

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
21

Antígeno Prostático
Específico (PSA)

Rodolfo Borges dos Reis
Marcelo Ferreira Cassini

INTRODUÇÃO

Antígeno prostático específico (PSA) é uma protease da família das calicreïnassintetizada no epitélio prostático e excretada no fluido seminal. Sua função principal é a liquefação do fluido seminal, por isso sua concentração no plasma é normalmente pequena. Desde sua descoberta, em 1979, e a aprovação pela FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, em 1986, até os dias de hoje, tornou-se ferramenta valiosa para diagnóstico precoce, tratamento e seguimento de pacientes com neoplasia prostática maligna.

Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA-2010) mostram que câncer de próstata (CP) é a neoplasia maligna não cutânea mais comum que acomete o homem brasileiro, com risco estimado para 2010 de 54 novos casos/100 mil habitantes. Hoje, na tentativa de se diminuir a morbi-mortalidade específica da doença, a idade recomendada para a primeira determinação sérica do PSA, segundo a Associação Americana de Urologia, é a partir de 40 anos.

Emprego da dosagem do PSA trouxe benefícios ao diagnóstico precoce do CP, mas também controvérsias sobre riscos de detecção excessiva (*overdetection*) e tratamentos desnecessários (*overtreatment*) em virtude da indolência de alguns casos, condições que devem ser discutidas com os pacientes (AUA, 2009).

FATORES RELEVANTES NA AVALIAÇÃO DO PSA

O mecanismo de regulação hormonal das calicreínas tem sido profundamente estudado. O gene regulador do PSA é relacionado aos andrógenos. Portanto, medicamentos que afetam a produção ou o metabolismo dos andrógenos influenciam os níveis séricos do PSA. Finasterida (nas doses de 5 mg ou de 1 mg ao dia) reduz o valor do PSA em 50% seis meses após início do tratamento, enquanto dutasterida leva doze meses para atingir tal redução. Substâncias que promovem castração química, como análogos de LH-RH, provocam reduções drásticas nos níveis séricos do PSA em cerca de 90 dias.

Existem outras fontes de produção do PSA no corpo humano, como glândulas parauretrais, tecido mamário normal ou neoplásico, líquido amniótico e raramente algumas neoplasias ovarianas. Entretanto, as quantidades produzidas nesses tecidos não conseguem alterar de for-

ma significativa a concentração plasmática do PSA. Não é correto o conceito de que células tumorais produzam mais PSA. A fisiopatologia do aumento da concentração plasmática do PSA baseia-se na ocorrência de lise celular, possibilitando sua liberação à corrente sanguínea.

PSA é um marcador órgão-específico e não doença específica. Três das afecções prostáticas mais comuns podem elevá-lo, a saber: prostatite, hiperplasia prostática benigna e câncer de próstata. Tratamento com antibióticos pode diminuir em aproximadamente 30% o nível do PSA elevado secundário à prostatite.

Outros fatores que conhecidamente podem elevar os níveis plasmáticos do PSA são traumas prostático e uretral e infecção. Algumas situações, além das neoplasias malignas, podem provocar ruptura celular e consequentemente ocasionar seu aumento sérico. Alguns procedimentos de nossa prática diária, listados na Tabela 1, também podem ocasionar aumento do PSA.

Tabela 1 – Lista de procedimentos comuns e sua relação com os níveis séricos do PSA		
Procedimento	Aumento do PSA	Tempo médio até que o PSA retorne aos valores iniciais
Atividade sexual Cateterismo vesical Cistoscopia Exercícios Variação diurna Toque retal	Não	
Hemodiálise	Só altera o PSA livre	
Biópsia prostática		6 semanas
Ejaculação		48 horas
Massagem prostática		36 horas
Ressecção prostática		6 semanas
Retenção urinária	Sim	queda de 50% em 48 horas
Prostatite		1 a 3 meses na prostatite aguda
Ultrassonografia (US) transretal		48 horas

Etnia, idade e índice de massa corpórea (IMC) também podem influenciar o nível sérico do PSA. De modo geral, homens negros sem CP têm níveis mais elevados do PSA que os brancos, provavelmente refletindo maior expressão por parte do tecido prostático benigno, assim como pacientes obesos têm níveis plasmáticos menores, o que é explicado pela influência estrogênica que pode até mascarar câncer clinicamente significativo na sua fase inicial.

PSA NA DETECÇÃO DE CÂNCER DE PRÓSTATA

Utilização do PSA como triagem para detecção da neoplasia maligna de próstata foi responsável pela mudança do perfil desta doença. Atualmente, nos Estados Unidos, a maioria dos pacientes que recebe esse diagnóstico tem doença localizada.

O valor de corte do PSA acima do qual deveríamos indicar biópsia ainda é causa de debate. Baseados nos valores do PSA, nossos maiores desafios são diagnosticar a doença nos pacientes portadores e separar os tumores clinicamente significativos daqueles com baixa agressividade biológica.

A Tabela 2 revela o risco de tumor prostático em indivíduos com valores do PSA $\leq 4,0$ ng/ml.

Tabela 2 – Risco de câncer de próstata em pacientes com PSA $\leq 4,0$ ng/ml	
Nível do PSA (ng/ml)	Risco de CP de próstata
0 a 0,5	6,6%
0,6 a 1	10,1%
1,1 a 2	17%
2,1 a 3	23,9%
3,1 a 4	26,9%

Pacientes com PSA entre 4 a 10 ng/ml ou >10 ng/ml têm, respectivamente, 30% e 62% de probabilidade de terem câncer de próstata. A Tabela 2 mostra que, mesmo com PSA $<0,5$ ng/ml, existe 6,6% de chance de haver CP. Assim, não há nível do PSA abaixo do qual o homem esteja 100% seguro de que não tem câncer de próstata.

Com o objetivo de melhorar a sensibilidade (porcentagem de homens com a doença nos quais há alteração do PSA) e a especificidade (porcentagem de homens sem a doença nos quais o PSA permanece inalterado) da dosagem sérica do PSA para diagnóstico de câncer prostático,

foram introduzidos novos parâmetros utilizando-se isoformas do PSA, nível sérico dele, volume prostático, ajuste pela idade e cinética de elevação.

Velocidade do PSA

O conceito de variação dos valores séricos do PSA durante determinado intervalo de tempo é definido como velocidade do PSA. De modo geral, homens sem CP têm velocidade $<0,10$ ng/ml/ano. Carter et al. mostraram que variação maior que 0,75 ng/ml/ano relaciona-se com a presença de CP. Nesse estudo, 72% dos indivíduos portadores de neoplasia prostática tiveram velocidade do PSA maior que 0,75 ng/ml/ano, contra apenas 5% dos indivíduos sem neoplasia. Esse achado foi relevante quando os valores do PSA inicial estavam entre 4,0 a 10 ng/ml. Entretanto, quando o PSA está entre 2,5 a 4,0 ng/ml, Catalona et al. demonstraram que sua velocidade não deve exceder 0,4 ng/ml/ano. Estudo realizado por D'Amico et al. mostrou que pacientes cujos níveis do PSA tiveram aumento superior a 2 ng/ml no último ano antes da prostatectomia radical ou da radioterapia apresentaram menor sobrevida câncer-específica e global após sete anos de seguimento.

Densidade do PSA

Na tentativa de aumentar a sensibilidade e a especificidade do PSA para detecção de câncer prostático, Benson et al. introduziram o conceito de densidade do PSA (relação entre o valor sérico do PSA e o volume prostático avaliado por US). Pacientes com valores do PSA entre 4,0 a 10,0 ng/ml, nos quais a densidade do PSA era maior que 0,15, tiveram chance maior de desenvolver neoplasia prostática. Entretanto, tal fato não foi confirmado por outros autores, que argumentaram ser difícil o cálculo preciso do volume prostático com US e que próstatas do mesmo tamanho têm diferentes volumes de componente epitelial, responsável pela produção do PSA.

O conceito de densidade do PSA referente à zona de transição prostática, baseia-se no fato de a maior parte do PSA produzido pelos pacientes portadores de hiperplasia benigna de próstata resultar do aumento da zona de transição. Esse método tem mais sensibilidade quando comparado com o descrito acima, mas ainda não é universalmente aceito por causa da dificuldade de mensurar o volume da zona de transição com US.

Ajuste do PSA pela idade

Volume prostático aumenta com a idade, portanto, os valores do PSA tendem a aumentar paralelamente. O objetivo de separarmos os valores de corte do PSA pela idade para indicarmos biópsia visa aumentar a sensibilidade do teste (Tabela 3). Entretanto, alguns estudos revelaram que os valores ajustados não aumentam o valor preditivo do PSA total, principalmente na população com mais de 60 anos de idade. A crítica mais comum a esse método é o risco de não diagnosticarmos tumores agressivos em pacientes idosos, assim como diagnosticarmos tumores com baixa agressividade biológica em jovens.

Tabela 3 – Valores normais do PSA de acordo com a idade

Idade (anos)	Valor médio PSA	Valor máximo PSA
40 a 50	0,7	2,5
50 a 60	1,0	3,5
60 a 70	1,4	4,5
70 a 80	2,0	6,5

Isoformas do PSA

PSA que entra na corrente sanguínea pode se ligar a proteínas plasmáticas ou permanecer em sua forma livre. PSA livre não tem propriedades proteolíticas, possivelmente é inativado no epitélio prostático antes de cair na corrente sanguínea e representa aproximadamente 5 a 40% do total do PSA detectável.

Células prostáticas malignas não produzem mais PSA que as células benignas. Todavia, o PSA produzido por células malignas não é inativado antes de entrar na corrente sanguínea, logo, pode se ligar a proteínas plasmáticas e ser mensurado. Essa é a explicação para o fato de portadores de neoplasia prostática apresentarem frações menores do PSA livre.

A porcentagem do PSA livre é o fator mais utilizado para selecionar pacientes que serão submetidos a biópsia prostática quando o valor do PSA total está entre 4,0 a 10,0 ng/ml. Em 1998, Catalona et al. utilizaram a relação PSA total/PSA livre e mostraram que, selecionando o valor de corte em 25%, 95% dos tumores foram diagnosticados e 20% de biópsias desnecessárias foram evitadas. A Tabela 4 mostra a probabilidade de aparecimento de tumor prostático de acordo com a fração do PSA livre.

Tabela 4 – Probabilidade de existência de câncer de próstata de acordo com a relação entre PSA livre (PSAL) e total (PSAT)

PSAL/PSAT	Probabilidade de CP
25%	8%
20%	16%
15%	28%
10%	56%

PSA E ESTADIAMENTO

Dosagem do PSA total não pode ser usada isoladamente como fator preditivo da extensão tumoral na glândula prostática ou da presença de metástases, mas fornece informações importantes que podem ser usadas no momento da decisão da terapêutica a ser empregada.

Aproximadamente 80% dos tumores prostáticos estão confinados à glândula quando os valores do PSA são inferiores a 4,0 ng/ml. Quando o PSA está entre 4,0 a 10,0 ng/ml, 66% dos pacientes apresentam tumores confinados, mas quando ele está acima de 10,0 ng/ml, a chance de tumores sem extravasamento extraprostático é de aproximadamente 35%.

Metástases ganglionares ocorre em cerca de 20% dos pacientes com PSA >20 ng/ml e em 75% dos pacientes com PSA >50 ng/ml.

Quanto mais alto o valor do PSA, maior a chance de doença localmente avançada ou disseminada. Esse fato tem grande impacto na decisão terapêutica e no prognóstico da doença.

A realização de rotina da cintilografia óssea (corpo total) não é necessária para estadiamento clínico de pacientes assintomáticos com PSA <20,0 ng/ml.

Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) deve ser considerada no estadiamento do paciente com CP de alto risco, principalmente quando o PSA estiver >20,0 ng/ml, uma vez que em níveis menores (<20 ng/ml) tais exames raramente são positivos na busca de acometimento ganglionar.

PSA E SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

Determinações periódicas do PSA devem ser realizadas para diagnóstico da recidiva do CP após tratamento definitivo. Detecção precoce da recidiva bioquímica requer tratamento complementar, embora

a estratégia ideal para essa terapia adjuvante, incluindo tempo de início, permaneça incerta e seja objeto de estudos clínicos.

Existem diferentes definições de recidiva bioquímica de acordo com o tratamento empregado (cirurgia ou radioterapia), o que dificulta a comparação da sobrevida livre de doença por determinado período de tempo.

Cirurgia

Após prostatectomia radical espera-se, em média, três meses para que o PSA atinja níveis indetectáveis ou bem baixos (<0,04 ng/ml). Recidiva bioquímica pós-cirúrgica é definida atualmente quando o valor do PSA, após atingir níveis indetectáveis, volta a aumentar e ultrapassa 0,20 ng/ml. Essa é a única situação na qual a dosagem do PSA total é 100% sensível e específica.

Recidiva bioquímica precoce (<6 meses) sugere doença avançada (metastática), enquanto aumento tardio do PSA (>1 ano) sugere recidiva local. Quando o PSA não atinge níveis indetectáveis após cirurgia, devemos interpretar como presença de tecido prostático residual local ou metastático. Muitas vezes, não se consegue identificar, com métodos de imagem, a presença desse tecido residual local e também de micrometástases.

Radioterapia

Após tratamento radioterápico, inicialmente há aumento no valor do PSA em virtude da lise celular com sua liberação na corrente sanguínea. Em seguida, seus níveis plasmáticos diminuem paulatinamente, diferentemente do que acontece após tratamento cirúrgico.

O último consenso da *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), em 2009, também utilizou o PSA para definir recorrência pós-radioterapia, definida como PSA nadir (nível sérico mais baixo do PSA) pós-tratamento acrescido de 2,0 ng/ml.

Não existe consenso quanto ao valor mínimo que o PSA deve atingir após tratamento com radioterapia externa, entretanto, após braquiterapia, preconiza-se que o valor do PSA não deva exceder a 0,7 ng/ml, cinco anos depois do tratamento.

Hormonioterapia

PSA é um bom marcador para seguir pacientes portadores de neoplasia prostática metastática em hormonioterapia. A resposta ao tratamento pode ser avaliada utilizando o valor do PSA nadir em sete meses após início do tratamento.

Pacientes com PSA nadir <0,2 ng/ml têm melhor prognóstico (sobrevida média superior a seis anos); pacientes com PSA nadir >4,0 ng/ml têm prognóstico reservado (sobrevida média de um ano); e pacientes com PSA entre 0,2 a 4,0 ng/ml têm prognóstico intermediário (sobrevida média de 44 meses).

Quimioterapia

Pacientes com declínio de 50% do valor do PSA inicial à quimioterapia, mantido ao menos por oito semanas, têm maior sobrevida quando comparados a pacientes nos quais a queda no nível do PSA não é expressiva.

TEMPO DE DUPLICAÇÃO DO PSA

Após tratamento definitivo (cirurgia ou radioterapia), alguns pacientes poderão apresentar recidiva bioquímica do PSA. Avaliação do risco de complicações e de morte por recidiva da doença pode ser mais realizada pelo tempo de duplicação do PSA após recidiva.

Pacientes com tempo de duplicação do PSA inferior a três meses têm maior risco de morte pela recorrência da doença, enquanto pacientes que apresentam recidiva bioquímica e tempo de duplicação do PSA superiores a 12 meses têm melhores prognósticos.

LEITURA RECOMENDADA

1. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1992;2327:1185-91.
2. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng/ml. *N Engl J Med.* 2004;350:2239-46.
3. Berger AP, Deibl M, Steiner H, Bektic J, Pelzer A, Spranger R, et al. Longitudinal PSA changes in men with and without prostate cancer: assessment of prostate cancer risk. *Prostate.* 2005;64(3):240-5.
4. Eggener SE, Roehl KA, Catalona WJ. Predictors of subsequent prostate cancer in men with prostate specific antigen of 2,6 to 4,0 ng/ml and initially negative biopsy. *J Urol.* 2005;174(2):500-4.

UROLOGIA FUNDAMENTAL

5. D'Amico AA, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy JAMA. 2005;294(4):440-7.
6. Benson MC, Whang IS, Pantuk A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and cancer. J Urol. 1992;147(3 Pt 2):815-6.
7. Scardino P. Update: NCCN prostate cancer clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2005;3(Suppl 1):S29-33.
8. Nielsen ME, Makarov DV, Humphreys E, Mangold L, Partin AW, Walsh PC. Is it possible to compare PSA recurrence-free survival after surgery and radiotherapy using revised ASTRO criterion - "nadir + 2"? Urology. 2008;72(2):389-93.
9. Eastham JA, Scardino PT. Radical prostatectomy. In: Walsh PC, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p.3080-106.
10. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol. 2006;24(24):3984-90.