja ele maligno ou benigno. Portanto, para se obter o resultado do PSA deve-se empregar a seguinte fórmula:

$$\text{PSADT} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

Onde β (beta) é a inclinação da reta de regressão dos valores de PSA no eixo das abscissas após sofrerem transformação logarítmica.

O beta é obtido através do cálculo da inclinação de uma regressão simples feita dos valores de PSA (após sofrerem transformação logarítmica natural) sobre o tempo, geralmente usando o método dos quadrados mínimos. Este método é empregado especialmente quando temos 3 ou mais valores de PSA que são usados como entrada para o cálculo do PSADT. O logaritmo natural (ln) é utilizado nos modelos que empregam a base e como padrão, que é um número irracional e que se aproxima de 2,718. Embora existam outros métodos, como o uso da base 2 ao invés da constante e, tem-se tentado realizar iniciativas de padronização do cálculo do PSADT para que se possa melhorar o seu uso como variável preditiva(20).

Uma fórmula simplificada pode ser utilizada, especialmente quando dispomos de apenas 2 valores de PSA:

$$\text{PSADT} = \frac{(t_2 - t_1)}{\ln \text{PSA}_2 - \ln \text{PSA}_1}$$

Onde t_2 e t_1 são as datas quando os valores de PSA_1 e PSA_2 foram realizados

Para disseminar o uso do PSADT sem a necessidade de calculadora ou programas estatísticos, desenvolveram-se diversas ferramentas na internet para o seu cálculo, onde se inserem os valores do PSA e as respectivas datas e se obtém o PSADT já calculado(21). Existem ferramentas visuais que também podem ser utilizadas para se estimar os valores do PSADT(22).

No exemplo abaixo vemos como o PSAV e o PSADT diferenciam-se em um caso hipotético de aumento do PSA:

- Caso 1: PSA inicial: 3,6 ng/mL ; PSA 1 ano após: 4,4 ng/mL

PSAV neste caso: 0,8 ng/mL/ano ; PSADT: 3,5 anos

- Caso 2: PSA inicial: 7,6 ng/mL ; PSA 1 ano após: 8,4 ng/mL

PSAV neste caso: 0,8 ng/mL/ano ; PSADT: 6,9 anos

Embora ambos pacientes tiveram o mesmo aumento absoluto de PSA em um ano, de 0,8/ng/mL, no primeiro caso este aumento representa em relação ao valor inicial do PSA uma razão de aumento muito mais significativa do que no segundo. Consequentemente o tempo de duplicação no primeiro caso será menor, visto que para atingir os 100% do valor inicial levará muito menos tempo pois a taxa de aumento em

termos proporcionais é maior. Assim, fica claro entender como o PSADT na verdade exprime um parâmetro relativo e que é independente dos valores iniciais. Um paciente com PSADT de 12 meses, por exemplo, duplicará o seu PSA basal neste período, quer os valores iniciais sejam 1 ng/mL ou 10 ng/mL. Naturalmente, se o valor inicial for 10 ng/mL, o aumento absoluto será muito maior, e isto fica claro se calcularmos o PSAV.

A determinação do PSADT e do PSAV ainda permanece suscetível à variabilidade natural do PSA, tanto a biológica quanto a analítica, como já foi comentado anteriormente. Habitualmente se utilizam todos os valores disponíveis de PSA dentro da fase em que se deseja calculá-lo, mas tem sido proposto e aceito pela maioria dos pesquisadores que para um cálculo mais preciso do PSADT se deve obter pelo menos 3 ou mais valores de PSA, separados por pelo menos 3 meses entre eles e cada um com pelo menos um aumento de 0,2 ng/mL entre eles(23).

Nos casos de pacientes com dosagens de PSA que oscilam ao redor de um valor ou que apresentam valores decrescentes de PSA, os valores de PSADT obtidos são, respectivamente, geralmente um valor positivo extremamente alto (de milhares de anos, por exemplo) ou então valores negativos. Isto gera alguns conflitos de interpretação, visto que, pelo conhecimento dos processos de envelhecimento do homem sabe-se que o PSA aumenta com a idade e os homens chegam a ter na velhice muitas vezes valores que dobram os seus valores da fase adulta. Valores de PSADT de milhares de anos e valores negativos na verdade são aberrações de cálculo que são obtidas quando se usam as fórmulas e não tem plausibilidade biológica. Valores de PSADT negativos representariam, na verdade, uma forma de cálculo de meia-vida do PSA, pois geralmente são obtidos quando o PSA está decrescendo e, com isto, a inclinação da reta de regressão dos valores de PSA após transformação logarítmica inclina-se para baixo. Por convenção, muitos autores fixam arbitrariamente nestes casos um valor de PSADT

de 100 a 120 meses, considerando-se como razoável a expectativa que, embora neste momento o PSA tenha sofrido uma pequena queda ou esteja ondulante, seus valores devem aumentar e possivelmente dobrar em um horizonte de 10 anos.

O surgimento desta nova ferramenta abriu uma série de perspectivas no manejo do câncer de próstata e tem sido estudado com diferentes intensidades em suas distintas fases: diagnóstica, antecedente ao tratamento inicial, após o tratamento inicial (quando ocorrer a recidiva bioquímica), após o tratamento da recidiva bioquímica (caso o PSA volte a subir, porém antes da fase hormônio refratária) e após o tratamento hormonal, quando o paciente está insensível ao bloqueio hormonal(23).

Brevemente comentaremos abaixo as principais fases onde o PSADT têm sido estudado:

- antecedente ao tratamento inicial
- após a recidiva bioquímica inicial, mas antes de se fazer o tratamento desta recidiva
- após o tratamento da recidiva, quando o PSA volta a subir mas o paciente ainda não é refratário aos hormônios
- na fase hormônio-refratária
- diagnóstica

Nas fases que sucedem o diagnóstico do CaP, os resultados do PSADT tem sido conflitantes. Em algumas fases há evidências que o cálculo do PSADT constitui dado importante para a tomada de decisão, embora em outras fases agregue menos.

Após o diagnóstico inicial e antes do tratamento definitivo, o PSADT pode estar correlacionado a fatores anatomopatológicos adversos e ao risco de recidiva, mas os estudos são conflitantes e a maioria é de natureza retrospectiva e muito heterogênea.

Sua introdução nos modelos preditivos de recidiva não tem aprimorado a acurácia dos mesmos de modo significativo. Entretanto, como os protocolos de vigilância ativa (*active surveillance*) tem se tornado mais comuns com o aumento de casos de diagnóstico de CaP em estágio inicial ou clinicamente insignificante, o PSADT tem sido avaliado também nestes protocolos para a tomada de decisão(23). Já foi demonstrado em coortes de pacientes com CaP com conduta expectante que o PSADT foi preditivo para a progressão clínica, progressão de estágio e para o tempo até o tratamento definitivo. E também que tempos breves de duplicação nestes pacientes (PSADT < 18 meses) estão associados a risco de 50% de progressão em menos de 6 meses(24). Devido a estas evidências, hoje em dia o PSADT faz parte da maioria dos protocolos de tomada de decisão neste contexto, embora alguns autores não encontraram evidências que isoladamente ele possa substituir a necessidade de realizar uma biópsia anualmente nos pacientes nestes protocolos(25).

Na fase de recidiva bioquímica após o tratamento inicial, as evidências de vantagem do emprego do PSADT são mais claras. O PSADT na fase de recidiva bioquímica está associado também a progressão para recidiva clínica, e pode sugerir também o padrão de recidiva (local ou metastática). Também há evidências que o PSADT pode dar evidências do sucesso da radioterapia adjuvante empregada para os casos de recidiva após a cirurgia(23). Foi também demonstrado que o PSADT é o preditor mais forte do risco de mortalidade geral e câncer-específica após a recidiva bioquímica e há uma associação clara entre o risco mais elevado conforme o PSADT se encurta, quando se analisa o PSADT como variável categórica(26). Há também divergências entre especialistas se o PSADT poderia ser utilizado como desfecho substituto ao invés da mortalidade câncer-específica. Isto seria extremamente útil, visto que o CaP é uma doença que pode levar anos até evoluir para a morte, mesmo nos casos

de doença metastática, tornando necessário séries grandes e longas para que se possa comparar tratamentos e avaliar tratamentos novos. Encontrar um desfecho substituto seria uma forma de melhorar esta questão. O PSADT apresenta-se como um candidato em potencial para ser usado conforme os critérios de Prentice, embora seu uso definitivo ainda não está completamente estabelecido, pois em 1 dos 4 critérios necessários as evidências ainda não são claras(23).

O PSADT também foi estudado quando a elevação do PSA sucede o tratamento secundário (da recidiva bioquímica), porém antes de se atingir a fase hormônio-refratária. Foi demonstrado que um tempo de duplicação curto é um fator independente para o surgimento de metástases e mortalidade geral e câncer-específica. Tem-se estudado o uso de PSADT < 3 meses(23) como preditor de recidivas com maior risco de progressão para metástases.

No estágio mais avançado do CaP, quando os tumores ficam refratários ao tratamento hormonal, o PSADT tem se mantido como um fator preditivo independente de sobrevivência, e em alguns estudos tem sido a primeira variável na estratificação de risco, visto o seu maior impacto preditivo. Ainda não se estabeleceu um ponto de corte consensual, e a maioria dos estudos define um PSADT abaixo de 45 ou 90 dias como de risco maior para a mortalidade geral e câncer-específica(23). O PSADT também tem se mostrado um marcador conveniente para avaliar a resposta à quimioterapia, especialmente para o teste de novos agentes, e também um potencial candidato a ser um desfecho substituto nesta fase, embora para este tipo de estudo o tempo de seguimento geralmente não é tão longo para se avaliar novos tratamentos como na fase de recidiva bioquímica após o tratamento primário e o seu benefício potencial como desfecho substituto é menos aparente.

Por fim, tem-se a fase onde o PSADT apresentou, até o momento, os resultados menos animadores. Na fase que antecede o diagnóstico do CaP existem poucos estudos que avaliam o papel do PSADT como um fator preditivo independente para o diagnóstico de positivo em biópsia de próstata. Há algumas peculiaridades de se usar o PSADT nesta fase. Em primeiro lugar, sua aplicabilidade seria menor porque ao invés de se obter informações prognósticas se busca na verdade uma ferramenta auxiliar para o processo de decisão binária de realizar ou não realizar a biópsia prostática(23). Também é fácil perceber que nas outras fases geralmente todo o tecido prostático foi anteriormente removido e há pouco ou nenhum tecido prostático sadio remanescente. Portanto nas demais fases o PSADT reflete com maior precisão o PSA que está sendo produzido pelas células malignas em desenvolvimento em um eventual caso de recidiva, enquanto na fase pré-diagnóstica há na maioria dos pacientes quantidade abundante de tecido prostático normal que pode produzir PSA ou sofrer processos inflamatórios que conhecidamente afetam os níveis de PSA. Portanto, diminuiria assim o efeito potencial que um tempo curto de duplicação do PSA poderia ter para aumentar a chance de resultados positivos em pacientes submetidos a biópsias de próstata. Deve-se também considerar que já existem vários outros estudos com parâmetros preditivos para CaP em biópsia de próstata, e deve-se avaliar se o PSADT agregaria significativamente acurácia aos nomogramas criados com estes parâmetros ou se seria irrelevante.

Um aspecto que deve ser considerado é a universalização do teste do PSA, que além de ter sido aceito pela comunidade médica como teste padrão, tem sido realizado cada vez mais cedo. A recomendação mais recente da Associação Americana de Urologia (AUA) sugere o começo da dosagem aos 40 anos(27), embora ainda não se disponham de evidências claras de se iniciar um rastreamento tão cedo. Mas o resultado é que provavelmente teremos cada vez mais pacientes com PSA elevado e que

apresentam um histórico longo de dosagens de PSA disponíveis, diferente do que era no início da era do PSA. Sabe-se que em alguns casos o PSA já começa a apresentar um crescimento direcional e que se ajusta ao modelo de crescimento exponencial. Já se demonstrou em estudo longitudinal que em alguns casos de CaP onde os pacientes tinham amostras estocadas de sangue de vários anos anteriores ao diagnóstico, foi possível comprovar que o PSA entra em uma fase de crescimento exponencial até 7-9 anos antes do diagnóstico, oferecendo uma excelente janela de oportunidades em potencial para o diagnóstico precoce desta doença(28). Isto, portanto, justifica que a dinâmica do PSA na fase que antecede o diagnóstico do CaP seja melhor estudada.

REVISÃO DA LITERATURA

Embora já existam diversos estudos avaliando fatores preditivos para o diagnóstico de CaP em biópsia, os que incorporam os parâmetros cinéticos do PSA, em especial o PSADT são menos numerosos.

Um dos estudos disponíveis, feito por Raaijmakers *et al* (do ERSPC, mencionado anteriormente), foi um estudo prospectivo onde o PSA era realizado a cada 4 anos em pacientes que eram selecionados ou não para rastreamento de CaP. Os autores analisaram apenas o braço submetido a rastreamento, por ser este a ter exames de PSA disponíveis. Verificou-se que o tempo de PSADT diferiu significativamente entre os pacientes que desenvolveram CaP para aqueles que não desenvolveram (5,1 vs. 6,1 anos, $p=0,002$). O CaP foi detectado em 24,9% dos pacientes.

Nota-se como claramente nesta fase pré-diagnóstica os tempos são muito maiores que nas outras fases após o diagnóstico do CaP. Isto é compatível com a hipótese de crescimento exponencial do tumor (e por consequência do PSA), uma vez que o CaP já está estabelecido, fazendo com que os tempos de duplicação do PSA sejam

consideravelmente menores. A sensibilidade e especificidade do PSADT, quando medida pela área sobre a curva foi superior à do PSAV (0,573 vs. 0,549); entretanto, quando os parâmetros cinéticos foram analisados com análise multivariada, inserindo-se outras variáveis previamente conhecidas e que são preditoras para o desfecho, o efeito dos parâmetros cinéticos passou a ser irrelevante para aprimorar a acurácia nestes modelos(11).

Sobre este estudo deve-se destacar o fato de ter se realizado apenas 2 dosagens de PSA para o cálculo dos parâmetros cinéticos, até o momento de sua publicação(11). A imprecisão no cálculo dos parâmetros cinéticos utilizando-se apenas duas estimativas é parcialmente compensada pelo fato de haver um espaçamento grande entre elas (4 anos)(11). Outro aspecto importante também do desenho do estudo foi o fato de se ter realizado biópsias sextantes nos casos onde havia indicação do procedimento, ao invés do protocolo estendido que é hoje universalmente aceito por amostrar melhor a próstata e aumentar a sensibilidade do diagnóstico de CaP. Isto decorreu pois na época da elaboração do protocolo este era o procedimento padrão, e que foi mantido por uma questão de comparabilidade com os pacientes incluídos nas fases finais do estudo, mesmo quando os protocolos estendidos de biópsia já eram realizados pela maioria dos urologistas. Também ressaltamos que para o cálculo do PSADT foi utilizado um modelo de crescimento exponencial com base 2, diferente de alguns outros estudos que utilizam o logaritmo natural, que possui como base a constante de Euler (e), que equivale a aproximadamente 2,718. A base e é a empregada no nomograma disponível no sítio da internet do Memorial Sloan-Kettering, talvez o mais conhecido hoje em dia, e também é o que foi recomendado no painel de consenso sobre a padronização do cálculo do PSADT(20).

Nos EUA, Spurgeon et al(29) avaliou pacientes também submetidos a protocolo de biópsia sextante e encontrou resultados relativamente superponíveis. Foram avaliados 1699 pacientes com valores de PSA menores que 10 ng/mL e novamente apenas 2 amostras entre os valores de PSA eram suficientes para a inclusão no estudo, sendo que o tempo mediano entre as amostras foi de aproximadamente 221 dias. Foi construído um modelo preditivo com 70% dos casos e utilizado o restante dos 30% para a validação do modelo gerado. O CaP foi detectado em 26,4% das biópsias.

O PSADT foi avaliado como variável categórica, e o PSADT entre 2-5 anos foi muito fracamente associado a um risco mais elevado de biópsias positivas, mas cujo impacto foi anulado quando se considerou para outras variáveis preditoras no modelo multivariado. As variáveis mais importantes que foram associadas à biópsia positiva foram a idade acima de 70 anos, PSA maior que 2,9 ng/mL, PSA-densidade (PSAD) maior que 0,12 ng/mL/cm³, toque retal alterado e ultrassonografia de próstata alterada. Portanto, este estudo também considerou como limitado o papel dos parâmetros cinéticos no diagnóstico do CaP.

Outro cenário semelhante na fase pré-diagnóstica onde os parâmetros cinéticos têm sido estudados é após uma primeira biópsia de próstata negativa. Garzotto et al(30) demonstraram em uma revisão retrospectiva de 373 pacientes que o PSADT foi o melhor preditor independente para resultados positivos entre todos os outros preditores conhecidos. O PSADT pode então ser utilizado junto a outros parâmetros, como a presença de neoplasia intra-epitelial prostática de alto grau (PIN, do inglês *prostatic intraepithelial neoplasia*), idade, história familiar de CaP e o PSAD para determinar grupos de baixo, médio e alto risco para o desenvolvimento de CaP de alto grau (com Gleason > 7). Em uma atualização deste estudo com prazos mais longos, o PSADT

como variável categórica usado isoladamente foi suficiente para definir os mesmos três grupos(23).

Portanto, baseado na literatura atualmente disponível, acredita-se que os parâmetros cinéticos do PSA tem um papel na fase pré-diagnóstica, na melhor das hipóteses, apenas marginal, e possivelmente nos pacientes que já fizeram pelo menos uma biópsia negativa no passado. Entretanto, deve-se ressaltar que em 2 dos 3 estudos mencionados anteriormente, foram realizadas apenas 2 determinações de PSA como critério de entrada, o que não é o recomendado pela maioria dos especialistas, pela falta de precisão com este número tão reduzido de amostras. Se formos considerar que nesta fase ainda há tecido prostático presente e produtor de PSA, esta imprecisão pode ser ainda mais significativa, visto que estudos seriados já demonstraram a importante variabilidade que o PSA apresenta do ponto de vista biológico, quando vista de ano para ano ou então durante vários dias consecutivos.

Também cabe salientar que em um dos estudos, os pacientes vinham de uma amostra da comunidade, onde os casos não são selecionados. Este perfil de paciente muitas vezes se difere dos centros universitários, que recebem pacientes já selecionados da população e que geralmente representam casos mais graves. Portanto, na rotina dos grandes centros terciários, a população referenciada pode refletir apenas o espectro mais grave da doença, e conclusões sobre o papel dos parâmetros cinéticos do PSA baseados apenas em estudos populacionais podem não ser aplicáveis neste cenário específico. Portanto, mesmo estudos de base populacional e com amostras adequadas podem não resolver o dilema dos pacientes com PSA elevado em ambulatórios especializados, garantindo necessitando, portanto, ser estudado também neste contexto específico.

Portanto, a cinética do PSA na fase diagnóstica necessita ser melhor compreendida, especialmente considerando-se a heterogeneidade desta doença do ponto de vista biológico. Procuramos avaliar o valor preditivo dos parâmetros cinéticos do PSA no ambulatório de urologia de um centro universitário de atenção terciária à saúde, que recebe predominantemente uma população referenciada de praticamente todo o estado do Rio Grande do Sul.

REFERÊNCIAS

1. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol.* 1996;30(2):138-44.
2. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama.* 2003 May 28;289(20):2695-700.
3. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2004 Feb;5(2):101-6.
4. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol.* 2008 May;9(5):445-52.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *Jama.* 1993 Aug 25;270(8):948-54.
6. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999 Aug;162(2):293-306.
7. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
8. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
9. Schroder FH, Roobol MJ. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? *Eur Urol.* 2010 Jul;58(1):46-52.
10. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *Jama.* 2005 Jul 6;294(1):66-70.
11. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, et al. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology.* 2004 Feb;63(2):316-20.
12. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol.* 1997 Jun;157(6):2183-90.

13. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995 Aug;154(2 Pt 1):407-13.
14. Grubb RL, 3rd, Black A, Izmirlian G, Hickey TP, Pinsky PF, Mabie JE, et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Mar;18(3):748-51.
15. Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *Jama.* 2007 Nov 21;298(19):2275-80.
16. Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW. Biomarkers for Prostate Cancer. *Annu Rev Med.* 2008 Oct 23.
17. 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 Aug 1;56(2):255-60.
18. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):505-9.
19. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol.* 1994 Oct;152(4):1163-7.
20. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol.* 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 5-6.
21. Center MS-KC. Prostate Nomogram <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>. Prediction Tools; 2009.
22. Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ. Simple graphic method for estimation of prostate-specific antigen doubling time. *Urology.* 2006 Feb;67(2):408-9.
23. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN, Jr., Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol.* 2008 Aug;54(2):291-300.
24. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer.* 1998 Jan 15;82(2):342-8.
25. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 10;28(17):2810-6.

26. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*. 2005 Jul 27;294(4):433-9.
27. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2232-41.
28. Pearson JD, Carter HB. Natural history of changes in prostate specific antigen in early stage prostate cancer. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1743-8.
29. Spurgeon SE, Mongoue-Tchokote S, Collins L, Priest R, Hsieh YC, Peters LM, et al. Assessment of prostate-specific antigen doubling time in prediction of prostate cancer on needle biopsy. *Urology*. 2007 May;69(5):931-5.
30. Garzotto M, Park Y, Mongoue-Tchokote S, Bledsoe J, Peters L, Blank BH, et al. Recursive partitioning for risk stratification in men undergoing repeat prostate biopsies. *Cancer*. 2005 Nov 1;104(9):1911-7.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Avaliar se os parâmetros cinéticos do PSA (PSADT e PSAV) estão associados a um risco maior de resultado positivo para CaP em pacientes de um ambulatório especializado em um grande centro de atenção terciária à saúde (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) submetidos a biópsia de próstata guiada por ultrassonografia.

Objetivos secundários:

Avaliar nesta mesma população outros preditores do resultado de biópsia de próstata já descritos na literatura, tais como toque retal, PSA densidade, número de biópsias negativas, presença de PIN/ASAP, número de fragmentos coletados, número de PSA realizados, valores do último PSA, idade e raça entre outros e avaliar se os parâmetros cinéticos do PSA controlados para estas variáveis em modelo de análise multivariada sofrem alguma alteração no seu valor preditivo.

ARTIGO

PARÂMETROS CINÉTICOS DO PSA NA DETECÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP) EM PACIENTES SUBMETIDOS À BIÓPSIA DE PRÓSTATA EM UM GRANDE CENTRO TERCIÁRIO

Muller RL¹, Koff WJ²

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Serviço de Urologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Endereço para Correspondência:

Roberto Lodeiro Müller

Rua Felipe Camarão, 175 / 401 – CEP 90035-141 – Porto Alegre - RS

Telefone: (55 51) 3084-1977 (55 51) 8406-1447

E-mail: roberto.muller@doctor.com

1- Médico Urologista, Mestrando do PPG Medicina: Ciências Cirúrgicas - UFRGS; 2 - Professor Titular do Departamento de Cirurgia – UFRGS, Orientador do Mestrado

RESUMO

OBJETIVOS: o PSA tem sido universalmente usado no rastreamento e monitoramento do CaP, mas o seu benefício na redução da mortalidade é controverso. Os parâmetros cinéticos do PSA já foram estudados em diversas fases da doença, demonstrando capacidade preditiva. Na fase diagnóstica, entretanto, seu papel é considerado irrelevante, mas os estudos são poucos e com limitações na quantidade de amostras de sangue e de fragmentos prostáticos coletados nas biópsias. Nós realizamos um estudo retrospectivo para avaliar o papel dos parâmetros cinéticos no diagnóstico do CaP, conjuntamente com algumas variáveis disponíveis já conhecidas da literatura. **MÉTODOS:** selecionamos 585 pacientes consecutivos submetidos a biópsia estendida de próstata com pelo menos 3 dosagens de PSA e com 90 dias entre elas. Os parâmetros cinéticos foram calculados e outras variáveis clínicas e laboratoriais foram extraídas dos registros dos pacientes e submetidas a regressão logística. **RESULTADOS:** a incidência de CaP na amostra foi de 23,9%. A média geral da idade foi de 67,7 anos e do PSA de 8,92 ng/mL. Em média se coletou 5,3 amostras de PSA e 14,6 fragmentos de biópsia por paciente. Na análise univariada, o PSAV e o PSADT foram preditores para o desfecho; entretanto, controlando-se para as outras variáveis, apenas a idade, densidade do PSA, presença de PIN/ASAP e total de procedimentos de biópsia realizados mantiveram a associação no modelo multivariado final.

Palavras-chave: Câncer de próstata, marcadores tumorais, biópsia de próstata, diagnóstico, PSA, cinética do PSA, PSADT, PSAV, regressão logística

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a neoplasia maligna não dermatológica mais comum no homem e uma importante causa de morte. O risco dos homens de desenvolver CaP ao longo da vida é de cerca de 16%, ou seja, 1 em cada 6 homens desenvolverão a doença. Em homens com mais de 50 anos com câncer, 40% deles serão de próstata. Ao redor de 3% de todas as mortes nos Estados Unidos da América (EUA), podem ser atribuídas ao CaP.

Entretanto, o CaP é uma doença com um comportamento biológico muito heterogêneo, e há muitos casos em que a doença manifesta-se de modo indolente. Lesões precursoras de CaP já são encontradas por volta dos 30 anos(1) e a sua ocorrência em pacientes idosos porém sem sintomas também é comum. Estima-se que de 17 a 26% dos pacientes submetidos a prostatectomia radical encontram-se nesta definição(2).

Com o uso do antígeno prostático específico (PSA), a incidência do CaP nos EUA mais que dobrou após a sua introdução(3), e o seu aumento acompanhou a velocidade na qual os países que assimilaram esta ferramenta em larga escala(4). Entretanto, o seu impacto na mortalidade do CaP ainda é discutível.

Recentemente foram publicados os resultados de dois importantes estudos sobre o impacto do rastreamento populacional do CaP sobre a sua mortalidade, usando estratégias baseadas no PSA. Os resultados foram divergentes, deixando ainda muitas questões não resolvidas.

Portanto, após um período de grandes expectativas depois de sua introdução, as pesquisas tem constatado importantes limitações do PSA para o diagnóstico e prognóstico dos casos de CaP. Parte desta frustração pode ser explicada por algumas

razões. Não há um ponto de corte bem definido que possa ser utilizado para maximizar a sensibilidade e especificidade do exame para fins diagnósticos(5). O valor preditivo positivo do PSA em sucessivas reavaliações também se reduz à medida que as alterações não são confirmadas em biópsia(6). Há uma importante variabilidade biológica deste marcador no curto prazo(7), podendo inclusive oscilar consideravelmente no horizonte de um ano para o outro(2). Já foi demonstrado também uma relação inversa entre o PSA e o IMC, compatível com um efeito dilucional do PSA no sangue devido à maior volemia em pacientes obesos(8, 9).

Estas limitações na interpretação dos valores de PSA levaram à busca de novos marcadores para o CaP. As formas moleculares diversas do PSA foram descobertas na década de 1990 e o seu potencial tem sido explorado. Outros marcadores, como o pro-PSA, PSA-complexado, GSTP1, AMACR, EPCA, EPCA-2, DD3PCA3/UPM-3 tem sido estudados, mas ainda não se encontrou um marcador ideal que evite o tratamento desnecessário dos cânceres indolentes ou que faça o diagnóstico precoce dos casos mais agressivos. Possivelmente no futuro, tendo em vista a complexidade da doença e a sua heterogeneidade, deva-se recorrer a um painel de marcadores para tomada de decisões clínicas(10).

Outra maneira de agregar valor ao PSA como ferramenta diagnóstica e prognóstica é com o uso de parâmetros derivados do PSA, relacionando com o volume da próstata (PSA densidade) ou com a sua alteração ao longo do tempo (cinética do PSA).

A velocidade do PSA (PSAV) e o tempo de duplicação do PSA (PSADT) são calculados usando os valores de PSA disponíveis para se obter uma estimativa da velocidade de alteração absoluta ou relativa do PSA. Há algumas formas diferentes de

cálculo para cada parâmetro, mas se existe razoável uniformidade no seu cálculo e o PSADT tem sido utilizado como ferramenta prognóstica com resultados significativos em alguns contextos após o diagnóstico e tratamento inicial do CaP(11).

Entretanto, na fase que antecede o diagnóstico, o PSADT apresentou os resultados menos animadores até o momento. Existem poucos estudos que avaliam o papel do PSADT como um fator preditivo independente para o diagnóstico de positivo em biópsia de próstata. É de fundamental importância se aprimorar as indicações de biópsia, visto que, no geral, o PSA alterado está associado a CaP em cerca de 20-30% apenas dos casos, tornando uma quantidade muito grande de biópsias desnecessárias, e causando morbidade e custos significativos. Alguns estudos realizados na população em geral podem não se aplicar diretamente a uma população referenciada que é encontrada em centros especializados. Com a universalização do teste do PSA, sugerida a partir dos 40 anos pela recomendação mais recente da Associação Americana de Urologia (AUA), teremos cada vez mais pacientes com PSA elevado e que apresentam um histórico longo de dosagens deste marcador. Portanto, a dinâmica do PSA que antecede o diagnóstico do CaP deve ser melhor estudada. Neste estudo avaliamos a cinética do PSA e outros preditores de CaP em biópsia já conhecidos em pacientes encaminhados para a biópsia de próstata em um grande centro terciário.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento e Coleta de Dados: estudo transversal com coleta de dados retrospectivos disponíveis no banco de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Inicialmente foi gerada uma consulta ao banco de dados da instituição de modo a selecionar todos registros dos pacientes submetidos a biópsia de próstata guiada por ultrassonografia, no período de janeiro de 2000 a outubro de 2007. A partir desta lista de identificadores, foram obtidos todos os dados demográficos, consultas ambulatoriais, resultados dos exames laboratoriais, anatomo-patológicos e dos laudos dos procedimentos de ultrassonografia para a biópsia de próstata. Foram então extraídos dos laudos de ultrassonografia os resultados do toque retal, que foi codificado como variável dicotômica (normal/alterado), o volume prostático e o número de fragmentos obtidos em cada caso. Os volumes prostáticos foram calculados a partir da fórmula do elipsóide proladado modificado (0,52 multiplicado pelas dimensões dos 3 eixos da próstata). Todas as ultrassonografias e toques retais foram realizadas por residentes do último ano do Serviço de Urologia, geralmente se empregando pelo menos 12 disparos por exame, com coleta adicional de material conforme o volume prostático ou a presença de anormalidades no exame, à critério do examinador. Todos os exames foram realizados em um aparelho de ultrassonografia da Acoustic Imaging[®] (Dornier MedTech, Kennesaw, GA, EUA) com transdutor transrretal “end-fire” de 6,5 MHz.

Os laudos dos exames anatomo-patológicos foram revisados para identificar a presença de CaP ou não. Pacientes com mais de uma biópsia tiveram o número total de biópsias anteriores à última registrado, e estes laudos também foram revisados para avaliar a presença de PIN de alto grau ou ASAP, que foram agrupados para a análise estatística como variável dicotômica (presente/ausente). Estas biópsias negativas anteriores foram totalizadas com a atual e inseridas na análise final como variável discreta.

Os dados do PSA densidade foram calculados a partir do último exame de PSA realizado antes da biópsia mais recente e do volume prostático obtido na última ultrassonografia. Foram contabilizados todos os exames de PSA realizados antes da biópsia mais recente, e aqueles pacientes com menos de 3 dosagens antes da última biópsia foram excluídos.

Crítérios de inclusão: pacientes masculinos com idade superior a 18 anos, submetidos a biópsia de próstata guiada por ultrassonografia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Presença de pelo menos 3 dosagens prévias de PSA antes desta biópsia, separadas por pelo menos 90 dias entre elas.

Crítérios de exclusão: pacientes que realizaram procedimentos cirúrgicos ablativos de próstata, como a ressecção transuretral de próstata ou a prostatectomia simples retropúbica, ou que utilizaram substâncias hormonais que possam ter impacto nos valores de PSA.

Análise Estatística: Os dados coletados foram exportados para o SPSS v15 (*Statistical Package for Social Sciences*, IBM Corporation, Somers, NY, EUA). O desfecho a ser analisado foi o resultado da biópsia mais recente. Os parâmetros cinéticos do PSA foram calculados nos pacientes elegíveis para o estudo. Os valores de PSAV para cada paciente foram obtidos a partir dos coeficientes angulares da regressão dos valores de PSA sobre o tempo em anos entre as dosagens. Os valores do PSA também sofreram transformação logarítmica, aplicando-se o logaritmo natural (\ln) sobre os valores e se calculando os coeficientes angulares da regressão destes dados transformados sobre o mesmo tempo em anos entre as dosagens. Este coeficiente (β) foi usado então como denominador na expressão $PSADT = \ln(2) / \beta$ para a obtenção dos valores de

PSADT(12). Os valores de PSAV foram também codificados de modo categórico (abaixo de 0,75 ng/mL/ano e acima de 0,75 ng/mL/ano). O PSADT também foi categorizado em 3 categorias (até 2 anos, de 2 a 4 anos e acima de 4 anos).

Os dados foram analisados descritivamente e os resultados foram analisados usando os testes do χ^2 e Mann-Whitney, para variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Após, foi realizada uma regressão logística univariada com cada uma das variáveis, para identificar aquelas com significância estatística. O desfecho escolhido foi o resultado da última biópsia realizada e codificada de modo dicotômico (positiva ou negativa para CaP).

As variáveis com significância estatística foram então escolhidas para a regressão logística multivariada. Variáveis sem significância estatística mas com importância clínica comprovada em estudos anteriores da literatura também foram inseridas. A partir de uma matriz de correlação entre as variáveis, aquelas altamente correlacionadas entre si (com coeficiente r de correlação maior que 0,5) foram identificadas e foi escolhida a que se julgava a mais explicativa para o modelo e a outra foi eliminada, de modo a não interferir com a precisão da regressão. A análise foi realizada em um primeiro momento com os parâmetros cinéticos inseridos como variável contínua e após como variável categórica. Os valores das razões de chances (odds ratio) brutos e ajustados, assim como os intervalos de confiança e nível crítico amostral foram identificados. Considerou-se um valor α crítico de 0,05 para a significância estatística.

Aspectos Éticos: O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Os

pesquisadores assinaram o termo de responsabilidade sobre a confidencialidade e o uso dos dados.

RESULTADOS

Características dos Pacientes da Amostra

Foram selecionados para o estudo 585 pacientes que preencheram critérios de elegibilidade. A média de idade dos pacientes foi de 67,72 anos. Dados sobre o toque retal puderam ser obtidos em 452 pacientes (77,26% da amostra). Destes pacientes, o exame foi considerado alterado em 62 casos (13,7% dos casos disponíveis). Informações referentes à história familiar de CaP apresentavam registro inconsistente e não puderam ser incluídas na análise. Além dos dados do PSA, tentou-se obter os dados do PSA livre para se inserir a relação PSA livre / PSA total no modelo, mas devido à baixa solicitação de PSA livre na amostra, estes dados foram desconsiderados.

Foram realizadas ao todo 1502 ultrassonografias de próstata com biópsia nestes pacientes, e detectou-se 140 casos de CaP (23,9% da amostra total). Destes casos, 79 foram classificados como Gleason 6 (59% dos casos de CaP) e 45 como Gleason 7 ou superior (33,58%). A presença de PIN ou ASAP foi detectada em biópsias anteriores em 67 casos (11,5% da amostra total). Os pacientes removeram em média 14,6 fragmentos por sessão de biópsia de próstata e realizaram em média 5,33 amostragens de PSA antes do último procedimento. A média dos valores do último PSA foi de 8,92 ng/mL. O volume médio das próstatas foi de 51,31 gramas (dados disponíveis em apenas 449 casos) e o PSA densidade médio foi de 0,198 ng/mL/cm³ de tecido prostático. Os pacientes sem CaP tiveram, em média, maior tempo total de observação entre o primeiro e último PSA solicitados e também realizaram um número maior de dosagens.

Com relação aos parâmetros cinéticos do PSA, o PSAV médio foi de 0,82 ng/mL/ano, havendo diferença significativa entre os pacientes com CaP e sem CaP na

biópsia (1,24 vs. 0,69 ng/mL/ano, $p = 0,001$). O PSADT, com valores máximos fixados em 120 meses (para os casos de PSADT negativo ou extremamente positivo) foi de 79,7 meses (6,64 anos), havendo também diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com CaP e sem CaP (68,21 vs. 83,31 meses, ou 5,68 vs. 6,94 anos, $p < 0,001$). Quando estas variáveis foram analisadas de modo categórico os resultados também mantiveram-se estatisticamente significativos. Estes dados estão na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes e comparações entre grupos com e sem CaP

Característica	Todos (n=585)	Com CaP (n=134)	Sem CaP (n=451)	Valor P
Idade				0,021*
Média/Mediana	67,72 / 68,43	69,04 / 70,21	67,3 / 67,93	
Mínima/Máxima	37,88 / 84,98	51,23 / 82,93	37,88 / 84,98	
Toque Retal***				0,001**
Normal (%)	390 (86,3)	75 (75,8)	315 (89,2)	
Alterado (%)	62 (13,7)	24 (24,2)	38 (10,2)	
Raça***				0,82**
Branca (%)	551 (94,7)	130 (94,2)	421 (94,8)	
Negra (%)	31 (5,3)	8 (5,8)	23 (5,2)	
Último PSA				0,735
Média/Mediana	8,92 / 7,2	9,95 / 6,86	8,59 / 7,31	
Mínimo/Máximo	0,26 / 173	0,41 / 173	0,26 / 79,2	
Volume prostático***				0,0001*
Média/Mediana	51,31 / 45	44,36 / 42	53,13 / 46,4	
Mínimo/Máximo	10,8 / 245	10,8 / 115,9	12,1 / 245	
PSA densidade***				0,004*
Média/Mediana	0,198 / 0,153	0,26 / 0,17	0,18 / 0,15	
Mínimo/Máximo	0,013 / 2,163	0,025 / 2,16	0,013 / 1,03	
Tempo entre os PSA				0,04*
Média/Mediana	1129,25 / 1055	1042,29 / 984	1156,61 / 1098	
Mínimo/Máximo	273 / 2443	365 / 2346	273 / 2443	
PSAV				0,001*
Médio/Mediano	0,82 / 0,50	1,24 / 0,72	0,69 / 0,42	
Mínimo/Máximo	-16,17 / 31,75	-6,08 / 31,75	-16,17 / 29,39	
PSADT (corrigido)				0,0001*
Médio/Mediano	79,7 / 82,17	68,21 / 60,37	83,31 / 98,25	
Mínimo/Máximo	4,55 / 120	5,99 / 120	4,55 / 120	
Nº fragmentos***				0,547
Médio/Mediano	14,6 / 14	14,5 / 14	14,63 / 14	
Mínimo/Máximo	3 / 36	4 / 30	3 / 36	
Nº PSA realizados				0,0001*
Médio/Mediano	5,33 / 5	4,59 / 4	5,56 / 5	
Mínimo/Máximo	3 / 14	3 / 13	3 / 14	
Nº de biópsias				0,0001*
Médio/Mediano	2,57 / 2	2,02 / 2	2,74 / 2	
Mínimo/Máximo	1 / 11	1 / 6	1 / 11	
PIN / ASAP prévio***				0,004**
Sim (%)	67 (11,5)	26 (18,6)	41 (9,2)	
Não (%)	518 (88,5)	518 (81,4)	404 (90,8)	

* teste U de Mann-Whitney ** teste do χ^2

*** baseado em uma amostra parcial com os dados disponíveis

As variáveis que se mostraram estatisticamente significante na regressão logística univariada foram: idade, número de biópsias, número de dosagens de PSA antes da última biópsia, presença de PIN/ASAP em biópsia de próstata anterior, PSA densidade, PSADT (tanto como variável contínua como categórica, embora como variável categórica apenas na amplitude de 2-4 anos e não na de 0-2 anos), PSAV (como variável categórica apenas), toque retal e volume prostático. Deve-se salientar que o PSAV como variável contínua foi marginalmente não significativo para o nível crítico amostral selecionado. O volume prostático e o número total de biópsias obtiveram associação negativa com o desfecho, assim como o PSADT, quando avaliado de modo contínuo e categórico demonstrou que para valores mais altos de PSADT o risco de resultados positivos na biópsia é menor. As demais variáveis indicaram risco maior para valores mais elevados. O grupo étnico e o última dosagem de PSA não se mostraram preditoras para o risco de biópsia positiva para CaP.

Na regressão logística multifatorial, o grupo étnico foi incluído na análise devido à sua relevância clínica demonstrada em estudos prévios da literatura, apesar de não ter se mostrado significativo na análise univariada. O volume prostático e o resultado do último PSA não foram incluídos pelo fato do PSA densidade expressar esta relação e estar presente no modelo final. O número prévio de PSA realizados, embora tenha demonstrado diferença entre os grupos, foi excluído por não ter relevância clínica. Devido a ausência de dados sobre toque retal em alguns casos, na análise final de regressão logística com todas as variáveis selecionadas foram incluídos apenas 425 pacientes. As variáveis que se mantiveram preditivas foram: idade, PSA densidade,

número prévio de biópsias negativas e a presença de PIN/ASAP em biópsia prévia (Tabela 2).

*Tabela 2. Resultados da análise univariada e multivariada com os respectivos OR bruto e OR ajustado **

Variável	OR bruto (IC 95%)	Valor P	OR ajustado (IC 95%)	Valor P
Idade **	1,037 (1,007-1,067)	0,013	1,05 (1,017-1,103)	0,005
Grupo Étnico	1,045 (0,436-2,474)	0,921	0,606 (0,189-1,943)	0,4
Toque retal	2,545 (1,413-4,585)	0,002	1,179 (0,554-2,51)	0,669
Nº total de biópsias **	0,666 (0,561-0,79)	0,0001	0,509 (0,391-0,661)	0,0001
Nº de fragmentos na última biópsia	0,991 (0,946-1,038)	0,705		
Nº de dosagens de PSA	0,829 (0,75-0,916)	0,0001		
PIN/ASAP **	2,15 (1,241-3,723)	0,006	7,16 (3,258-15,734)	0,0001
PSA densidade **	5,733 (1,712-19,194)	0,005	7,858 (1,475-41,874)	0,016
PSADT (contínuo)	0,889 (0,837-0,944)	0,0001		
PSADT (anos) ***				
0 - 2	1,674 (0,939-2,984)	0,08	1,108 (0,373-3,294)	0,853
2 - 4	1,685 (1,054-2,694)	0,029	1,357 (0,441-4,173)	0,594
> 4	1		1	
PSAV (contínuo)	1,073 (0,997-1,155)	0,058		
PSAV (ng/mL/ano)				
0 - 0,75	1		1	
> 0,75	1,669 (1,126-2,473)	0,011	1,579 (0,78-3,197)	0,205

* as variáveis que não possuem OR ajustado não foram incluídas na regressão multivariada

** variáveis preditoras no modelo multivariado

*** a última categoria (>4 anos) foi definida neste caso como a de base, de modo que a associação das biópsias positivas com o PSADT foi feito de modo inverso, compatível com a plausibilidade biológica de que um PSADT mais curto estaria associado com o risco elevado de um resultado positivo na biópsia

DISCUSSÃO

Embora o PSA tenha revolucionado o diagnóstico do CaP, promovendo uma importante migração de estágio para doença mais precoce, sua utilidade como ferramenta diagnóstica e prognóstica tem sido questionada. Por ser específico do tecido prostático, mas não do CaP, o PSA está sujeito a uma variabilidade biológica que dificulta a sua interpretação em diversas situações. Notoriamente, já foi demonstrado que o PSA como ferramenta diagnóstica tem diferentes características conforme o momento de sua solicitação. Em pacientes do ERSPC que realizaram rastreamento em rodadas quadrianuais, o valor preditivo positivo do PSA caiu significativamente na segunda rodada (mesmo com a manutenção do PSA elevado), após uma biópsia negativa. Em média, um exame de PSA alterado irá servir como indicação a uma biópsia de próstata que confirma CaP apenas de 20 a 30% das vezes(6). É, portanto, um exame de baixo valor preditivo positivo que motiva a continuidade de esforços em buscar novas técnicas para aprimorar as indicações de biópsia para o diagnóstico de CaP.

A nossa população apresentou um índice de CaP de 23,9% nos pacientes submetidos à biópsia, comparável a estudos semelhantes(6, 13). A média do PSAV (0,82 ng/mL/ano) e do último PSA (8,92 ng/mL) foi mais alta que em estudos baseados na comunidade(6), e isto reflete uma amostra de maior risco selecionada através do referenciamento de casos de maior risco a um centro terciário. A população deste estudo também foi comparativamente um pouco mais idosa(13).

As variáveis que destacaram-se no modelo multivariado como preditoras são conhecidas da literatura. A idade, PSA densidade e a presença de PIN e/ou ASAP em biópsias anteriores estão associadas ao risco de biópsia positiva. Biópsias prostáticas

negativas no passado também já foram associadas a um risco menor de se detectar CaP em um exame subsequente. Devido à natureza retrospectiva do estudo, é de se esperar que os pacientes que não tiveram CaP detectado sigam acompanhando os valores do PSA e, com isto, tenham mais dosagens realizadas e por um período de tempo do que aqueles que detectam CaP. Por não haver relevância clínica, estas variáveis não foram incluídas no modelo final.

Os parâmetros cinéticos, embora estejam sendo aplicados com razoável sucesso em diversos contextos prognósticos relacionados ao CaP, falharam neste estudo em demonstrar capacidade preditiva na análise multivariada, embora na análise univariada estivessem associados ao desfecho escolhido. Estes resultados são superponíveis com os estudos disponíveis na literatura até o momento. Algumas diferenças importantes devem ser ressaltadas entre este estudo e outros disponíveis na literatura. Infelizmente não foi possível avaliar nesta amostra dados referentes à história familiar de CaP e à relação PSA total e livre. Entretanto, os pacientes foram submetidos ao protocolo de biópsia estendida, diferente dos estudos de Raaijmakers(6) e Spurgeon(13). A melhor amostragem do tecido prostático (mediana de 14 fragmentos, sem diferença entre os pacientes com e sem CaP) com este protocolo evita que casos de CaP não sejam diagnosticados e que poderiam ser decisivos na análise final. Foi empregado também um critério mais restritivo em termos de dosagens de PSA para a inclusão dos pacientes. A exigência de pelo menos 3 dosagens beneficia a precisão do cálculo dos parâmetros cinéticos, e, neste estudo, a mediana foi de 5 dosagens para cada paciente, diferindo das 2 dosagens do estudo de Raaijmakers(6) e das 3 de Spurgeon(13). O tempo mediano entre a primeira e a última dosagem utilizada

para o cálculo da cinética do PSA foi considerável (1055 dias), o que evita que alterações de curto prazo sejam responsáveis pela imprecisão da estimativa.

Estas diferenças em relação a outros estudos ajudam a reafirmar de modo consistente que o papel dos parâmetros cinéticos do PSA como fator preditivo isolado é irrelevante para o diagnóstico do CaP, mesmo em populações referenciadas a centros universitários, e que tem inerentemente maior risco de CaP e maior prevalência de enfermidades prostáticas em geral. Deve-se continuar a buscar outras ferramentas para o diagnóstico precoce dos casos de CaP clinicamente significativos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos em especial à Acadêmica de Medicina Cinara Bossardi pelo auxílio prestado na coleta de dados e na preparação de slides e apresentação de resultados preliminares do trabalho na Semana Científica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

FINANCIAMENTO

Este trabalho contou com recursos provenientes da instituição abaixo:

FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos – HCPA

REFERÊNCIAS

1. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 1996;30(2):138-44.
2. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama*. 2003 May 28;289(20):2695-700.
3. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2004 Feb;5(2):101-6.
4. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):445-52.
5. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *Jama*. 2005 Jul 6;294(1):66-70.
6. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, et al. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology*. 2004 Feb;63(2):316-20.
7. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol*. 1997 Jun;157(6):2183-90.
8. Grubb RL, 3rd, Black A, Izmirlian G, Hickey TP, Pinsky PF, Mabie JE, et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Mar;18(3):748-51.
9. Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *Jama*. 2007 Nov 21;298(19):2275-80.
10. Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW. Biomarkers for Prostate Cancer. *Annu Rev Med*. 2008 Oct 23.
11. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN, Jr., Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):291-300.

12. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 5-6.
13. Spurgeon SE, Mongoue-Tchokote S, Collins L, Priest R, Hsieh YC, Peters LM, et al. Assessment of prostate-specific antigen doubling time in prediction of prostate cancer on needle biopsy. *Urology*. 2007 May;69(5):931-5.

PAPER

**PSA KINETIC PARAMETERS IN THE DETECTION OF PROSTATE CANCER
(PCa) IN PATIENTS SUBJECTED TO PROSTATE BIOPSY IN A MAJOR
TERTIARY CENTER**

Muller RL¹, Koff WJ²

Medical Graduate Program: Surgical Sciences

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Urology Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Address for correspondence:

Roberto Lodeiro Müller

Rua Felipe Camarão, 175 / 401 – CEP 90035-141 – Porto Alegre – RS-Brazil

Telephone: +55 51 3084-1977 +55 51 8406-1447

E-mail: roberto.muller@doctor.com

1- Urologist, Master's Student in the Medical Graduate Program: Surgical Sciences – UFRGS; 2 – Full
Professor, Department of Surgery – UFRGS, Master's Course Supervisor

ABSTRACT

OBJECTIVE: PSA has been widely used for screening and monitoring PCa, but its benefit for mortality reduction is controversial. The kinetic parameters of PSA have already been studied in different stages of the disease, demonstrating predictive ability. In the diagnostic phase, however, its role is considered irrelevant, but studies are scarce and have a limited amount of blood samples and prostatic fragments collected through biopsies. We conducted a retrospective study to evaluate the role of kinetic parameters in PCa diagnosis, together with a few available variables that are already known in literature. **METHODS:** We selected 585 consecutive patients subjected to extended prostate biopsy with at least 3 PSA measurements with a 90-day interval between them. The kinetic parameters were calculated and other clinical and laboratory variables were derived from patient records and subjected to logistic regression. **RESULTS:** PCa incidence in the sample was 23.9%. The overall mean age was 67.7 years and mean PSA was 8.92 ng/mL. On average, 5.3 PSA samples and 14.6 biopsy fragments were collected per patient. In the univariate analysis, PSAV and PSADT were predictors for the outcome; however, controlling for other variables, only age, PSA density, presence of PIN/ASAP and total of biopsy procedures kept a correlation in the final multivariate model.

Keywords: Prostate cancer, tumor markers, prostate biopsy, diagnosis, PSA, PSA kinetics, PSADT, PSAV, logistic regression

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is the most common malignant neoplasm in man and a major cause of death. The risk for men of developing PCA in the course of their lives is around 16%, that is, 1 out of 6 men will develop the disease. In men with cancer over age 50, 40% will have prostate cancer. Around 3% of all deaths in the USA can be attributed to PCa.

However, PCa is a disease with a very heterogeneous biological behavior, and there are cases in which the disease manifests itself in an indolent way. Precursor lesions of PCa are already found around age 30(1) and its occurrence in elderly patients without symptoms is also common. It has been estimated that 17-26% of patients subjected to radical prostatectomy fall into this category(2).

With the use of the prostate-specific antigen (PSA), the incidence of PCa in the USA has increased over two fold after its introduction(3), and its increase has followed the speed at which countries have largely adopted this tool(4). Nonetheless, its impact on PCa mortality is still controversial.

Recently, the results of two major studies on the impact of population screening for PCa on its mortality, using PSA-based strategies, have been published. The results were not convergent, leaving many questions still to elucidate.

Therefore, after a period of great expectations following its introduction, studies have found PSA to be highly limited for the diagnosis and prognosis of PCa cases. Part of this frustration can be explained by a few reasons. There is no well defined cut-off point that can be used to maximize the sensitivity and specificity of the test for diagnostic purposes(5, 6). The positive predictive value of PSA in successive reevaluations is also reduced as alterations are not confirmed by biopsy(7). There is major biological

variability in this marker in the short run(8) and it may considerably fluctuate from one year to another(2). An inverse relationship has also been demonstrated between PSA and BMI, which is consistent with the dilution effect of PSA in the blood due to greater volemia in obese patients(9, 10).

These limitations on the interpretation of PSA values led to the search for new PCa markers. The different molecular forms of PSA were discovered in the 1990's and their potential has been explored. Other markers, such as pro-PSA, complexed PSA, GSTP1, AMACR, EPCA, EPCA-2, DD3PCA3/UPM-3, have been studied, but an ideal marker has not been found yet to prevent the unnecessary treatment of indolent cancers or to make the early diagnosis of more aggressive cases. Possibly in the future, in view of the disease complexity and heterogeneity, we will resort to a set of markers to make clinical decisions(11).

Another way to make PSA more useful as a diagnostic and prognostic tool is by using parameters derived from PSA, relating to prostate size (PSA density) or prostate alteration over time (PSA kinetics).

PSA velocity (PSAV) and PSA doubling time (PSADT) are calculated using available PSA values to obtain an estimate of the absolute or relative alteration velocity of PSA. There are different ways to calculate each parameter, but there is some reasonable evenness in their calculation, and PSADT has been used as a prognostic tool with significant results in some contexts after the diagnosis and early treatment of PCa(12).

However, in the stage preceding the diagnosis, PSADT has shown less exciting results so far. There are a few studies evaluating the role of PSADT as an independent predictive factor for a positive diagnosis on prostate biopsy. It is paramount to improve biopsy indications, since, in general, an altered PSA is associated with PCa only in 20-30% of cases, approximately, rendering a large number of biopsies unnecessary, causing morbidity and substantial costs. Some studies conducted on the general population may not apply directly to the population referred to specialized centers. With the widespread use of the PSA test, recommended for patients at age 40 and above by a recent guideline of the American Urological Association (AUA)(13), we will have more and more patients with altered PSA presenting a long history of measurements of this marker. Therefore, the PSA dynamics that precedes the diagnosis of PCa must be better studied. In this study, we evaluated PSA kinetics and other known PCa predictors on biopsy in patients referred to prostate biopsy in a major tertiary center.

MATERIALS AND METHODS

Design and Data Collection: Cross-sectional study with collection of retrospective data available on the database at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Initially, a search was done on the database of the institution in order to select all records of patients subjected to ultrasound-guided prostate biopsy, in the period from January 2000 to October 2007. From this list of identifiers, all demographic data, outpatient visits, results of laboratory test and pathological and ultrasonographic reports for prostate biopsies were obtained. Then, from ultrasound reports, we collected the results of digital rectal examination (DRE), which was coded as a dichotomic variable (normal/altered), prostate size and

number of fragments obtained in each case. The prostate size was calculated using the modified prolate ellipsoid formula (0.52 multiplied by the dimensions of the 3 major prostatic axes). All ultrasound-guided biopsies and DRE were performed by residents of the last year at the Urological Service, usually collecting at least 12 fragments per exam, with additional collection of material according to the prostate size or presence of anomalies in the test, at the examiner's discretion. All tests were performed on an Acoustic Imaging[®] ultrasound device (Dornier MedTech, Kennesaw, GA, USA) with a 6.5 MHz end-fire trans-rectal transducer.

Pathological reports were reviewed in order to identify whether or not PCa was present. Patients with more than one biopsy had their total number of biopsies prior to the last one recorded, and these reports were also reviewed to evaluate the presence of high-grade PIN or ASAP, which were pooled for the statistical analysis as a dichotomic variable (present/absent). The biopsies preceding the latest one were considered negative, totaled and included in the final analysis as a discrete variable.

The PSA density data were calculated using the last PSA test performed prior to the latest biopsy and the prostate size obtained in the last ultrasound examination. All PSA tests performed prior to the latest biopsy were counted, and those patients with fewer than 3 measurements before the last biopsy were excluded. Patients who underwent any prostatic surgery prior to the last biopsy were also excluded. Patients whose use of anti-androgens at outpatient visits was recorded were also removed from the study.

Inclusion criteria: Male patients over age 18, subjected to ultrasound-guided prostate biopsy at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Presence of at least three

previous PSA measurements prior to this biopsy and minimum interval of 90 days between samples.

Exclusion criteria: Patients who underwent surgical ablation of the prostate, such as transurethral resection of the prostate or retropubic simple prostatectomy, or who used hormonal substances that may have impacted PSA values.

Statistical Analysis: The collected data were exported to SPSS v15 (*Statistical Package for Social Sciences*, IBM Corporation, Somers, NY, EUA). The endpoint to be analyzed was the result of the latest biopsy. The kinetic parameters of PSA were then calculated for patients eligible for the study. The PSAV values for each patient were obtained using angular coefficients of regression of PSA values over time in years between measurements. The PSA values were also subjected to log transformation by applying a natural logarithm (\ln) to the values and calculating the angular coefficients of regression of these transformed data over the same time in years between measurements. This coefficient (β) was then used as a denominator in the expression $PSADT = \ln(2)/\beta$ for obtaining PSADT values(14). The PSAV values were also categorically coded (below 0.75 ng/mL/year and above 0.75 ng/mL/year). PSADT was also sorted out in 3 categories (up to 2 years, 2-4 years, and above 4 years).

The data were descriptively analyzed and the results were analyzed using the nonparametric chi-squared and Mann-Whitney test for categorical and continuous variables, respectively. Subsequently, a univariate logistic regression was carried out with each variable to identify those with statistical significance. The chosen endpoint was the result of the latest biopsy which was dichotomically coded (positive or negative for PCa). The variables with statistical significance were then chosen for the multivariate logistic

regression. Variables without statistical significance, yet with proven clinical importance in previous studies in literature, were also included. Using a matrix of correlation between variables, those that were highly correlated with one another (with correlation coefficient r greater than 0.5) were identified, and the one that was deemed to be the most explicative for the model was chosen, while the other one was ruled out, so as not to interfere with the regression precision. An analysis was initially conducted with the kinetic parameters included as a continuous variable and then as a categorical variable. The raw and adjusted odds ratio values, as well as the confidence intervals and P-value were identified. An alpha critical value of 0.05 was considered for the statistical significance.

Ethic Aspects: The work was submitted to the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Ethics Committee and to the National Research Ethics Committee (CONEP). The investigators signed a statement of responsibility for data confidentiality and use of data.

RESULTS

Patient Characteristics in the Sample

585 patients who met the eligibility criteria were selected for the study. The mean age of patients was 67.72 years. DRE data could be obtained from 452 patients (77.26% of the sample). Of these patients, the examination was considered to show alterations in 62 cases (13.7% of available cases). The information concerning the family history of PCa had inconsistent records and could not be included in the analysis. In addition to PSA data, we tried to obtain data on free PSA to include the free PSA/total PSA ratio in the model, but due to the low request of free PSA in the sample, these data were discarded.

A total of 1502 ultrasounds of prostate with biopsy were performed on these patients and 140 PCa cases were detected (23.9% of the total sample). Of these cases, 79 were classified as Gleason 6 (59% of PC cases) and 45 as Gleason 7 or higher (33.58%). The presence of PIN or ASAP was detected on previous biopsies in 67 cases (11.5% of the total sample). The patients had on average 14.6 fragments removed by prostate biopsy and were subjected on average to 5.33 PSA measurements before the last procedure. The mean value of the last PSA was 8.92 ng/mL. The mean size of the prostates was 51.31 grams (data available in 449 cases only), and mean PSA density was 0.198 ng/mL/cm³ of prostatic tissue. The patients without PCa had, on average, a greater total time of observation between the first and the last PSA test requested and also had a larger number of PSA measurements.

Regarding PSA kinetic parameters, the mean PSAV was 0.82 ng/mL/year, and there was no significant difference between patients with PCa and without PCa on biopsy (1.24 vs. 0.69 ng/mL/year, $p=0.001$). PSADT, with maximum values set at 120 months

(for cases of negative or extremely positive PSADT), was 79.7 months (6.64 years), and there was also a statistically significant difference between patients with PCa and without PCa (68.21 vs. 83.31 months or 5.68 vs. 6.94 years, $p < 0.001$). When these variables were categorically analyzed, the results also remained statistically significant. These data are on Table 1.

Table 1. Patient characteristics and comparisons between groups with and without PCa

Characteristic	All (n=585)	With PCa (n=134)	Without PCa (n=451)	P Value
Age				0.021*
Mean/Median	67.72 / 68.43	69.04 / 70.21	67.3 / 67.93	
Minimum/Maximum	37.88 / 84.98	51.23 / 82.93	37.88 / 84.98	
DRE***				0.001**
Normal (%)	390 (86.3)	75 (75.8)	315 (89.2)	
Altered (%)	62 (13.7)	24 (24.2)	38 (10.2)	
Race***				0.82**
White (%)	551 (94.7)	130 (94.2)	421 (94.8)	
Black (%)	31 (5.3)	8 (5.8)	23 (5.2)	
Last PSA				0.735
Mean/Median	8.92 / 7.2	9.95 / 6.86	8.59 / 7.31	
Minimum/Maximum	0.26 / 173	0.41 / 173	0.26 / 79.2	
Prostate Size***				0.0001*
Mean/Median	51.31 / 45	44.36 / 42	53.13 / 46.4	
Minimum/Maximum	10.8 / 245	10.8 / 115.9	12.1 / 245	
PSA density***				0.004*
Mean/Median	0.198 / 0.153	0.26 / 0.17	0.18 / 0.15	
Minimum/Maximum	0.013 / 2.163	0.025 / 2.16	0.013 / 1.03	
Time between PSA tests				0.04*
Mean/Median	1129.25 / 1055	1042.29 / 984	1156.61 / 1098	
Minimum/Maximum	273 / 2443	365 / 2346	273 / 2443	
PSAV				0.001*
Mean/Median	0.82 / 0.50	1.24 / 0.72	0.69 / 0.42	
Minimum/Maximum	-16.17 / 31.75	-6.08 / 31.75	-16.17 / 29.39	
PSADT (corrected)				0.0001*
Mean/Median	79.7 / 82.17	68.21 / 60.37	83.31 / 98.25	
Minimum/Maximum	4.55 / 120	5.99 / 120	4.55 / 120	
No. of fragments***				0.547
Mean/Median	14.6 / 14	14.5 / 14	14.63 / 14	
Minimum/Maximum	3 / 36	4 / 30	3 / 36	
No. of PSA tests				0.0001*
Mean/Median	5.33 / 5	4.59 / 4	5.56 / 5	
Minimum/Maximum	3 / 14	3 / 13	3 / 14	
No. of biopsies				0.0001*
Mean/Median	2.57 / 2	2.02 / 2	2.74 / 2	
Minimum/Maximum	1 / 11	1 / 6	1 / 11	
Previous PIN /ASAP***				0.004**
Yes (%)	67 (11.5)	26 (18.6)	41 (9.2)	
No (%)	518 (88.5)	518 (81.4)	404 (90.8)	

* Mann-Whitney U test ** Chi-Square test

*** based on a partial sample with available data

The variables that were found to be statistically significant in the univariate logistic regression were: age, number of biopsies, number of PSA tests before the last biopsy, presence of PIN/ASAP on previous prostate biopsy, PSA density, PSADT (both as continuous variable and categorical variable, although as a categorical variable only in the range of 2-4 years and not 0-2 years), PSAV (as a categorical variable only), DRE, and prostate size. It is noteworthy that PSAV as a continuous variable was marginally non-significant for the P-value chosen. Prostate size and number of previous negative biopsies stood out as inversely associated with the outcome, and PSADT, when continually and categorically evaluated, demonstrated that the risk of positive biopsy results was lower for greater PSADT values. The other variables indicated a higher risk for higher values. Ethnic group and last PSA measurement were not predictive for the risk of positive biopsy for PCa.

In the multi-factorial logistic regression, race was included in the analysis due to the clinical relevance it showed in previous studies in literature, despite not being significant in the univariate analysis. Prostate size and result of the last PSA test were not included due to the fact that PSA density expressed this relationship and was present in the final model. The previous number of PSA tests, although showing a difference between groups, was excluded because it had no clinical relevance. In view of the absence of rectal touch data in some cases, only 425 patients were included in the final logistic regression analysis with all selected variables. The variables that remained predictive were: age, PSA density, number of previous negative biopsies, and presence of PIN/ASAP on previous biopsy (Table 2).

Table 2. Results of univariate and multivariate analysis with respective raw and adjusted OR*

Variable	Raw OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR (95% CI)	P Value
Age **	1.037 (1.007-1.067)	0.013	1.05 (1.017-1.103)	0.005
Ethnic group	1.045 (0.436-2.474)	0.921	0.606 (0.189-1.943)	0.4
Rectal touch	2.545 (1.413-4.585)	0.002	1.179 (0.554-2.51)	0.669
No. of biopsies **	0.666 (0.561-0.79)	0.0001	0.509 (0.391-0.661)	0.0001
No. of fragments on last biopsy	0.991 (0.946-1.038)	0.705		
No. of PSA measurements	0.829 (0.75-0.916)	0.0001		
PIN/ASAP **	2.15 (1.241-3.723)	0.006	7.16 (3.258-15.734)	0.0001
PSA density **	5.733 (1.712-19.194)	0.005	7.858 (1.475-41.874)	0.016
PSADT (continuous)	0.889 (0.837-0.944)	0.0001		
PSADT (years) ***				
0-2	1.674 (0.939-2.984)	0.08	1.108 (0.373-3.294)	0.853
2-4	1.685 (1.054-2.694)	0.029	1.357 (0.441-4.173)	0.594
> 4	1		1	
PSAV (continuous)	1.073 (0.997-1.155)	0.058		
PSAV (ng/mL/year)				
0-0.75	1		1	
> 0.75	1.669 (1.126-2.473)	0.011	1.579 (0.78-3.197)	0.205

* the variables that did not have an adjusted OR were not included in the multivariate regression

** predictive variables in the multivariate model

*** the last category (>4 years) was defined in this case as the baseline, so the association of positive biopsies with PSADT was inversely done, compatible with the biological plausibility that a shorter PSADT would lead to a high risk of a positive biopsy result.

DISCUSSION

Although PSA revolutionized the diagnosis of PCa, leading to an important shift to an earlier disease stage, its usefulness as a diagnostic and prognostic tool has been called into question. Since it is specific for prostatic tissue, but not for PCa, PSA is subject to biological variability, which makes its interpretation more difficult in a number of situations. Notably, it has already been demonstrated that PSA as a diagnostic tool shows different characteristics according to the time of its request. In ERSPC patients who underwent screening in 4-year rounds, the positive predictive value of PSA dropped significantly in the second round (even with the maintenance of a high PSA), after a negative biopsy. On average, an altered PSA test will serve as an indication for a prostate biopsy that will confirm PCa only 20-30% of times(7). It is, therefore, a test of low positive predictive value, leading us to keep looking for new techniques in order to improve biopsy indications for the diagnosis of PCa.

Our population presented a PC rate of 23.9% in patients subjected to biopsy, which is comparable with similar studies(7, 15). The mean PSAV value (0.82 ng/mL/year) and that of the last PSA (8.92 ng/mL) were higher than in community-based studies(7), and this reflects a sample of greater risk selected by referring cases of greater risk to a tertiary center. The population in this study was also slightly older, comparatively(15).

The variables that stood out in the multivariate model as predictive are known in literature. Age, PSA density and presence of PIN and/or ASAP on previous biopsies are associated with a risk of positive biopsy. Previous negative prostatic biopsies were associated with a lower risk of detecting PCa in a subsequent examination. Due to the

retrospective nature of the study, the patients that did not have PCa detected are expected to keep following their PSA values and, hence, will be subjected to more measurements for a period of time than those with detected PCa. Since there is no clinical relevance, these variables were not included in the final model.

The kinetic parameters, in spite of being applied rather successfully in different prognostic settings related to PCa, failed in this study to demonstrate predictive ability in the multivariate analysis, although in the univariate analysis they were associated with the chosen endpoint. These results are consistent with studies available in literature so far. Some important differences must be underscored between this study and others available in literature. It was not possible to evaluate, in this sample, data concerning the family history of PCa and the total PSA/free PSA ratio. The patients were subjected to an extended biopsy protocol, unlike in the studies by Raaijmakers(7) and Spurgeon(15). The better sampling of prostatic tissue (median of 14 fragments without difference between patients with and without PCa) with this protocol avoids that PCa cases that could be decisive in the final analysis fail to be diagnosed. Also, a more restrictive criterion was employed for PSA measurements for the inclusion of patients. The requirement of at least 3 measurements benefits the accuracy of the calculation of kinetic parameters and, in this study, the median was 5 measurements for each patient, differing from the 2 measurements in the study by Raaijmakers(7) and 3 in the study by Spurgeon(15). The median time between the first and last measurement used for calculating PSA kinetics was considerable (1055 days), which prevents short-term alterations from being responsible for an inaccurate estimate.

These differences consistently reaffirm that the role of PSA kinetic parameters as a single predictive factor is irrelevant for PCa diagnosis, even in populations referred to university centers and who are inherently at greater risk of PC and have greater prevalence of prostatic diseases in general. We must keep on looking for other tools for the early diagnosis of clinically significant PCa cases.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to especially thank the Medical Student Cinara Bossardi for the help given in data collection, slide preparation and presentation of the preliminary results of the work in the Universidade Federal do Rio Grande do Sul Scientific Week.

FUNDING

This work relied on grants from the following institution:

FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos – HCPA

REFERENCES

1. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 1996;30(2):138-44.
2. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama*. 2003 May 28;289(20):2695-700.
3. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2004 Feb;5(2):101-6.
4. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):445-52.
5. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Apr 19;98(8):529-34.
6. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *Jama*. 2005 Jul 6;294(1):66-70.
7. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, et al. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology*. 2004 Feb;63(2):316-20.
8. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol*. 1997 Jun;157(6):2183-90.
9. Grubb RL, 3rd, Black A, Izmirlan G, Hickey TP, Pinsky PF, Mabie JE, et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Mar;18(3):748-51.
10. Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *Jama*. 2007 Nov 21;298(19):2275-80.
11. Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW. Biomarkers for Prostate Cancer. *Annu Rev Med*. 2008 Oct 23.

12. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN, Jr., Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol.* 2008 Aug;54(2):291-300.
13. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol.* 2009 Nov;182(5):2232-41.
14. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol.* 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 5-6.
15. Spurgeon SE, Mongoue-Tchokote S, Collins L, Priest R, Hsieh YC, Peters LM, et al. Assessment of prostate-specific antigen doubling time in prediction of prostate cancer on needle biopsy. *Urology.* 2007 May;69(5):931-5.