

Biópsia Prostática – O Valor do PSA, Toque Rectal e Ecografia Transrectal

João Miguel Salvador Nobre¹, Prof. Dr. Alfredo José Fânzeres Mota², Dr. Carlos Alberto Bastos Ferreira³, Dr. Ricardo Filipe Branquinho Patrão⁴

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Director do Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da
Universidade de Coimbra;

Professor de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

³Chefe de Serviço de Urologia, Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos
Hospitais da Universidade de Coimbra;

⁴Interno de Urologia, Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais
da Universidade de Coimbra.

Morada: João M.S.Nobre – Rua da Ponte, nº4, Engenho – 2430-130 M^a Grande

E-mail: nobre.j@gmail.com

Índice

Resumo.....	3
Abstract	5
Introdução.....	7
Material e Métodos.....	10
Resultados	12
Discussão.....	24
Conclusão	29
Agradecimentos.....	30
Referências	31

Resumo

Introdução: O carcinoma da próstata é a segunda causa de morte por cancro na Europa. O diagnóstico exige biópsia prostática, sendo a sua realização condicionada por preditores, como o PSA e o toque rectal. Os preditores actuais têm fraca sensibilidade e especificidade, resultando num elevado número de biópsias negativas. São necessários novos marcadores clinicamente aplicáveis que diminuam a negatividade das biópsias.

Objectivos: Correlacionar a informação clínica do doente (idade, toque rectal, volume prostático e PSA) com o resultado da biópsia prostática.

Metodologia: Foi efectuado um estudo retrospectivo, baseado na revisão de 120 ficheiros clínicos de doentes submetidos a biópsia prostática no nosso Serviço entre 1 de Junho de 2009 e 31 de Maio de 2010. A idade média dos doentes estudados foi de $67,63 \pm 8,75$ anos. Foram efectuadas biópsias prostáticas transrectais, ecoguiadas, com colheita de 6 a 24 fragmentos (média de $13,24 \pm 3,5$).

Resultados: A frequência de biópsias positivas foi de 37.5%. Toques rectais suspeitos reflectiram-se em 52.5% de biópsias positivas ($p=0.005$). Valores de PSA superiores a 4 ng/ml traduziram-se em 37.7% de biópsias positivas ($p=0.524$), sendo a média do PSA nas biópsias positivas de 27.67ng/ml e 9.56ng/ml nas negativas. Tumores mais indiferenciados ocorreram em idades mais avançadas ($p=0.013$). O aumento do PSA coincidiu com aumento do score de Gleason do tumor ($p=0.003$). A correlação entre o resultado da biópsia e a relação PSA livre/total não se mostrou estatisticamente significativa ($p=0.232$). Densidades do PSA superiores a 0.3ng/ml/cc correlacionaram-se com o aumento da positividade da biópsia. Não se verificou um aumento do volume prostático com o aumento da idade ($p=0.456$). O aumento do número de fragmentos da biópsia não aumentou a sua positividade ($p=0.177$).

Conclusões: A biópsia prostática é a ferramenta indispensável ao diagnóstico do cancro da próstata. Contudo, a informação clínica do doente que determina a sua realização tem fraca especificidade e sensibilidade. Diversos factores devem ser tidos em conta na tomada de decisão de proceder à biópsia prostática. Novos estudos devem ser realizados em busca do biomarcador ideal.

Palavras chave: *Biópsia prostática, Cancro, Cancro da próstata, Diagnóstico precoce, Toque rectal, Biomarcador, Próstata, PSA.*

Abstract

Introduction: Prostate cancer is the second leading cause of death by cancer in Europe. Its diagnosis requires prostate biopsy, the performance of which relies on predictors such as PSA and digital rectal examination. The predictors currently in use have poor sensitivity and specificity, resulting in a high number of negative biopsies. New clinically relevant markers are needed to decrease the negativeness of biopsies.

Objectives: Correlate the patient's clinical information (age, digital rectal examination, prostate volume and PSA) with the outcome of prostate biopsy.

Methods: A retrospective study was carried out, based on a review of 120 clinical records of patients undergoing prostate biopsy at our institution between June 1, 2009 and May 31, 2010. The mean age of patients studied was 67.63 ± 8.75 years. Ultrasound guided transrectal prostate biopsies were performed sampling 6 to 24 cores (average of 13.24 ± 3.5).

Results: The frequency of positive biopsies was 37.5%. Suspicious digital rectal examination led to 52.5% of positive biopsies ($p=0.005$). PSA values over 4 ng/ml resulted in 37.7% positive biopsies ($p=0,524$), and the average PSA in the positive biopsies was 27.67ng/ml versus 9.56ng/ml for the negative ones. More undifferentiated tumors occurred in older ages ($p=0.013$). The increase in PSA coincided with increased Gleason score ($p=0.003$). The correlation between biopsy results and the free-to-total PSA ratio was not statistically significant ($p=0,232$). PSA densities of more than 0.3ng/ml/cc correlated with increased biopsy positiveness. There was an increase in prostate volume with the increment of age ($p=0,456$). The increase in number of biopsy cores did not correlate to the biopsy's positiveness ($p =0,177$).

Conclusions: Prostate biopsy is the essential tool in diagnosis prostate cancer. However, the clinical information that determines its realization has low specificity and sensitivity. Several factors must be taken into account when making the decision to proceed with prostate biopsy. Further studies should be conducted in searching for the ideal predictor.

Keywords: *Cancer, Digital rectal examination, Early diagnosis, Biomarkers, Prostate, Prostate biopsy, Prostate cancer, PSA.*

Introdução

O carcinoma da próstata (CaP) é a segunda causa de morte por cancro no homem, na Europa^[1] tendo sido em 2002, o cancro mais comum em Portugal^[2]. A sua incidência está a aumentar^[3], no entanto, a taxa de mortalidade por CaP tem vindo a decrescer devido à implementação de estratégias de diagnóstico precoce, nomeadamente o doseamento do PSA sérico em associação ao desenvolvimento de terapêuticas curativas^[4-6]. Nos dias de hoje é o cancro mais diagnosticado no homem^[7].

A história natural do carcinoma da próstata é bastante diversificada, sendo que um grande número de tumores é latente, constituindo um achado ocasional na autópsia. O conceito de gestão multidisciplinar na procura dos cuidados ideais para o doente com cancro é de extrema importância nos doentes com CaP, sendo essencial avaliar o melhor possível quer a neoplasia, quer o doente, procurando encontrar a melhor solução de compromisso entre a agressividade esperada da doença, as co-morbilidades e os efeitos secundários mais frequentes de cada modalidade terapêutica.^[8]

Alguns preditores são usados na detecção precoce do CaP: idade, PSA, toque rectal (TR) e, quando há suspeita, a biópsia prostática (BP)^[9]. Apenas o toque rectal e o PSA são usados como abordagem de primeira linha para a determinação do risco de cancro, devendo ser utilizados nos homens cuja esperança de vida seja de pelo menos 10 anos, segundo as recomendações da Sociedade Europeia de Urologia e Sociedade Americana de Urologia^[10-11]. O “*European Randomised Study for Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*” mostrou um decréscimo de mortalidade de 20%, baseado na detecção precoce apenas por controlo do PSA^[6].

O diagnóstico definitivo de cancro da próstata é feito pela análise histológica do tecido prostático derivado das biópsias ou de colheitas cirúrgicas^[12]. O Nomograma de Viena pode

ser usado para determinar o número mais indicado de fragmentos a colher na biópsia, para valores de PSA entre 2 e 10ng/ml e com TR negativo, tendo como condicionantes a idade e o volume prostático medido por ecografia transrectal^[13].

A decisão de proceder à biópsia é fácil quando existem fortes indícios, no entanto quando não existe evidência clara, é necessário balancear o risco de “falhar” uma detecção precoce com o risco de realizar uma biópsia desnecessária^[9].

Apesar de se mostrarem úteis, a informação dada pelo PSA e o toque rectal não é ideal para a tomada de decisão quanto à execução da biópsia, pois carecem de sensibilidade e de especificidade^[14-15]. Os valores séricos do PSA podem estar aumentados em casos de hiperplasia benigna da próstata (HBP), prostatite, após trauma urológico, entre outros^[16]. Os níveis de PSA predizem o risco de CaP, no entanto uma proporção de cancros escapa aos limiares tradicionais, de PSA menor ou igual a 4ng/ml^[17]. Por outro lado, a detecção precoce por doseamento do PSA conduziu a um aumento do diagnóstico de CaP e sobretratamento por incidência aumentada de cancro de grau histológico baixo^[18].

Variáveis associadas ao PSA têm sido usadas na tentativa de melhorar a predição e estadiamento patológico, tais como densidade do PSA, evolução temporal, PSA específico da idade e relação PSA livre/total^[19-20]. No entanto, todos têm as suas limitações clínicas, não sendo marcadores ideais para a detecção precoce^[10, 21-22].

O PCA3 tem sobreexpressão em mais de 95% dos CaP^[23], conseguindo diferenciar o carácter maligno do tumor com uma eficácia de aproximadamente 100%^[24]. Estudos revelam que o PCA3 reúne condições para ser usado como biomarcador do CaP^[25].

É importante o desenvolvimento de novos biomarcadores que possam contribuir para a decisão de quais os pacientes que devem ser sujeitos a biópsia prostática de modo a melhorar a detecção precoce do cancro da próstata^[14-15, 26].

Este artigo tem como alvo correlacionar a informação clínica do doente (idade, toque rectal, volume prostático, PSA) com o resultado da biópsia prostática a que foi submetido. Pretende-se estudar qual o papel de cada factor no estudo do carcinoma da próstata.

Material e Métodos

Amostra:

Com o intuito de avaliar os dados da biópsia, foi efectuado um estudo retrospectivo, baseado em revisão de ficheiros clínicos, de 120 doentes submetidos a biópsia prostática no Serviço de Urologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre 1 de Junho de 2009 e 31 de Maio de 2010. A idade média dos doentes estudados foi de $67,63 \pm 8,75$ anos (intervalo 48-88). Foram efectuadas biópsias prostáticas transrectais, ecoguiadas, sob anestesia local, segundo o Nomograma de Viena. Em algumas situações não foi cumprido esse protocolo, por opção do especialista. Foram feitas colheitas de 6 a 24 fragmentos (média de $13,24 \pm 3,5$). As biópsias foram analisadas pelo Departamento de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Variáveis:

A recolha de dados consistiu na consulta do ficheiro clínico do doente, de onde se obteve a seguinte informação: Idade, informações obtidas com toque rectal (suspeição e localização), volume prostático quantificado por ecografia transrectal e último PSA pré-biópsia (livre e total, se presentes). Nem todos os ficheiros clínicos apresentavam a totalidade dos elementos apresentados. Foram duplicados os valores do PSA nos doentes medicados com inibidores da 5 alfa reductase.

Através dos dados recolhidos foi calculada a densidade do PSA, a relação PSA livre sobre PSA total. Não foi possível efectuar o cálculo da velocidade do PSA por escassez de dados. O valor da densidade do PSA foi calculado pela razão entre o PSA e o volume prostático. O PSA livre/total, foi calculado pela razão entre o valor de PSA livre e do PSA total.

A informação das biópsias foi obtida através da consulta dos relatórios da anatomia patológica, consistindo em: positividade ou negatividade da biópsia, grau de diferenciação do tumor – *score* de Gleason, localização do tumor e número de fragmentos colhidos. Não existem critérios de exclusão para o estudo. Para uma melhor abordagem dos resultados algumas das variáveis foram agrupadas.

Análise Estatística:

A análise estatística foi realizada com o PASW Statistics 18. Através de análise da amostra pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, verificou-se a impossibilidade de fazer um estudo paramétrico das variáveis. Compararam-se grupos e analisaram-se as diferenças com recurso ao teste do qui-quadrado, teste de Spearman e teste de Mann-Whitney. Consideraram-se significativas as diferenças com valores de $p < 0.05$. A análise estatística foi feita com as variáveis contínuas.

Limitações:

Não existe uniformidade das condições dos doentes em estudo. As biópsias não foram todas efectuadas pelo mesmo médico, assim como o toque rectal e a decisão de proceder à realização da biópsia. O mesmo se aplica à análise histopatológica.

Resultados

As características demográficas da amostra são apresentadas na Tabela I.

Tabela I: Descrição da amostra.

	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo
Idade	120	67,63	8,749	88	47
Volume prostático	114	54,85	22,898	130	21
PSA	118	16,31	48,349	500,0	1,8
Densidade PSA	113	0,36	1,275	13,51	0,03
PSA Livre/Total	29	0,12	0,045	0,27	0,04
Número de fragmentos	117	13,24	3,503	24	6
Score de Gleason	45	6,42	0,839	9	5

Tabela II: Resultado do toque rectal.

Toque rectal	N	%
Suspeito	40	33.3
Insuspeito	73	60.8
Total	113	94.2
Não efectuado	7	5.8
Total	120	100

Tabela III: Resultado da biópsia.

Biópsia prostática	N	%
Positiva	45	37.5
Negativa	75	62.5
Total	120	100

Análise estatística:

Verificou-se que o toque rectal suspeito se reflectiu em biópsias positivas em 52,5% dos casos, e na ausência de suspeição a biópsia apenas foi positiva em 26% dos casos. Existe entre a suspeição ao toque rectal e o resultado da biópsia uma correlação positiva ($p=0.005$). A especificidade do toque rectal na nossa amostra é de 73.9% e a sensibilidade é de 52.5%. Doentes com toque rectal suspeito e PSA menor que 4ng/ml tiveram biópsia positiva em 25% dos casos.

Tabela IV: Correlação entre o toque rectal e o resultado da biópsia.

Correlação Toque rectal – Resultado Biópsia				
		Resultado BP		Total
		1	2	
Suspeito	Sim	21	19	40
	Não	19	54	73
Total		40	73	113

$p=0.005$

Também se verificou concordância de 81,81% entre a lateralidade da suspeita ao toque rectal com a localização do tumor à biópsia, sendo que a correlação entre ambos é positiva ($p=0.036$).

Tabela V: Correlação entre o lado da suspeita ao toque rectal e lado do tumor à biópsia.

Correlação Lado da Suspeita ao Toque Rectal – Lado do Tumor à Biópsia				
		Lado BP		Total
		Esquerda	Direita	
Lado TR	Esquerda	5	1	6
	Direita	1	4	5
Total		6	5	11

$p=0.036$

Na análise da correlação entre idade e o resultado da biópsia, existe um maior número de biópsias negativas em idades mais jovens, notando-se um aumento significativo da frequência de resultados positivos em idades mais avançadas ($p=0.005$). A partir dos 76 anos mais de metade (72.7%) das biópsias são positivas.

Tabela VI: Correlação entre a idade e o resultado da biópsia.

Correlação Idade – Resultado Biópsia				
		Resultado Biópsia		Total
		1	2	
Idade	47/55	2	12	14
	56/65	8	23	31
	66/70	9	15	24
	71/75	10	19	29
	76/80	11	4	15
	81/88	5	2	7
Total		45	75	120

$p=0.005$

Em doentes mais jovens, com idades inferiores a 56 anos apenas foram diagnosticados tumores de grau 6 no *score* de Gleason. À medida que a idade aumenta existe um aumento da frequência de tumores mais indiferenciados, sendo prevalentes os tumores com *score* superior a 6 em idades superiores a 80 anos, reflectindo uma correlação positiva entre as variáveis ($p=0.013$).

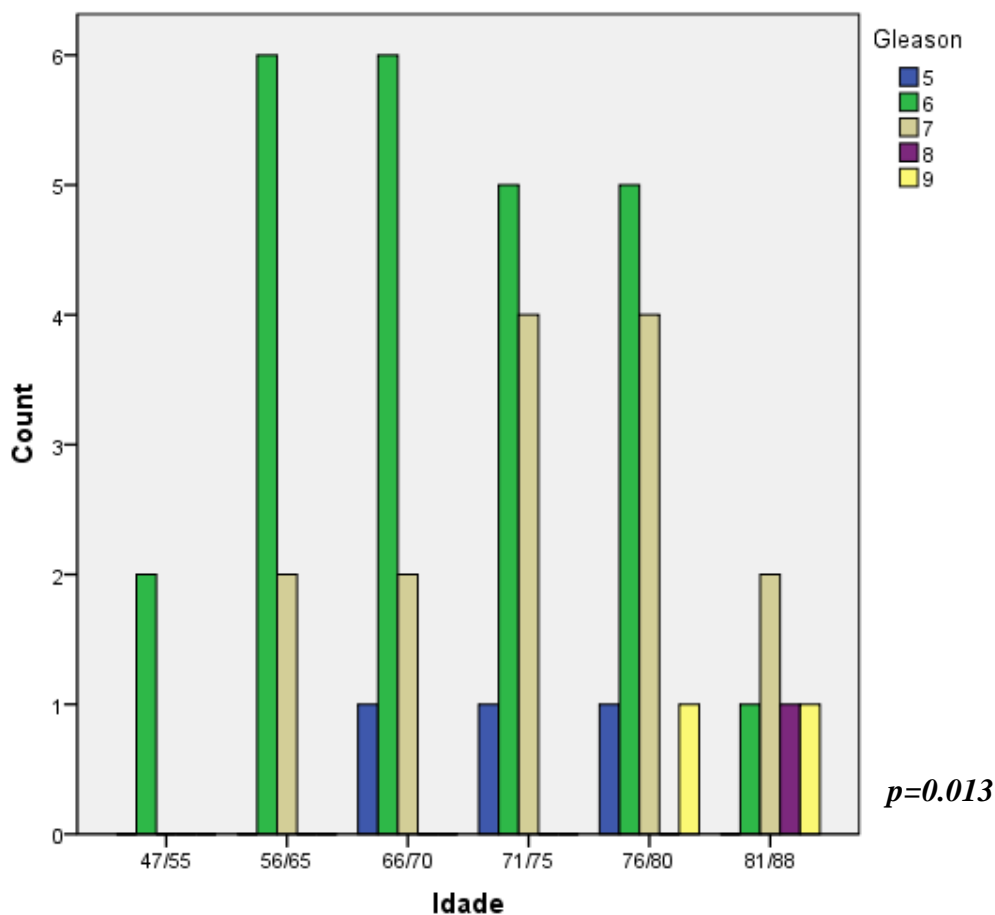


Gráfico 1: Correlação entre a idade e o *score* de Gleason.

O valor do último PSA doseado pré biópsia apresenta uma média muito superior (27.67ng/ml) nos doentes com biópsias positivas relativamente aos que tiveram resultados negativos (9.56ng/ml). A faixa de PSA entre 4 e 10ng/ml é a que engloba um maior número de doentes (61%), dos quais a maioria (63.88%) tem biópsias negativas. Para PSA maiores que 20ng/ml, há um aumento da positividade da biópsia. Apenas 37.7% dos doentes com PSA superior a 4ng/ml tiveram biópsia positiva. No entanto não existe correlação significativa

entre as variáveis ($p=0.524$). Assumindo como limiar o PSA superior a 4 ng/ml, a especificidade do PSA na nossa amostra é de 1.3% e a sensibilidade de 97.7%.

Tabela VII: Correlação entre valor do PSA e o resultado da biópsia.

Correlação PSA – Resultado da Biópsia				
		Resultado BP		Total
		Positivo	Negativo	
PSA	≤ 4	1	3	4
	$4 < x \leq 10$	26	46	72
	$10 < x \leq 20$	9	22	31
	> 20	8	3	11
Total		44	74	118

$p=0.524$

Relacionando o *score* de Gleason com o último PSA pré-biópsia, valores de PSA superiores a 10ng/ml apresentam uma prevalência de tumores mais indiferenciados (Gleason > 6) superior (58.8%) à encontrada na faixa de PSA entre 4 e 10ng/ml (23%), reflectindo um aumento significativo do grau do tumor com o aumento do PSA ($p=0.003$).

Tabela VIII: Correlação entre o valor do PSA e o *score* de Gleason

Correlação PSA – Score Gleason							
		Gleason					Total
		5	6	7	8	9	
PSA	< 4	0	1	0	0	0	1
	$4 < x \leq 10$	3	17	5	0	1	26
	$> 10 & x \leq 20$	0	4	4	1	0	9
	> 20	0	3	4	0	1	8
Total		3	25	13	1	2	44

$p=0.003$

Existe uma maior proporção de biópsias positivas para densidades do PSA superiores a 0.3ng/ml/cc, mostrando-se inferior para densidades menores que 0.15ng/ml/cc. Densidades do PSA superiores a 0.3ng/ml/cc têm maior probabilidade de corresponder a uma biópsia positiva ($p<0,001$).

Tabela IX: Correlação entre a densidade do PSA e o resultado da biópsia.

Correlação Densidade PSA – Resultado Biópsia				
		Resultado BP		Total
		Positivo	Negativo	
Densidade PSA	<0.15	10	42	52
	0.16/0.3	18	25	43
	0.31/0.45	5	3	8
	0.46/0.6	2	1	3
	0.61/0.76	1	1	2
	>0.76	5	1	6
Total		41	73	114

$p=<0,001$

Para volumes prostáticos inferiores a 50cc a positividade da biópsia é em aproximadamente metade dos casos, havendo uma diminuição significativa desta frequência com o aumento do volume ($p<0.001$).

Tabela X: Correlação entre o volume prostático e o resultado da biópsia.

Correlação Volume Prostático – Resultado da Biópsia				
		Resultado BP		Total
		Positivo	Negativo	
Volume Prostático	≤ 50	30	31	61
	51/75	6	21	27
	76/100	4	19	23
	101/130	1	2	3
Total		41	73	114

$p=<0.001$

Correlacionou-se a idade com o volume prostático e verificou-se que para idades inferiores a 56 anos, 85.7% dos indivíduos tinham volumes inferiores a 51cc. O grupo dos 56 aos 65 anos foi o que apresentou maior percentagem (62%) de volumes prostáticos superiores a 50cc. Não se verifica um aumento expressivo do volume prostático superior a 50cc com o avançar da idade, traduzindo-se na ausência de relação entre as variáveis ($p=0.456$).

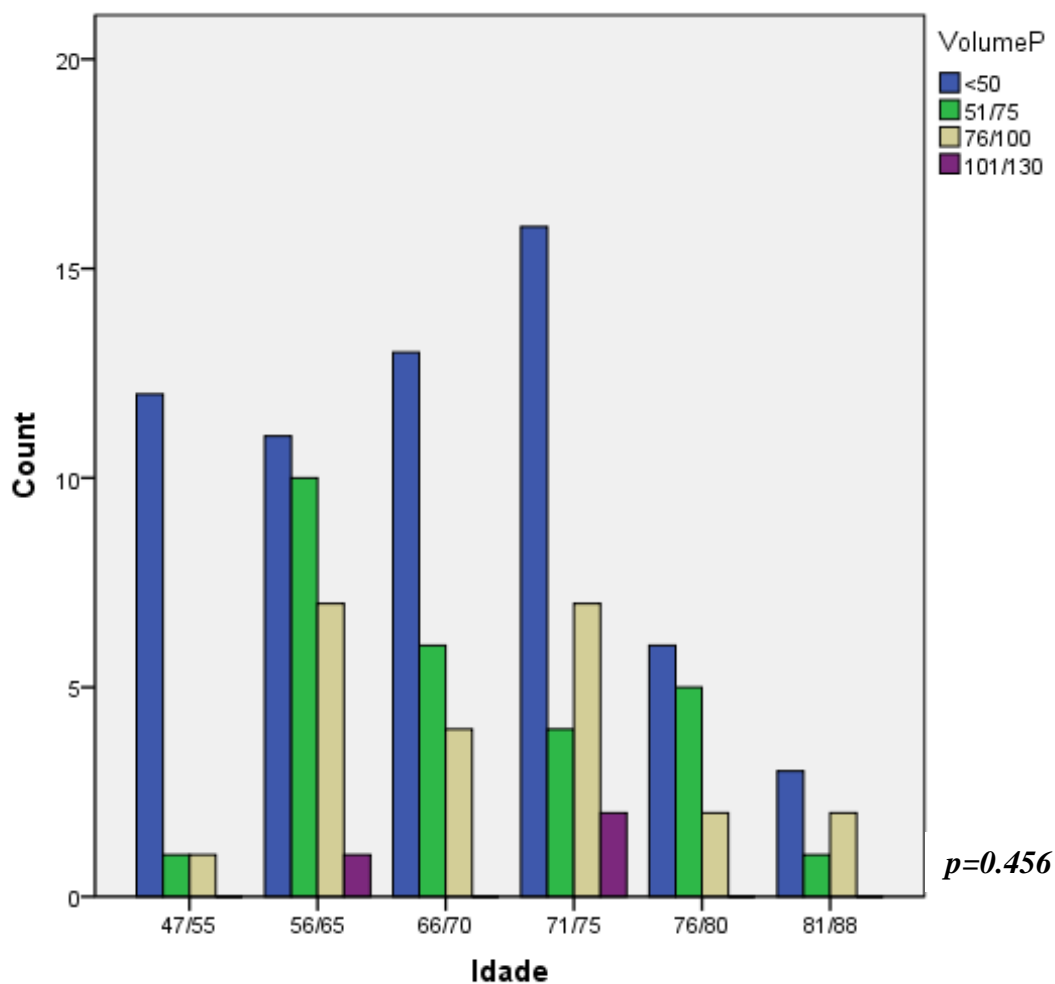


Gráfico 2: Correlação entre a idade e o volume prostático (VolumeP).

Na correlação entre o resultado da biópsia e a relação do PSA livre/total verifica-se que para relações inferiores a 0.11 a positividade da biópsia apenas ocorreu em 14,2% dos casos, sendo mais frequente para relações de 0.15 ou 0.16 (75%), no entanto sem significância estatística ($p=0.232$). Os 9 doentes com relação PSA livre/total no intervalo de 0.06 a 0.1 apresentaram biópsias negativas.

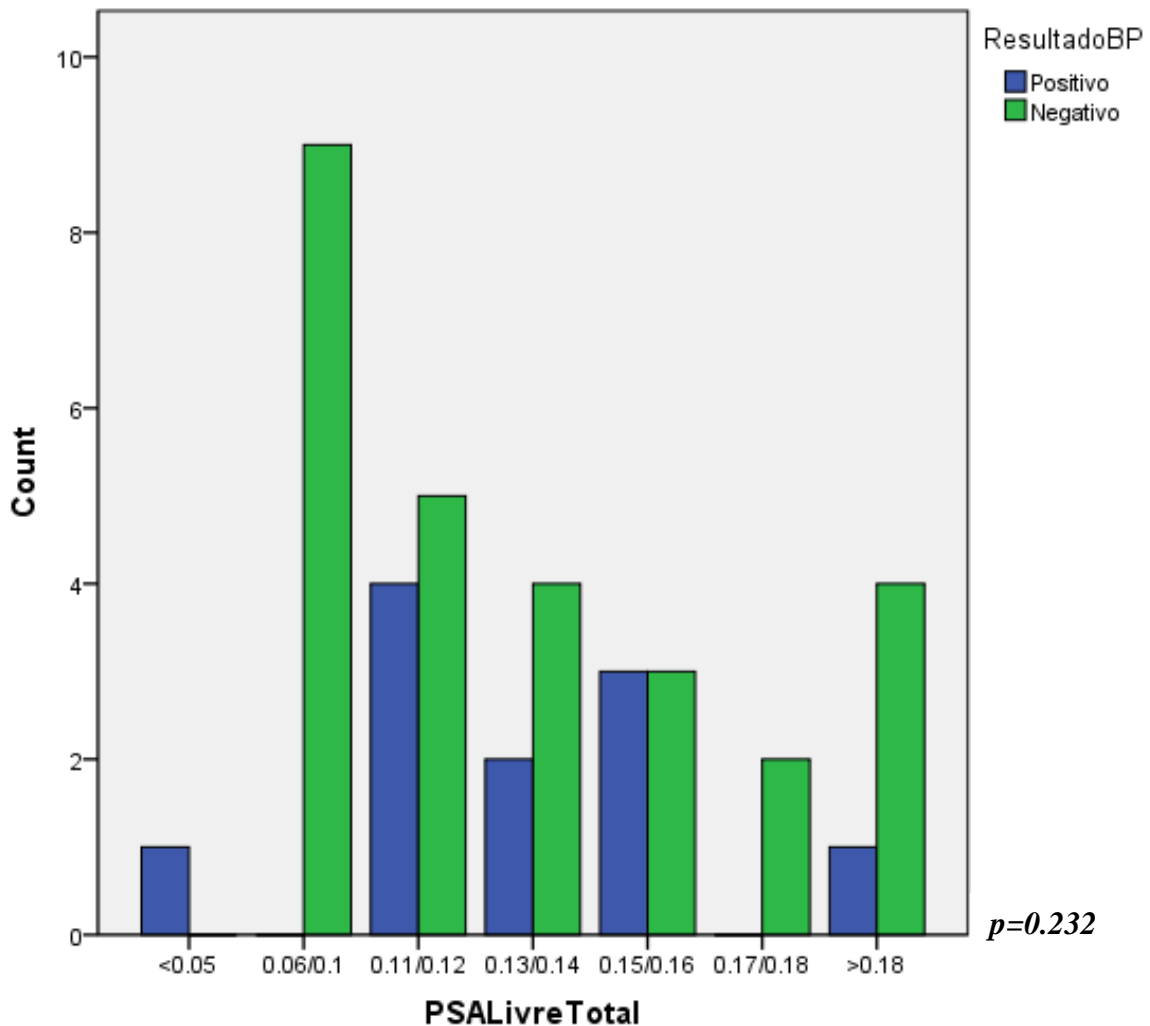


Gráfico 3: Correlação entre a relação PSA livre/total com o resultado da biópsia

A relação do *score* de Gleason com o PSA livre/total ($p=0.778$) demonstrou que, na amostra, de entre os 11 doentes que tinham informação acerca da relação PSA livre/total, apenas dois apresentaram um *score* superior a 6 (18.1%), ambos com uma relação PSA livre/total inferior a 0.17.

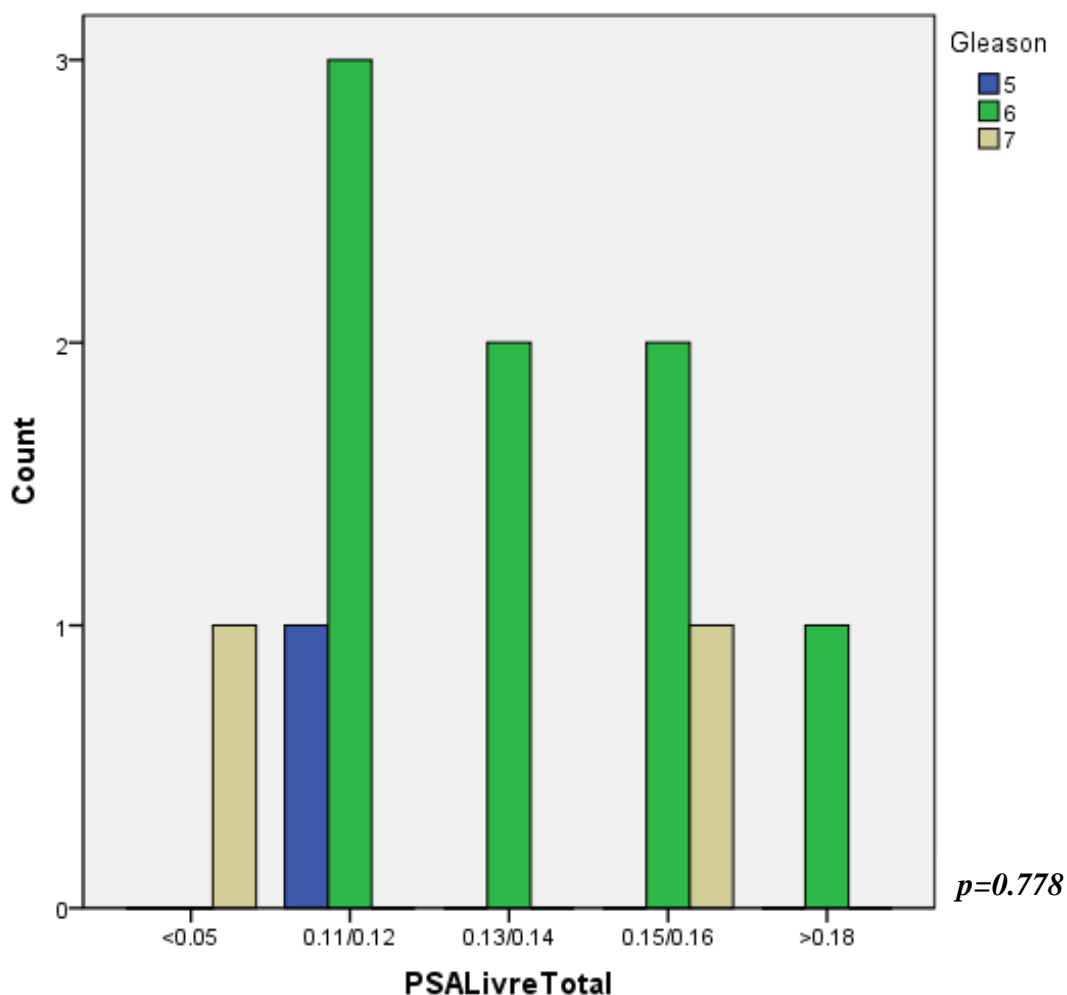


Gráfico 4: Correlação entre a relação PSA livre/total e o *score* de Gleason.

Em 65,8% das biópsias foram recolhidos entre 11 e 12 fragmentos. Verificou-se que, na amostra, o aumento do número de fragmentos não aumenta a positividade da biópsia ($p=0.177$).

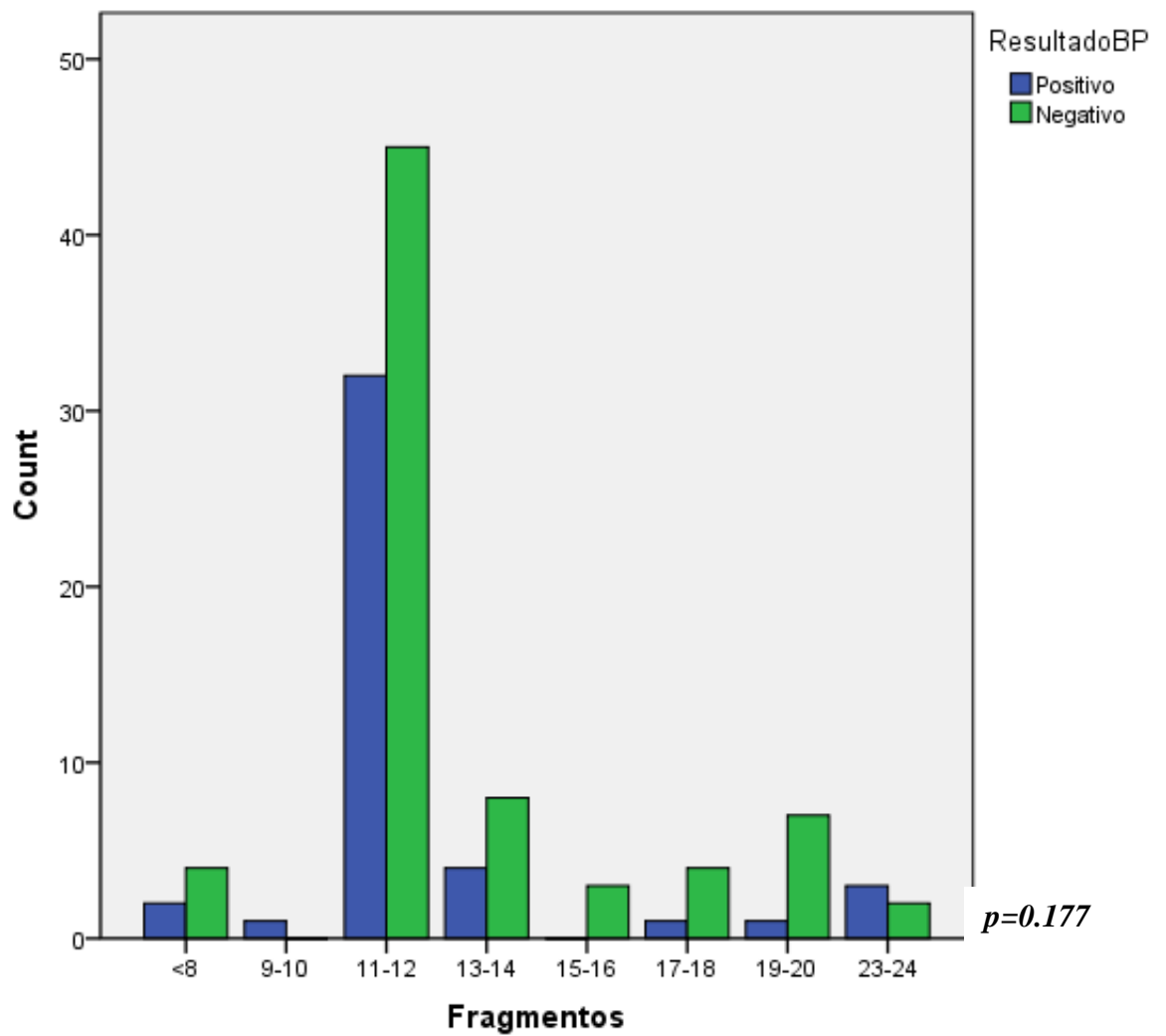


Gráfico 5: Correlação entre o número de fragmentos da biópsia e o resultado da biópsia.

Em 6.9% dos doentes, os tumores eram indiferenciados (Grau 3), pertencendo todos ao grupo dos doentes com idade superior a 75 anos. Os restantes (93.1%) eram moderadamente diferenciados (Grau 2) ($p=0.006$).

Tabela XI: Correlação entre a idade e o grau do tumor.

Correlação Idade – Grau do Tumor				
		Grau		Total
		Moderadamente Diferenciado	Indiferenciado	
Idade	47/55	2	0	2
	56/65	8	0	8
	66/70	9	0	9
	71/75	10	0	10
	76/80	8	1	9
	81/88	3	2	5
Total		40	3	43

$p=0.006$

Tabela XII: Resumo das correlações efectuadas.

<u>Correlação</u>	<i>p</i>
Idade - Volume Prostático ¹	0.456
Idade - Grau do tumor ¹	0.006
Idade - <i>Score</i> de Gleason ¹	0.013
Idade VS Resultado BP ²	0.005
Lateralidade BP - Lateralidade TR ²	0.036
Resultado BP – TR ²	0.005
Resultado BP – PSA ³	0.524
Resultado BP – Densidade do PSA ³	<0.001
Resultado BP – Volume prostático ³	<0.001
Resultado BP – Relação PSA livre/total ³	0.232
Resultado BP - Número fragmentos BP ³	0.177
<i>Score</i> de Gleason - Relação PSA livre/total ³	0.778
<i>Score</i> de Gleason – PSA ³	0.003

¹*Teste de Spearman*

²*Teste do qui-quadrado*

³*Teste de Mann Whitney*

Discussão

A incidência do cancro da próstata tem vindo a aumentar ao longo dos anos^[3]. Esse aumento deve-se à implementação de estratégias de diagnóstico precoce, apoiada, essencialmente, na realização de toque rectal e doseamento de PSA sérico, conferem suspeita clínica e conduzem à realização da biópsia prostática, a forma como mais frequentemente se confirma o diagnóstico, através da análise histológica dos fragmentos recolhidos^[12]. Na tentativa de uma detecção precoce eficaz, muitas biópsias são feitas desnecessariamente^[9]. Fará sentido determinar com maior exactidão quais os factores que realmente predizem ou indicam um maior risco de carcinoma.

Para a análise dos resultados, existem algumas limitações do estudo que devem ser tidas em conta. A amostra é pequena e demasiado uniforme, contendo poucos doentes com valores do PSA baixos e altos, concentrando-se a maioria na “faixa cinzenta”. Os dados recolhidos através dos ficheiros clínicos dos doentes não foram todos elaborados pelo mesmo médico, o que pode traduzir alguma variabilidade nas avaliações mais subjectivas, nomeadamente, o toque rectal. Também as biópsias prostáticas e a análise histopatológica foram feitas por várias pessoas diferentes. O estudo é de um caso controlo, não reflectindo uma progressão temporal.

O toque rectal mostrou-se um exame com grande utilidade, sendo diagnosticado cancro em cerca de metade dos doentes com toques rectais suspeitos, contrariamente ao valor do PSA, que conduziu a um maior número de biópsias desnecessárias. Apenas 37.7% dos doentes sujeitos a biópsia com PSA superior a 4ng/ml tinham cancro, contra os 52.5% que tinham suspeita ao toque rectal. Isto revela elevado índice de suspeita do toque rectal efectuado pelos examinadores dos doentes que compõem a amostra. O toque rectal revelou maior especificidade que o PSA superior a 4 ng/ml, no entanto mostra-se menos sensível. Este

achado vai de encontro a estudos anteriores, no entanto, os valores da especificidade do PSA calculados na nossa amostra, revelaram-se muito inferiores aos calculados em outros estudos^[26], o que é justificável pelo pequeno número de doentes com PSA inferior a 4ng/ml submetidos a biópsia. Para que seja determinada a sensibilidade e especificidade destes parâmetros, o estudo terá que ser de caso-controlo em que todos os indivíduos que compõem a amostra são submetidos a biópsia, independentemente do seu valor de PSA^[27-33].

Quando o toque rectal foi suspeito, ocorreu positividade na biópsia em 25% dos casos de doentes com PSA inferior a 4ng/ml, valor substancialmente superior ao encontrado em outros estudos com amostras maiores^[34-35], possivelmente traduzindo a limitação que a nossa amostra tem para o estudo de indivíduos com valores baixos de PSA. Esta informação apoia *guidelines* que sugerem que no diagnóstico precoce do cancro da próstata seja feito o doseamento do PSA em associação ao toque rectal^[10-11].

A qualidade dos toques rectais efectuados pode ser reforçada pela elevada concordância de lateralidade da suspeita em relação ao resultado da biópsia (81,8%).

Apesar do estudo revelar inexistência de relação estatisticamente significativa, pode-se afirmar que valores de PSA superiores acarretam maior risco de patologia maligna do que valores de PSA baixos. A média do PSA em doentes com biópsias positivas foi de 27.67ng/ml contra 9.56ng/ml das negativas, o que reflecte que existe uma diferença relevante entre os valores de PSA associados a biópsias positivas relativamente as negativas. Verificou-se que a faixa mais avaliada é a de doente com o PSA compreendido entre 4 e 10ng/ml, sendo estes os que acarretam mais dúvidas de diagnóstico, estando sujeitos a elevado número de biópsias negativas (63.88%).

A literatura descreve que o PSA é um parâmetro contínuo directamente relacionado com o risco de cancro da próstata^[17, 36]. Porém, a análise estatística da nossa amostra

determinou que não há correlação estatisticamente significativa entre o PSA e o resultado da biópsia ($p=0.524$). A justificação para esse resultado poderão ser as características da amostra. Verifica-se que apenas existem 4 doentes com PSA inferior a 4 ng/ml e 11 com o PSA superior a 20ng/ml num universo de 120 casos, existindo várias biópsias negativas para valores de PSA superiores a 20ng/ml.

O PSA tem uma elevada correlação com o *score* do tumor, sendo este superior para valores mais elevados de PSA ($p=0.003$), o que vai de encontro aos resultados de estudos feitos anteriormente^[37].

O maior número de biópsias negativas em idades mais jovens está de acordo com a estratégia implementada, visando a detecção precoce de cancro da próstata. Apesar de ser um ponto positivo, revela que nem os motivos que conduzem à realização da biópsia são suficientemente específicos, indicando necessidade de definir melhor os “*cutt-offs*” dos preditores ou novos preditores, nomeadamente utilização mais difundida de marcadores já existentes, como o PCA3. Em indivíduos mais idosos, existe grande eficácia na detecção do CaP.

Em idades mais jovens, a maioria dos tumores diagnosticados têm um *score* de Gleason inferior a 7, representando um bom factor de prognóstico. Com o aumento da idade, há também um aumento da indiferenciação do tumor.

Apesar das células malignas produzirem menores quantidades de PSA do que as células presentes na HBP, libertam-nas em maior quantidade para a circulação^[38]. Verificou-se que densidade do PSA superior a 0.3ng/ml/cc se associou a maior percentagem de biópsias positivas, contrariamente às densidades inferiores a este valor. Este resultado vai de encontro à noção de que o aumento do PSA é factor de risco para o carcinoma da próstata, contrariamente ao aumento do volume da próstata, que é a favor de patologia benigna.

Vários estudos consideram o papel da relação PSA livre/total no estudo de um doente com suspeita de CaP. Alguns indicam que para relações inferiores a 15% existe uma maior prevalência de cancro na população estudada^[39], outros revelam que a relação PSA livre/total não é suficientemente fiável como marcador de decisão clínica^[19, 40], o que pode ser demonstrado no nosso estudo, em que a relação PSA livre/total revelou que contrariamente ao descrito^[39], relações de PSA mais baixas não mostraram maior proporção de biópsias positivas. Esse facto pode indicar que, na nossa amostra, a relação PSA livre/total não é um bom preditor de CaP. Em conformidade com esse facto está a ausência de relação estatisticamente significativa entre a relação PSA livre/total e o resultado da biópsia. O tamanho da amostra poderá ser a justificação para este resultado inesperado.

Não foi detectada correlação entre a relação PSA livre/total e o *score* do tumor ($p=0.778$).

As biópsias realizadas foram efectuadas segundo o Nomograma de Viena com algumas variantes, por opção do médico, verificando-se que nalguns casos foram biopsados mais fragmentos do que os estipulados (máximo 24). A justificação para esse facto baseia-se no facto de alguns doentes terem elevados índices de suspeita e várias biópsias anteriores negativas. Como tal, os médicos determinaram ser indicada a realização de biópsias com um maior número de cores de modo a minimizar o possível erro na detecção do CaP. No entanto, nesses casos a biópsia continuou a ser negativa, o que traduz a inexactidão dos parâmetros preditores de CaP e levanta a questão do valor preditivo negativo da biópsia. Seria interessante o estudo da associação do toque rectal ao PSA na detecção precoce de CaP, contudo, por insuficiente amostra de doentes com baixo PSA, esse estudo não é exequível. No entanto, Catalona et al, em 1991, através de um estudo de larga escala, determinaram que existe benefício nesse estudo combinado^[41].

O elevado número de biópsias negativas do estudo poderá ser justificado pela ineficácia dos preditores usados na detecção precoce do cancro da próstata nesta amostra. Doentes que a quem foi atribuída suspeita de carcinoma da próstata com indicação para biópsia, segundo os *cut-offs* actualmente aceites, conduziram a elevado número de biópsias negativas. No entanto, estão descritos outros estudos em que a percentagem de biópsias positivas se assemelha ao nosso estudo, o que revela que a falta de sensibilidade e especificidade dos preditores se faz sentir, não só neste serviço, mas de forma global^[42].

Conclusão

Apesar de haver um aumento progressivo na detecção precoce do cancro da próstata, o número de biópsias desnecessárias continua a ser elevado. Condicionados por um leque de parâmetros preditores de risco, os Urologistas são diariamente confrontados com a decisão de proceder ou não à realização de biópsia prostática, contudo, nenhum dos marcadores ou informação clínica estudada se mostrou capaz de predizer com um elevado grau de certeza que o doente tem elevado risco de carcinoma da próstata. Foram encontradas correlações entre o resultado da biópsia e a informação clínica do doente, no entanto, nem todas as descritas na literatura se mostraram estatisticamente significativas na amostra deste estudo. Este facto traduz as limitações que estes condicionantes da biópsia têm, ao não serem universais, não se aplicando de forma consistente em qualquer amostra de doentes.

Este estudo permite que se tome consciência que na detecção precoce do carcinoma da próstata, muita informação pode ser retirada dos parâmetros clínicos do doente. O estudo do doente deve ser feito de forma aprofundada, não sujeitando o doente à biópsia por ser o caminho mais fácil, mas sim por ser o caminho que confirma a elevada certeza que o levou a realizá-la.

De modo a compreender melhor de que forma a informação clínica do doente pode ajudar a reduzir o número de biópsias desnecessárias, novos estudos devem ser feitos, nos quais se tratem os diferentes parâmetros em conjunto, e não isoladamente como grande parte da literatura existente demonstra.

A implementação universal do PCA3, no programa de detecção precoce do carcinoma da próstata, poderá ser o próximo passo na busca do preditor ideal.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Sr. Professor Dr. Alfredo Mota por me ter atribuído um trabalho de grande interesse e por me permitir trabalhar num Serviço de grande qualidade e de bom ambiente, como é o Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Agradeço ao Dr. Carlos Alberto Bastos por todo o apoio dado nas alturas mais críticas e confusas do trabalho, garantindo uma orientação correcta no progresso deste.

Agradecimento muito especial para o Dr. Ricardo Patrão, por todo o apoio dado ao longo deste processo, por todas as pequenas dúvidas que tirou, por todas as novas ideias que sugeriu, por toda a orientação que me deu e por todo o interesse que mostrou neste trabalho.

Um obrigado a todos os elementos do Serviço, pela disponibilidade mostrada e pela colaboração prestada sempre que requisitada.

Agradeço à Dr.^a Bárbara Oliveiros por conseguir, no pouco tempo que teve, orientar-me na vertente estatística do trabalho. Sem ela, teria sido impossível a minha compreensão do assunto.

Por fim, agradeço aos meus pais por todo apoio dado, pela compreensão demonstrada e por todo o incentivo.

Referências

1. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al., *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin, 2008. **58**(2): p. 71-96.
2. Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., et al., *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10*. 2008, International Agency for Research on Cancer.
3. Boyle, P., Severi, G., and Giles, G.G., *The epidemiology of prostate cancer*. Urol Clin North Am, 2003. **30**(2): p. 209-17.
4. Bartsch, G., Horninger, W., Klocker, H., et al., *Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria*. Urology, 2001. **58**(3): p. 417-24.
5. Labrie, F., Candas, B., Dupont, A., et al., *Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial*. Prostate, 1999. **38**(2): p. 83-91.
6. Schroder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., et al., *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1320-8.
7. Ferlay, J., Parkin, D.M., and Steliarova-Foucher, E., *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer, 2010. **46**(4): p. 765-81.
8. Trivunic, S., Budakov, P., Vuckovic, N., and Zivojinov, M., *[Morphological parameters of prostatic adenocarcinoma]*. Med Pregl, 2007. **60**(11-12): p. 549-52.
9. Tricoli, J.V., Schoenfeldt, M., and Conley, B.A., *Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(12 Pt 1): p. 3943-53.
10. Heidenreich, A., Aus, G., Bolla, M., et al., *[EAU guidelines on prostate cancer]*. Actas Urol Esp, 2009. **33**(2): p. 113-26.

11. Greene, K.L., Albertsen, P.C., Babaian, R.J., et al., *Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update*. J Urol, 2009. **182**(5): p. 2232-41.
12. Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., et al., *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review*. J Urol, 2006. **175**(5): p. 1605-12.
13. Remzi, M., Fong, Y.K., Dobrovits, M., et al., *The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume*. J Urol, 2005. **174**(4 Pt 1): p. 1256-60; discussion 1260-1; author reply 1261.
14. Abrahamsson, P.A., Artibani, W., Chapple, C.R., and Wirth, M., *European Association of Urology position statement on screening for prostate cancer*. Eur Urol, 2009. **56**(2): p. 270-1.
15. Margreiter, M., Stangelberger, A., Valimberti, E., et al., *Biomarkers for early prostate cancer detection*. Minerva Urol Nefrol, 2008. **60**(1): p. 51-60.
16. Sturgeon, C.M., Lai, L.C., and Duffy, M.J., *Serum tumour markers: how to order and interpret them*. BMJ, 2009. **339**: p. b3527.
17. Thompson, I.M., Pauler, D.K., Goodman, P.J., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2239-46.
18. Hessels, D., van Gils, M.P., van Hooij, O., et al., *Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer*. Prostate, 2010. **70**(1): p. 10-6.
19. Tombal, B., Querton, M., de Nayer, P., et al., *Free/total PSA ratio does not improve prediction of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Urology, 2002. **59**(2): p. 256-60.

20. Noldus, J., Graefen, M., Huland, E., et al., *The value of the ratio of free-to-total prostate specific antigen for staging purposes in previously untreated prostate cancer.* J Urol, 1998. **159**(6): p. 2004-7; discussion 2007-8.
21. Horwich, A., Parker, C., and Kataja, V., *Prostate cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2009. **20 Suppl 4**: p. 76-8.
22. Hammerer, P.G., Kattan, M.W., Mottet, N., and Prayer-Galetti, T., *Using prostate-specific antigen screening and nomograms to assess risk and predict outcomes in the management of prostate cancer.* BJU Int, 2006. **98**(1): p. 11-9.
23. Hessels, D. and Schalken, J.A., *The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer.* Nat Rev Urol, 2009. **6**(5): p. 255-61.
24. Marks, L.S. and Bostwick, D.G., *Prostate Cancer Specificity of PCA3 Gene Testing: Examples from Clinical Practice.* Rev Urol, 2008. **10**(3): p. 175-81.
25. Vlaeminck-Guillem, V., Ruffion, A., Andre, J., et al., *Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason?* Urology, 2010. **75**(2): p. 447-53.
26. Holmstrom, B., Johansson, M., Bergh, A., et al., *Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study.* BMJ, 2009. **339**: p. b3537.
27. Thompson, I.M., Ankerst, D.P., Chi, C., et al., *Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower.* JAMA, 2005. **294**(1): p. 66-70.
28. Stenman, U.H., Hakama, M., Knekt, P., et al., *Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer.* Lancet, 1994. **344**(8937): p. 1594-8.

29. Parkes, C., Wald, N.J., Murphy, P., et al., *Prospective observational study to assess value of prostate specific antigen as screening test for prostate cancer*. *BMJ*, 1995. **311**(7016): p. 1340-3.
30. Gann, P.H., Hennekens, C.H., and Stampfer, M.J., *A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer*. *JAMA*, 1995. **273**(4): p. 289-94.
31. Hakama, M., Stenman, U.H., Aromaa, A., et al., *Validity of the prostate specific antigen test for prostate cancer screening: followup study with a bank of 21,000 sera in Finland*. *J Urol*, 2001. **166**(6): p. 2189-91; discussion 2191-2.
32. Gann, P.H., Ma, J., Catalona, W.J., and Stampfer, M.J., *Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation*. *J Urol*, 2002. **167**(6): p. 2427-34.
33. Lilja, H., Ulmert, D., Bjork, T., et al., *Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(4): p. 431-6.
34. Yamamoto, T., Ito, K., Ohi, M., et al., *Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 NG/ML or less*. *Urology*, 2001. **58**(6): p. 994-8.
35. Carvalhal, G.F., Smith, D.S., Mager, D.E., et al., *Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less*. *J Urol*, 1999. **161**(3): p. 835-9.
36. Andriole, G.L., Levin, D.L., Crawford, E.D., et al., *Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(6): p. 433-8.

37. Antenor, J.A., Roehl, K.A., Eggener, S.E., et al., *Preoperative PSA and progression-free survival after radical prostatectomy for Stage T1c disease*. *Urology*, 2005. **66**(1): p. 156-60.
38. Pienta, K.J., *Critical appraisal of prostate-specific antigen in prostate cancer screening: 20 years later*. *Urology*, 2009. **73**(5 Suppl): p. S11-20.
39. Pelzer, A.E., Volgger, H., Bektic, J., et al., *The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels*. *BJU Int*, 2005. **96**(7): p. 995-8.
40. Hara, I., Miyake, H., Hara, S., et al., *Value of the serum prostate-specific antigen-alpha 1-antichymotrypsin complex and its density as a predictor for the extent of prostate cancer*. *BJU Int*, 2001. **88**(1): p. 53-7.
41. Catalona, W.J., Smith, D.S., Ratliff, T.L., et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer*. *N Engl J Med*, 1991. **324**(17): p. 1156-61.
42. Potter, S.R., Horniger, W., Tinzl, M., et al., *Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer*. *Urology*, 2001. **57**(6): p. 1100-4.