

## ÍNDICE

Resumo .....	3
Abstract .....	5
Lista de abreviaturas .....	7
<b>1. Introdução .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Objectivos .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Material e Métodos .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Epidemiologia .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Fisiopatologia do PSA .....</b>	<b>16</b>
<b>6. PSA é um marcador válido na detecção precoce do cancro da próstata.....</b>	<b>20</b>
6.1 Doseamento isolado do PSA sérico.....	23
6.2 Derivados do PSA .....	32
6.2.1 Velocidade do PSA .....	33
6.2.2 Tempo de duplicação do PSA.....	38
6.2.3 PSA conjugado e livre .....	41
6.2.4 Densidade do PSA.....	47
6.3 Quando recomendar biópsia prostática?.....	49
<b>7. PSA é um marcador de agressividade do cancro da próstata válido e uma ferramenta imprescindível na monitorização da recidiva tumoral .....</b>	<b>51</b>
7.1 Cancro da próstata localizado .....	52
7.1.1 Valor prognóstico de um doseamento pré-tratamento de PSA.....	52
7.1.2 Valor prognóstico da DPSA, VPSA e TDPSA pré-tratamento .....	54
7.1.3 Valor prognóstico do TDPSA e da VPSA depois de recidiva do PSA .....	58
7.1.4 Acompanhamento na Terapêutica Conservadora.....	60

7.1.5. Acompanhamento depois do tratamento com intenção curativa.....	63
7.2 Cancro da próstata avançado.....	69
7.2.1 Valor prognóstico da resposta do PSA ao tratamento no cancro da próstata metastizado hormono-sensível.....	69
7.2.2 Valor prognóstico da resposta do PSA ao tratamento no cancro da próstata metastizado hormono-refractário .....	70
7.2.3. Valor prognóstico da resposta do <i>flare</i> do PSA depois do início da quimioterapia.	71
7.2.4 Valor prognóstico do TDPSA no cancro da próstata avançado.....	72
7.2.5 Acompanhamento na terapêutica de supressão androgénica .....	73
<b>8. Perspectivas Futuras .....</b>	<b>75</b>
<b>9. Discussão .....</b>	<b>76</b>
<b>10. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>78</b>

## **RESUMO**

### **Introdução**

O cancro da próstata constitui o tumor maligno sólido mais comum no homem e representa a segunda causa de morte nos países ocidentais. O sucesso na abordagem deste carcinoma implica uma detecção precoce, uma avaliação do risco e um tratamento adequado. O PSA é, actualmente, o marcador mais utilizado na sua detecção, correlacionando-se directamente com a sua agressividade. Para além disso, é essencial na monitorização da recorrência da doença.

### **Objectivos**

O presente trabalho de revisão bibliográfica tem como objectivo descrever o comportamento do PSA sérico em doentes com neoplasia da próstata, apreciando a sua utilidade e limitações na detecção, na caracterização do prognóstico e na monitorização desta doença.

### **Material e Métodos**

Na elaboração deste artigo procedeu-se à pesquisa de artigos científicos originais e de revisão, entre 1989 e 2011, na *Pubmed/Medline* e em revistas científicas, em língua inglesa. Para além disso, consultaram-se *websites* especializados na temática.

### **Desenvolvimento**

O PSA é uma glicoproteína produzida quase exclusivamente pelas células epiteliais da próstata. Embora possa ser útil no diagnóstico, no estadiamento do cancro da próstata, na avaliação da resposta às terapêuticas instituídas e nas recidivas, não é um marcador tumoral mas sim um marcador de órgão. Varia consoante a idade do doente, a sua raça, peso e medicação e pode estar aumentado noutras patologias prostáticas como a hipertrofia benigna da próstata e as prostatites.

No carcinoma da próstata os valores séricos de PSA são variáveis, sendo difícil identificar um cut-off válido com indicação para biópsia, que equilibre a sensibilidade e especificidade. Para valores de PSA entre 2.5-4.0 ng/ml, há uma probabilidade de cancro da próstata de 12-23%; entre 4.1-10.0 ng/ml, 35-45%; e para valores superiores a 10.0 ng/ml, a probabilidade é superior a 50%. O seu papel como marcador de diagnóstico é, no entanto, controverso pelas suas várias limitações, que inclui a sua baixa especificidade e baixa sensibilidade. Para ultrapassar estas limitações, podem utilizar-se várias estratégias: medir as diferentes isoformas do PSA (PSA livre, PSA conjugado, proPSA e PSA-B), o volume prostático (densidade do PSA) e a taxa de variação dos níveis de PSA ao longo do tempo (velocidade do PSA e tempo de duplicação do PSA).

Evidências epidemiológicas sugerem que a utilização do PSA no diagnóstico precoce reduz a incidência de doença metastática e melhora as taxas de sobrevida do cancro da próstata. Deve-se, por isso, recomendar a determinação do PSA, juntamente com o toque rectal, a homens entre os 40 e 75 anos, desde que previamente informados sobre os riscos e benefícios.

### **Conclusão**

O PSA é o marcador mais utilizado na detecção do cancro da próstata, correlaciona-se directamente com a agressividade do mesmo e com a evolução após o tratamento. É útil na monitorização pós-tratamento da recorrência da doença.

### **Palavras-chave**

Doseamento do *prostate specific antigen*, diagnóstico precoce com *prostate specific antigen*, detecção do cancro da próstata, agressividade do cancro da próstata e monitorização do cancro da próstata.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Prostate cancer is the most common solid malignancy in men and is the second leading cause of death in Western countries. The cancer approach success involves early detection, risk assessment and appropriate treatment. The PSA is currently the most widely used marker in its detection and it correlates directly with its aggressiveness. Furthermore, it is essential to monitor the disease recurrence.

### **Objectives**

This review aims to describe the behavior of PSA in patients with prostate cancer. It will assess its usefulness and limitations on the detection, characterization and monitoring the prognosis of this disease.

### **Materials and Methods**

The preferred methodology was based on the research in Pubmed/Medline and scientific journals of original scientific articles and review articles between 1989 and 2011. In addition, specialized websites have been consulted on the issue.

### **Development**

PSA is a glycoprotein produced almost exclusively by prostatic epithelial cells. Although it may be useful in diagnosing, in staging the prostate cancer and in assessing the response to therapeutic regimens and recurrence, it is not a tumor marker but an organ marker. It changes according to patient's age, race, weight and medication. It may be increased in other prostatic pathologies such as benign prostatic hypertrophy and prostatitis.

In prostate cancer, PSA values are variable, making it difficult to identify a valid cut-off that balances sensitivity and specificity, which could be an indication for biopsy. The probability of prostate cancer with PSA values between 2.5 and 4.0 ng/ml is 12-23%, from 4.1 to 10.0 ng/ml is 35-45%, and for PSA above 10.0 ng/ml, the probability is greater than 50%. However, its role as a diagnostic marker is controversial for its several limitations, which includes the low specificity and low sensitivity. To overcome these limitations, there are several strategies such as measuring the different PSA isoforms (free PSA, complexed PSA, proPSA and PSA-B), prostate volume (PSA density) and the rate of PSA variation over time (PSA velocity and PSA doubling time).

Epidemiologic evidence suggests that the use of PSA in the early diagnosis reduces the incidence of metastatic disease and improves survival rates of prostate cancer. It should therefore be recommended the PSA determination, along with the digital rectal examination, in men between 40 and 75 years old, since previously informed about the risks and benefits.

### **Conclusion**

PSA is the most widely used marker for the detection of prostate cancer, correlates directly with its aggressiveness and with the treatment outcome. It is useful in monitoring disease recurrence after the treatment.

### **Keywords**

*Measurement of prostate specific antigen, prostate specific antigen screening, prostate cancer screening, prostate cancer aggressiveness and management of prostate cancer.*

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

CaP - cancro da próstata

USA - Estados Unidos da América

PAP - fosfatase ácida prostática

PSA - *prostate-specific antigen*

FDA - Food and Drug Administration

HBP - hipertrofia benigna da próstata

TR - toque rectal

SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

proPSA - pró-enzima do PSA

ACT -  $\alpha$ -1-antiquimotripsina

$\alpha$ MG -  $\alpha$ -2-macroglobulina

hK2 - calicreína glandular humana 2

PSA1 - PSA livre

PSAc - PSA conjugado

DPSA - densidade do PSA

VPSA - velocidade do PSA

TDPSA - tempo de duplicação do PSA

AUA - *American Urological Association*

ACS - *American Center Society*

EAU – *European Association of Urology*

EPT - ecografia prostática transrectal

PCPT - *Prostate Cancer Prevention Trial*

PR - prostatectomia radical

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

PLCO - *Prostate, Lung, Colon and Ovary Cancer Screening Trial*

AINEs - anti-inflamatórios não esteróides

LDL-C - colesterol-LDL

IMC - índice de massa corporal

NIP - neoplasia intraepitelial de alto grau prostática

PSAt - PSA total

%PSA<sub>l</sub> - percentagem de PSA livre

%PSA<sub>c</sub> - percentagem de PSA conjugado

PSA-i - PSA intacto e inactivo

PSA-B - PSA associado a HBP

%proPSA - percentagem de proPSA

RT - radioterapia

MSKCC - *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*



TSA - Terapêutica de supressão androgénica

WW - *watchful waiting*

AS - *active surveillance*

HIFU - *high intensity focused ultrasound*

TAC - tomografia axial computadorizada

RMN - ressonância magnética nuclear

ASTRO - *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology*

## 1. INTRODUÇÃO

O cancro da próstata (CaP) constitui o tumor maligno sólido mais comum no homem e representa a segunda causa de morte nos países ocidentais (Estados Unidos da América (USA) e Europa Ocidental).<sup>1</sup>

O sucesso da remissão do CaP implica uma detecção precoce, uma avaliação do risco e um tratamento adequado. Com esse intuito, ao longo dos anos, tem-se procurado um marcador tumoral que fosse facilmente medido e fidedigno e que pudesse ser usado em larga escala.<sup>2</sup>

Em 1966, uma proteína específica da próstata denominada “ $\gamma$ -seminoprotein” foi identificada no fluido seminal por Hara *et al.*, no Japão.<sup>3</sup> Em 1970, Ablin *et al.* encontraram um antigénio específico do tecido prostático normal e patológico.<sup>4</sup> Em 1979, Wang *et al.* isolaram um antigénio localizado exclusivamente no tecido prostático (mais tarde nomeado de *prostate-specific antigen*), quer este fosse normal, hiperplásico ou maligno, que era imunologicamente e quimicamente diferente da fosfatase ácida prostática (PAP) usada, na altura, no diagnóstico do CaP. Wang *et al.* desenvolveram um imunoensaio que quantificava o *prostate-specific antigen* (PSA) no sangue e no tecido prostático e identificou formas diferentes do mesmo: no sangue era aproximadamente 100kd e no tecido 33kd. Os dados recolhidos demonstraram eficiência na monitorização de doentes com antecedentes de CaP.<sup>5</sup> Posteriormente, foi demonstrado que o PSA purificado do tecido prostático era idêntico ao “ $\gamma$ -seminoprotein” do fluido seminal e que também podia ser doseado no soro.<sup>3</sup> Em 1986, a USA Food and Drug Administration (FDA) aprovou o PSA como marcador da recorrência de CaP, na sequência do estudo de Ercole *et al.*<sup>2,6</sup> Esta descoberta foi suportada por Stamey *et al.*, em 1987, ao demonstrarem que o nível de PSA no soro dos doentes se correlacionava com o estágio do CaP, e que era um melhor marcador tumoral que o PAP. Reportaram também que o PSA

difundia para o soro 10 vezes mais se o tecido prostático fosse maligno e, além disso, aumentava também com a idade, prostatite, hipertrofia benigna da próstata (HBP) e CaP.<sup>7</sup>

Em 1991, Catalona *et al.* relataram, pela primeira vez, um estudo de detecção do CaP com o PSA como teste de primeira-linha.<sup>8</sup> Provaram, posteriormente, num estudo multi-institucional, que a detecção de CaP, baseado no PSA e no toque rectal (TR),<sup>9</sup> era possível, o que levou a FDA a aprovar, em 1994, o PSA como ferramenta na detecção de CaP em homens com mais de 50 anos de idade.

## **2. OBJECTIVOS**

Este artigo de revisão bibliográfica tem como objectivo relacionar e descrever o comportamento do PSA sérico em doentes com cancro da próstata.

Relativamente ao seu papel no diagnóstico pretende-se abordar a sua utilidade e limitações na detecção precoce da doença. Para além disso, expor-se-ão conceitos emergentes da utilização do PSA no diagnóstico precoce de carcinoma da próstata, que possam refinar a sua interpretação.

No âmbito do prognóstico, sustentar-se-á a correlação directa com a agressividade da neoplasia da próstata e a evolução após o tratamento.

Na monitorização pós-tratamento da recorrência da doença, demonstrar-se-á a sua utilidade na identificação precoce de doentes que necessitam de terapêuticas adjuvantes.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

O método utilizado para a elaboração deste artigo consistiu numa extensa revisão de artigos científicos originais e de revisão de 1989 a 2011 na *Pubmed/Medline* usando os seguintes termos: *measurement of prostate specific antigen, prostate specific antigen screening, prostate cancer screening, prostate cancer aggressiveness e management of prostate cancer*. Consultou-se revistas científicas como *British Journal of Urology International, The New England Journal of Medicine, Journal of the National Cancer Institute, Journal of the American Medical Association, Journal of Clinical Oncology, The Journal of Urology, Journal of the National Cancer Institute, The Oncologist*, entre outras. Para além disso, pesquisou-se em *websites* especializados na área e relevantes para a temática, como da Direcção geral de saúde, *Surveillance, Epidemiology, and End Results, American Cancer Society, American Urological Association, European Association of Urology e National Comprehensive Cancer Network*.

#### 4. EPIDEMIOLOGIA

Segundo a *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), entre 2004 e 2008, a idade média de diagnóstico de CaP foi 67 anos. A taxa de incidência ajustada à idade foi 156.0 por 100 000 homens por ano e a taxa de mortalidade ajustada à idade foi 24.4 por 100 000 homens por ano, nos USA. A idade média da taxa de mortalidade foi 80 anos. Entre os diferentes grupos étnicos nos USA, os afro-americanos têm a maior incidência, seguidos dos americanos caucasóides, hispânicos e asiáticos.<sup>10</sup> Na Europa, a taxa de mortalidade padronizada à idade foi 23.2 em 100 000 homens, em 2006.<sup>1</sup> Os dados portugueses apontam para 4 000 novos casos por ano e para uma mortalidade de 33.0 por 100 000 habitantes, com um número de mortes por CaP de cerca 1 800 por ano. Traduz-se, portanto, numa taxa de 10% de mortes por carcinoma e de 3.5% do total de mortes.<sup>11</sup>

Os dados da SEER revelam que a proporção de doentes em cada estágio, no período entre 2001 e 2007, foi 81% para doença localizada, 12% para doença com metástases ganglionares, 4% para doença com metástases à distância (16% no período entre 1985-1989) e 3% para estágio não classificável. A sobrevida global relativa a 5 anos foi 99.4% (99.7% em caucasóides e 96.2% em negróides). Em particular, a sobrevida aos 5 anos na doença localizada e com metástases ganglionares foi 100%; na doença metastática 28.7%; e na não classificável 69.9%.<sup>10</sup>

Com base nos dados de 2006 a 2008 da SEER, 16.48% dos homens nascidos hoje vão ter CaP durante a sua vida<sup>10</sup> e o risco de morrer por CaP metastizado é de 1 em cada 30.<sup>12</sup>

A introdução do teste do PSA alterou a apresentação do CaP a nível mundial. Houve um aumento dramático da taxa de incidência de CaP que atingiu um pico no início de 1990 e que declinou nitidamente depois disso. A sobrevida global aos 5 anos aumentou de 75%, em 1983-1985, para > 99%, de 2001-2007 e a taxa de mortalidade decresceu 32,5%.<sup>13</sup> A idade de

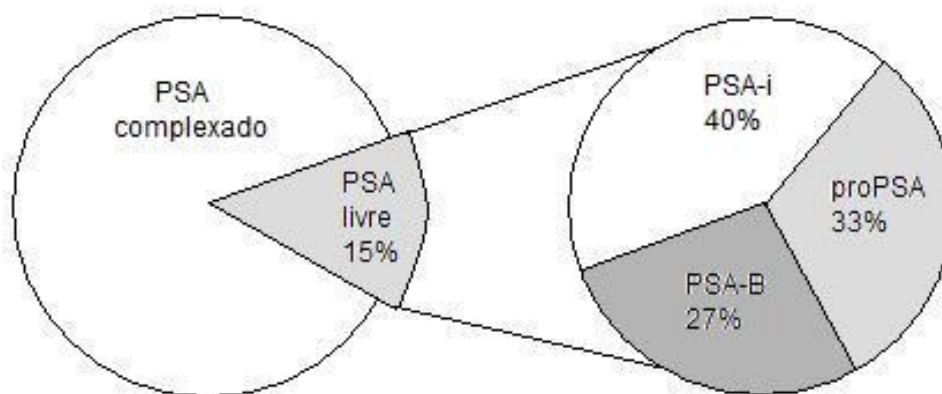
aparecimento diminuiu e a doença de baixo grau, com tumor localizado, tornou-se mais frequente.<sup>14</sup> Catalona *et al.*, em 1993, relataram pela primeira vez uma diminuição da incidência de CaP avançado no grupo com PSA, pois 70% tinham CaP localizado, em contraste com 51% no grupo controlo (TR).<sup>15</sup> Em 2004, Roehl *et al.* verificaram que a detecção de CaP se tornou mais precoce após introdução do PSA, com 60% no estágio T1c.<sup>16</sup>

## 5. FISIOPATOLOGIA DO PSA

O PSA é uma glicoproteína serino-protease do tipo das calicreínas,<sup>17</sup> produzido pelas células epiteliais do tecido prostático, normal ou neoplásico, e pelas glândulas periuretrais.<sup>18</sup> É consistentemente expresso em quase todos os CaP.<sup>19</sup>

Em condições normais, o PSA é produzido como uma pró-enzima (proPSA) pelas células secretoras da glândula prostática (acini) e é transportado para o lúmen. Aí é removido um pró-peptídeo e forma-se o PSA activo. Este último, encontra-se na corrente sanguínea na forma livre (PSA livre), quando inactivado por proteólise, ou na forma conjugada (PSA conjugado), a forma activa, ao ligar-se a inibidores de protease, como a  $\alpha$ -1-antiquimotripsina (ACT) ou a  $\alpha$ -2-macroglobulina ( $\alpha$ MG). Tipicamente, 70 a 90% do PSA sérico encontra-se na forma conjugada e a restante porção na forma livre.<sup>18,19</sup>

**Ilustração 1** Exemplo de proporção das isoformas do PSA sérico (PSA 4.0-10.0 ng/ml) no CaP<sup>18</sup>

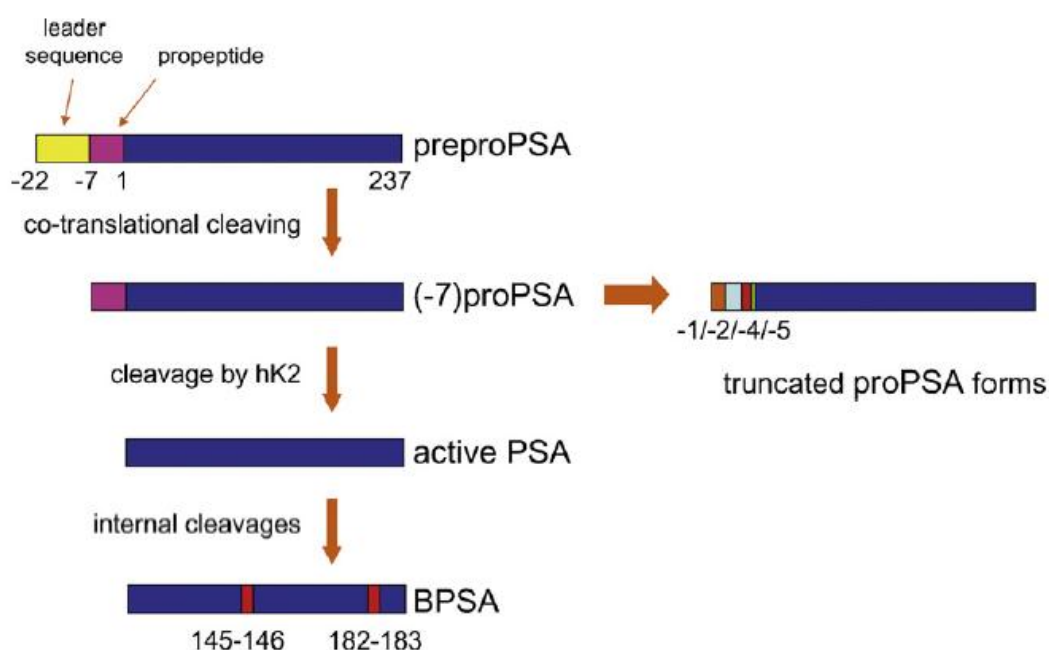


O PSA é, inicialmente, produzido como uma pré-proteína, contendo 261 aminoácidos. Com a remoção da sequência 17-aminoácido forma-se o proPSA, uma proteína precursora inactiva com 244 aminoácidos. Depois da clivagem pela calicreína glandular humana 2 (hK2), o



proPSA converte-se no PSA activo e maduro, constituído por 237 aminoácidos. Originalmente, o proPSA foi definido como a única forma precursora do PSA. Mais tarde, relatou-se a presença de outras formas truncadas do proPSA, como o -1proPSA, o -2proPSA, o -4proPSA e o -5proPSA, que contém 1, 2, 4 ou 5 aminoácidos, respectivamente, no peptídeo guia.<sup>20</sup>

### Ilustração 2 Modelo de produção do PSA<sup>20</sup>

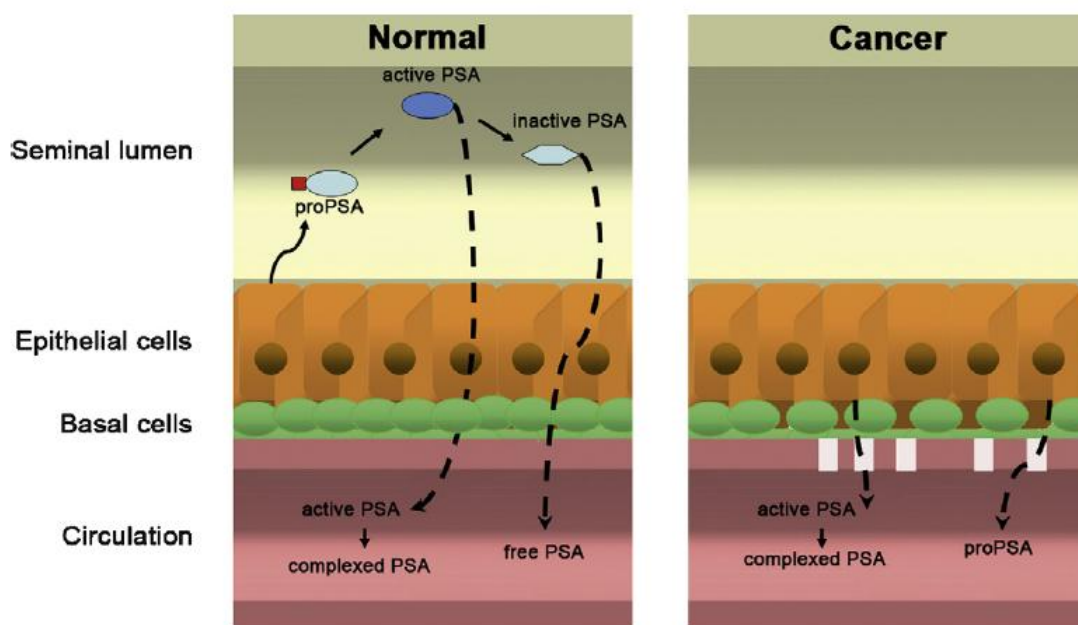


O CaP produz menor quantidade de PSA por célula que o tecido normal e carece de células basais, pelo que apresenta uma disfunção da membrana basal e da arquitectura normal do lúmen. Este facto permite que haja acesso directo à corrente sanguínea do proPSA e das suas diversas formas encurtadas.<sup>19</sup>

Nos homens com uma próstata saudável (sem cancro ou inflamação/infeção), o PSA livre (PSA<sub>I</sub>) reflecte a proteína madura que foi inactivada por clivagem proteolítica interna. Esta fracção clivada é relativamente menor no CaP. Por isso, a proporção de PSA livre é menor no

sangue de homens com CaP (e, reciprocamente, a quantidade de PSA conjugado (PSAc) é maior), comparando com os níveis séricos de PSA de um homem saudável ou com HBP. Este achado tem sido explorado na utilização da razão de PSAi e PSAc como meio de distinguir entre as causas de PSA elevado.<sup>19</sup>

### Ilustração 3 Modelo da síntese do PSA<sup>20</sup>



O PSA é um marcador de órgão e não um marcador tumoral, sendo actualmente utilizado na detecção do cancro da próstata. Correlaciona-se directamente com a agressividade do cancro da próstata e com a evolução após o tratamento, permitindo detectar recidiva.<sup>13</sup> O seu papel como marcador de diagnóstico é, no entanto, controverso pelas suas várias limitações, que incluem a sua baixa especificidade (está também aumentado na HBP e nas prostatites) e baixa sensibilidade. Para além disso, os níveis de PSA variam consoante a idade do doente, a raça, o peso e a medicação; e distingue, de forma insuficiente, cancros indolentes dos agressivos. Como tal, o seu uso pode levar à detecção exagerada de cancros que não constituem ameaça à saúde e/ou vida do doente.<sup>2</sup>

Para ultrapassar estas limitações, podem utilizar-se várias estratégias (Tabela 1): medir as diferentes isoformas do PSA (PSAI, PSAC, proPSA e PSA-B), o volume prostático (densidade do PSA (DPSA)) e a taxa de variação dos níveis de PSA ao longo do tempo (velocidade do PSA (VPSA) e tempo de duplicação do PSA (TDPSA)).<sup>13</sup>

**Tabela 1** Definições e referências para variações de medição do PSA<sup>13</sup>

<b>PSA Total</b>	O doseamento de PSA mais comum. Aprovado pela FDA em 1994, sendo usado o patamar de 4.0 ng/ml como limite superior do normal. Proporciona uma avaliação do risco contínuo para CaP e é útil na monitorização da recorrência.
<b>PSA Livre</b>	Maior proporção nas formas benignas.
<b>PSA Conjugado</b>	A fracção de PSA que está ligado a outras moléculas. Maior proporção na malignidade.
<b>Densidade do PSA</b>	O nível de PSA dividido pelo volume da próstata, estimado pela ecografia prostática transrectal.
<b>Velocidade do PSA</b>	Medição longitudinal das alterações dos valores do PSA durante um intervalo de tempo específico. Tem sido usado para prever a presença e agressividade do CaP previamente à terapia definitiva.
<b>Tempo de duplicação do PSA</b>	Medição da quantidade de tempo necessária para que o valor de PSA duplique. Dependente da medição inicial. É útil, principalmente, na identificação de recidiva depois de terapia, pelo que é indicativo de doença metastática e mortalidade específica do cancro.

## 6. PSA É UM MARCADOR VÁLIDO NA DETECÇÃO PRECOCE DO CANCRO DA PRÓSTATA

O principal objectivo do rastreio é identificar a doença num estágio inicial na população assintomática. Primeiro que tudo, tem que haver um marcador válido que detecte o CaP e depois, para o rastreio ser bem-sucedido, tem que se reduzir a proporção de doentes com doença avançada ao diagnóstico. É importante, também, evidenciar que o diagnóstico precoce melhore o prognóstico. Deve ser barato, fácil de usar, rápido, indolor, ter alta sensibilidade (mais importante que a especificidade) e deve ser custo-efectivo.<sup>21</sup>

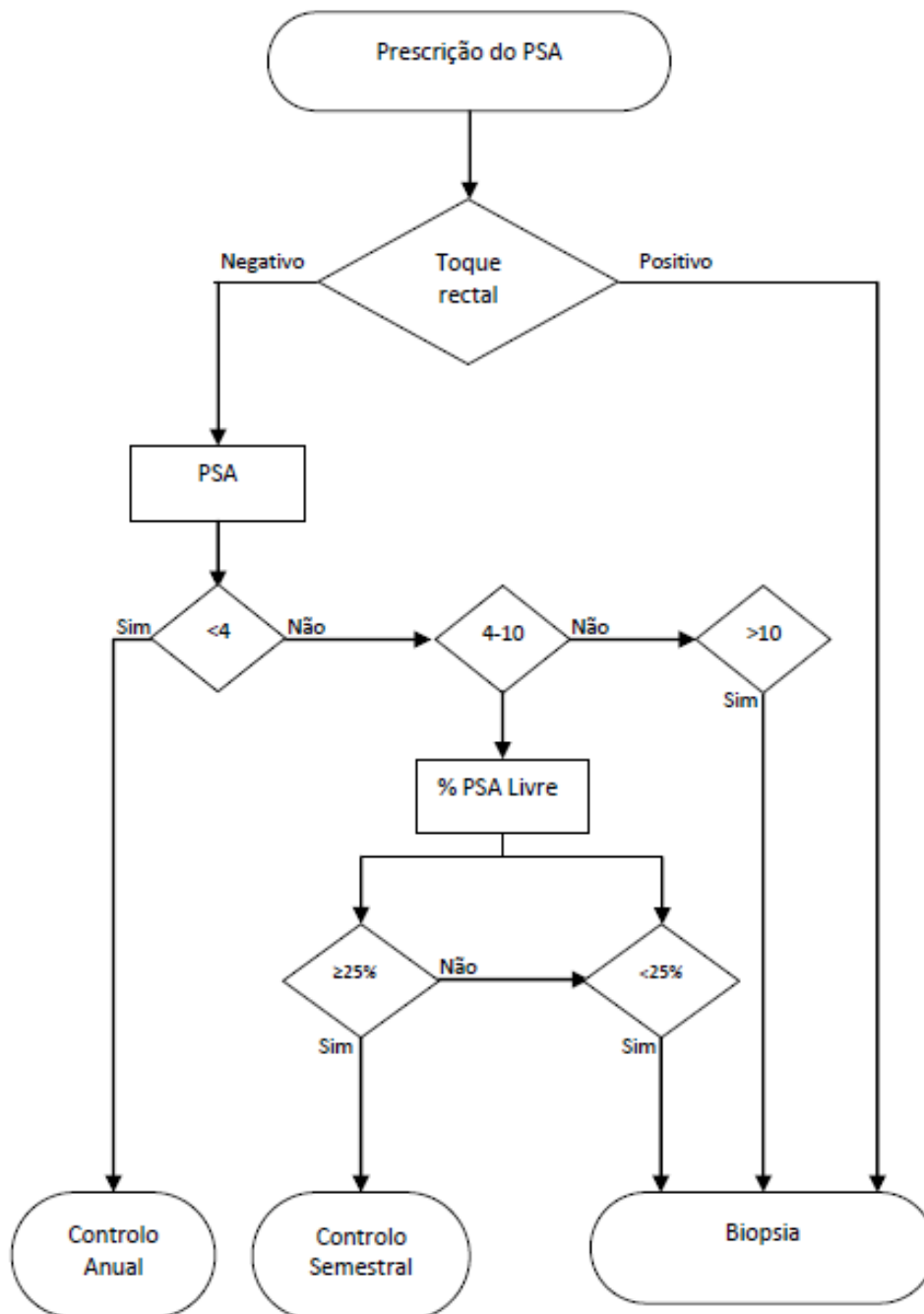
O diagnóstico precoce de CaP em homens assintomáticos, segundo a *American Urological Association* (AUA), deve ser realizado em homens com mais de 40 anos de idade e que tenham esperança média de vida superior a 10 anos. Os intervalos de determinação do PSA devem variar consoante o nível doseado.<sup>22</sup> Já a *American Cancer Society* (ACS) estipula que o diagnóstico precoce deva ser feito anualmente a homens com mais de 50 anos de idade e esperança média de vida superior a 10 anos. Para homens com 50 anos ou menos, só se alto risco para CaP (raça ou história familiar positiva).<sup>23</sup> A *European Association of Urology* (EAU) refere que o diagnóstico precoce deve ser iniciado em homens com mais de 45 anos e esperança média de vida superior a 10 anos através do doseamento de PSA e TR. No entanto, o rastreio é desnecessário em homens com 75 anos ou mais e nível de PSA  $\leq 3.0$  ng/ml no primeiro doseamento, já que têm um baixo risco de morrer por CaP.<sup>17</sup>

Em Portugal e segundo a Direcção-Geral de Saúde, o algoritmo clínico proposto para a prescrição e determinação do PSA (em audição) está apresentado na Ilustração 4.<sup>11</sup>

As normas referem que a determinação do PSA não deve ser prescrita para rastreio populacional do CaP. No entanto, é consensual que se deve recomendar a determinação do PSA, juntamente com o TR, a homens entre os 40 e 75 anos, desde que previamente

informados sobre os riscos e benefícios. A determinação da relação PSA l/t deve ser calculada quando o PSA total estiver entre 4.0 e 10.0 ng/ml e o TR for negativo.

**Ilustração 4** Algoritmo Clínico para a prescrição e determinação do PSA<sup>11</sup>



A principal indicação para a determinação do PSA é a monitorização de doentes com CaP após tratamento. No caso de terapêutica com intuito curativo recomenda-se o seguinte

protocolo: determinações trimestrais (primeiro ano após tratamento), determinação semestrais (do primeiro ano até ao quinto) e, por fim, uma determinação anual, depois dos cinco anos.

Em doentes com estágio avançado da doença hormono-refractária não se deve determinar o PSA.<sup>11</sup>

## 6.1 Doseamento isolado do PSA sérico

O TR e o PSA são os testes de rastreio mais, frequentemente, aplicados.<sup>24</sup> Como ferramenta de rastreio, o PSA sérico é, claramente, mais sensível que o TR, mas carece de especificidade.<sup>19</sup>

O limite superior 4.0 ng/ml estabelecido como normal foi inicialmente proposto, em 1986, por Hybritech Inc. (San Diego, CA, USA) baseado num pequeno grupo de 472 homens sem CaP.<sup>25</sup> No estudo de Cooner *et al.*, de 1807 homens com mais de 50 anos, sugeriu-se que o nível de PSA superior a 4.0 ng/ml associado a TR anómalo seria preditivo de CaP.<sup>26</sup> Estas descobertas foram confirmadas por dois estudos: em 1991, Catalona *et al.*<sup>8</sup> e, em 1992, Brawer *et al.*<sup>27</sup> A combinação do nível de PSA sérico com o TR, e, posteriormente, no caso de alteração nestes exames com o apoio da ecografia prostática transrectal (EPT), mostrou ser um método melhor na detecção de doença que o TR isolado.<sup>2</sup>

Catalona *et al.* iniciaram, em 1989, um estudo de rastreio do CaP, que durou 12 anos e incluiu mais de 36 000 homens. Inicialmente, neste estudo, as medições do PSA eram realizadas todos os 6 meses e o TR e a EPT eram realizados quando o nível de PSA fosse superior a 4.0 ng/ml. No caso de anormalidades num dos dois últimos, realizar-se-ia biópsia de quatro sectores (quadrantes). Um relatório dos primeiros 1653 homens saudáveis que foram rastreados de acordo com este protocolo demonstrou que a associação do PSA com o TR era superior ao TR isolado, e que, portanto, eram complementares. Baseado nestes resultados, em 1991, o protocolo foi modificado, tendo-se incluído TR e PSA com 6/12 meses de intervalo, dependendo dos resultados do rastreio; e a biópsia era recomendada perante um TR suspeito ou PSA superior a 4.0 ng/ml.<sup>9</sup> O estudo multi-institucional confirmou a utilidade do teste com PSA e, em 1994, a FDA aprovou o teste do PSA como um apoio na detecção precoce de CaP, utilizando um limite de 4.0 ng/ml. Subsequentemente, Catalona *et al.* evidenciaram que

aproximadamente 1/3 dos CaP, detectados a um nível de PSA igual ou superior a 4.0 ng/ml, invadiam a cápsula da próstata ou para além dela. Além disso, em muitos doentes com CaP, havia um aumento estável do PSA que reflectia a agressividade do tumor.<sup>15</sup> A análise da cinética do PSA revelou que quase metade dos homens com níveis de PSA de 2.5 ng/ml, registavam níveis superiores a 4.0 ng/ml em 4 anos.<sup>28</sup> Por isso, em 1997, Catalona *et al.* recomendaram a diminuição do nível de PSA para biópsia para 2.5 ng/ml, porque encontraram biópsias positivas em 22% dos doentes com níveis de PSA entre 2.6 e 4.0 ng/ml.<sup>29</sup>

O nível de PSA é um parâmetro contínuo, pelo que quanto maior o valor, maior a probabilidade de CaP. Não há, portanto, um cut-off válido universal.<sup>17</sup> Tradicionalmente, admitia-se que 25% dos doentes com PSA entre 4.0 e 10.0 ng/ml teriam CaP detectado à biópsia. Estes dados foram baseados num regime de biópsias inadequado.<sup>9</sup> Mais tarde, com base em biópsias mais extensas e repetidas, demonstrou-se que, afinal, havia CaP em 35 a 45% dos homens. Para além disso, a maioria destes tumores classificar-se-iam histopatologicamente como clinicamente relevantes. Para valores superiores a 10.0 ng/ml, a probabilidade é maior que 50%.<sup>18</sup>

No *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), apareceu CaP em 15.2% do grupo placebo com níveis de PSA inferiores a 4.0 ng/mL ou TR normal à biópsia de fim de estudo, e 14.9% destes tinham score de Gleason  $\geq 7$ . A Tabela 2 relaciona os níveis de PSA com a probabilidade de ter CaP, neste grupo. Para além disso, a prevalência de cancros de alto grau aumentava de 12.5%, com valores de PSA  $\leq 0.5$ , para 25.0%, entre 3.1 e 4.0 ng/ml.<sup>30</sup>



**Tabela 2 Risco de CaP com níveis de PSA < 4.0 ng/ml**<sup>30</sup>

Nível de PSA (ng/ml)	Risco de CaP
0-0.5	6.6%
0.6-1.0	10.1%
1.1-2.0	17.0%
2.1-3.0	23.9%
3.1-4.0	26.9%

Nos estudos de Catalona *et al.* e Babaian *et al.*, demonstrou-se que pelo menos 20% dos homens com PSA entre 2.6 e 4.0 ng/ml tinham CaP.<sup>31,32</sup>

Apesar da evidência que suporta uma correlação directa entre nível de PSA superior com tumores mais agressivos, há a preocupação que diminuindo o limiar para biópsia prostática se possam diagnosticar e tratar muitos tumores potencialmente indolentes. Contudo, é difícil prever quais são os tumores verdadeiramente inofensivos. Diversos autores têm tentado definir o CaP “insignificante” com base em critérios histopatológicos com o objectivo de estimar a prevalência do sobrediagnóstico e consequente sobretratamento. No entanto, não há consenso quanto à melhor caracterização.<sup>13</sup>

No estudo rastreio de Loeb *et al.*, os resultados demonstram que entre os homens tratados com prostatectomia radical (PR), somente 93 de 1410 (6.6%) tinham tumores considerados “sem importância”.<sup>33</sup> Infelizmente não há parâmetros consistentemente fidedignos para determinar isto pré-operatoriamente, assim como determinar a sua evolução se deixados sem tratamento.<sup>13</sup>

Outra preocupação da utilização de um limiar mais baixo de PSA para biópsia seria o aumento do número de resultados negativos atingidos (desnecessárias). Por exemplo, Welch *et al.* utilizaram dados obtidos do *National Health and Nutrition Examination Survey* para examinar a distribuição do PSA em homens entre os 40-69 anos de idade e estimaram que 1.5 milhões de homens americanos têm um PSA > 4.0 ng/ml e que, ao reduzir-se o limiar para 2.5 ng/ml, se rotulavam mais 1.8 milhões como “anormais”.<sup>34</sup> Contudo, como indicado acima, quase metade do último grupo de homens teria um aumento do nível de PSA em 4 anos que, em última instância, necessitariam de biópsia pelo nível de PSA acima de 4.0 ng/ml. Por isso, para esses homens, a utilização do limiar abaixo não só encurtaria o tempo de espera para a biópsia, como também seria crítico na detecção do CaP enquanto ainda fosse curável. Isto pode ser particularmente importante em certos CaP de alto grau que não produzam tanto PSA.<sup>13</sup>

Em homens saudáveis, o PSA sérico reflecte a quantidade de epitélio glandular, que, por sua vez, exprime o tamanho da glândula. Como a próstata aumenta de volume com a idade, a concentração de PSA também aumenta e, para além disso, aumenta a uma taxa maior em homens mais velhos.<sup>19</sup> No estudo de Oesterling *et al.*, de 471 homens, a concentração sérica de PSA aumentava aproximadamente 3.2% (0.04 ng/ml) por ano num homem saudável de 60 anos de idade.<sup>35</sup> Foram sugeridas as seguintes faixas de referência normais baseadas na idade: dos 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos e 70-79 anos corresponderiam intervalos de PSA entre 0-2.5 ng/ml, 0-3.5 ng/ml, 0-4.5 ng/ml, 0-6.5 ng/ml, respectivamente. Estas referências específicas para a idade foram propostas como um meio de melhorar a especificidade e o valor preditivo positivo do PSA sérico no rastreio de CaP. Contudo, deve ser reconhecido que a utilização de valores superiores num homem mais velho reduz a sensibilidade do teste sérico do PSA na detecção precoce do CaP, enquanto aumenta a especificidade. Continua em discussão se estes cut-offs deveriam ser usados, pois podem resultar na não detecção de

cancros clinicamente significativos.<sup>19</sup> A este respeito, Loeb *et al.* reportaram que a mediana dos valores de PSA para o grupo etário, em homens sem CaP aparente clinicamente, é um parâmetro muito útil. No seu estudo, o nível de PSA mediano foi 0.7 ng/ml para homens nos quarenta, 0.9 ng/ml nos cinquenta, 1.3 ng/ml nos sessenta, e 1.7 ng/ml nos setenta. Homens com PSA superior à mediana específica para a idade tinham um risco dramaticamente aumentado de CaP.<sup>36</sup> Para além disso, quanto maior a elevação do PSA em relação à mediana da idade, maior o risco de ter CaP e maior a probabilidade do tumor ser mais agressivo.<sup>13</sup> A AUA recomenda o doseamento do PSA aos 40 anos de idade, porque o seu nível acima da mediana 0.6-0.7 ng/ml nos homens nessa idade indica um risco alto para CaP no futuro.<sup>22</sup> O teste do PSA não é recomendado em homens com mais de 75 anos por diversos motivos. Para além de terem uma esperança de vida curta e comorbilidades associadas, têm baixo risco de morrer por CaP, por serem na sua maioria indolentes, quando descobertos nessa faixa etária. Contudo, nessa mesma idade pode haver doença de alto grau.<sup>37</sup>

O *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) foi iniciado, em 1990, para avaliar o efeito do teste do PSA na taxa de mortalidade por CaP. A amostra era constituída por 182 160 homens entre 50-74 anos de idade provenientes de sete centros Europeus. Foram distribuídos aleatoriamente no grupo de rastreio com PSA (doseado, em média, uma vez em cada 4 anos) ou no grupo controlo (sem PSA). O grupo nuclear quanto à idade predefinida (55-69 anos de idade) incluía 162 243 homens. A maioria dos centros utilizou o cut-off de PSA de 3.0 ng/ml como indicação para biópsia. No entanto, na Finlândia e na Itália, o cut-off utilizado foi 4.0 ng/ml. A incidência cumulativa de CaP foi 8.2% para o grupo rastreio e 4.8% no grupo controlo. O valor positivo preditivo da biópsia (número de cancros detectados no rastreio dividido pelo número de biópsias, em percentagem) foi em média 24.1% (18.6 a 29.6). A incidência cumulativa de CaP localizado foi maior no grupo rastreado do que no grupo controlo. A proporção de indivíduos com score de Gleason  $\leq 6$  foi

de 72.2% no grupo rastreio e 54.8% no grupo controlo. O risco relativo de morte por CaP no grupo rastreio foi de 0.80 quando comparado com o grupo controlo (intervalo de confiança (IC) 95%, odds ratio (OR) 0.65-0.98, p ajustado = 0.04). A utilização do PSA estava associado a uma redução absoluta de 0.71 mortes por CaP em 1000 homens depois de um acompanhamento de 9 anos, em média. Para prevenir uma morte por CaP, é necessário rastrear 1410 homens e 48 homens adicionais com CaP teriam de ser tratados. A taxa de sobrediagnóstico de CaP (definido como o diagnóstico de CaP em homens que não teriam sintomas clínicos durante a sua vida) foi estimada em 50% no grupo rastreado. Este estudo, concluiu, portanto, que o rastreio baseado no PSA reduz a taxa de morte por CaP em 20%, mas está associado a um alto risco de sobrediagnóstico.<sup>38</sup>

O *Prostate, Lung, Colon and Ovary Cancer Screening Trial* (PLCO) foi iniciado pouco depois do estudo ERSPC. Recrutaram-se 76 693 homens entre os 55-74 anos de idade, distribuídos aleatoriamente entre o grupo rastreio e grupo controlo. O teste do PSA foi aplicado anualmente durante um período de 6 anos e o TR era feito anualmente durante 1-4 anos. A biópsia era recomendada quando  $PSA \geq 4.0$  ng/ml e/ou TR anormal. A adesão à biópsia foi, no entanto, baixa (40% ou menos, anualmente). O CaP foi detectado em 7.4% (2860 homens) no grupo rastreado e em 6.1% (2322 homens) no grupo de controlo. No primeiro grupo ocorreram 50 mortes por CaP para 44 no segundo. Neste estudo as diferenças entre os dois grupos foram pouco significativas, podendo dever-se ao extenso rastreio de toda a população prévio à distribuição aleatória e à pouca adesão ao protocolo no grupo de rastreio. Com estes dados, é improvável que o PLCO contribua na determinação do valor do rastreio do CaP na diminuição da mortalidade, no futuro.<sup>39</sup>

Para além de detecção precoce, é possível que a prevenção seja uma opção no CaP.<sup>37</sup> O PCPT foi iniciado com o intuito de examinar se o finasteride (5 mg/dia) reduz a prevalência de CaP depois de 7 anos de tratamento. O estudo com dupla ocultação foi constituído por 18 882

homens, distribuídos aleatoriamente entre o grupo finasteride e placebo. Os participantes eram testados anualmente: nível de PSA e TR; no caso de alterações, em qualquer destes testes, realizar-se-ia biópsia. Depois dos 7 anos de estudo, os homens que não tivessem sido diagnosticados com CaP (PSA  $\leq$  4.0 ng/ml e TR sem alterações), eram biopsados. Os homens no grupo placebo eram aconselhados a fazer biópsia se o nível de PSA fosse superior a 4.0 ng/ml ou no caso de TR anómalo. Como o finasteride diminui o nível de PSA, os doseamentos dos homens no grupo de finasteride foram ajustados para igualar a taxa de biópsias anuais recomendadas entre os dois grupos. No PCPT, os homens a tomar finasteride tinham um risco 24.8% mais baixo para CaP que os homens a receber placebo. Foi postulado que o finasteride pudesse melhorar a sensibilidade do PSA ao induzir a regressão da HBP e, por isso, reduzir a sua contribuição para o nível sérico de PSA e diminuir a sua possível fonte de confusão. Portanto, clinicamente, se o finasteride não reduzir o nível de PSA em pelo menos 50%, o homem terá, com maior probabilidade, CaP. Além disso, ao diminuir o volume prostático, o finasteride pode aumentar a probabilidade de detectar um pequeno tumor na biópsia. Por outro lado, os homens a tomar finasteride tinham, aparentemente, um risco maior de cancro de alto grau (score de Gleason 7-10) de 37.0%, comparando com 22.2% no grupo placebo. Diversas observações do estudo PCPT sugerem que este aumento de doença de alto grau esteja mais relacionado com viés de detecção do que com alterações da biologia da doença. Primeiro, no grupo de finasteride havia 188 indivíduos com doença de alto grau, enquanto no grupo placebo esse valor era 148. Já nas biópsias de fim de estudo, o número de indivíduos com doença de alto grau foi semelhante nos dois grupos (92 e 89, respectivamente). Embora os homens do grupo finasteride que realizaram biópsia de fim de estudo tivessem tido uma proporção maior de tumores de alto grau 25.3% (92 de 364) que os homens no grupo placebo 15.8% (89 de 564), esta diferença reflecte, principalmente, a redução substancial do número total de tumores do grupo finasteride. Depois, o aumento da

taxa de risco de detecção de tumores de alto grau com o finasteride apareceu precocemente no estudo e não aumentou ao longo do tempo.<sup>30,40</sup>

O estudo *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Event* demonstrou que o dutasteride reduz o risco de CaP detectável em 23% em homens que o recebam durante mais de 4 anos. Neste estudo, não houve aumento de incidência de cancro de alto grau.<sup>41</sup>

Para além dos fármacos mencionados, outras classes podem afectar os níveis séricos de PSA, como os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), o paracetamol e as estatinas. No estudo populacional de Singer *et al.*, de 1 319 homens, constatou-se que quem tomava regularmente AINEs ou paracetamol tinha níveis de PSA inferiores (em 0.10 ng/ml e 0.28 ng/ml respectivamente), comparando com homens que não tomavam nenhuma das drogas.<sup>42</sup> No entanto, eram poucos os homens que tomavam paracetamol com regularidade e só os resultados para os AINEs foram estatisticamente relevantes. O mecanismo pelo qual estes agentes actuam não é conhecido, mas pensa-se que possa estar relacionado com as suas propriedades anti-inflamatórias. No estudo de Hamilton *et al.*, de 1 214 homens, relatou-se que os níveis médios de PSA baixavam 4.1% em aproximadamente 1 ano depois da introdução da estatina.<sup>43</sup> O declínio do PSA relacionava-se directamente com a descida dos níveis de colesterol-LDL (LDL-C). Este declínio do PSA estava também dependente da dose da estatina administrada e do nível de PSA inicial. Por exemplo, homens com PSA de base > 2.5 ng/ml, que se incluíam no quartil com o decréscimo mais acentuado de LDL-C (> 41%) revelaram um declínio médio do PSA de 17.4%. A relevância clínica das pequenas mudanças do PSA por AINEs, paracetamol ou estatinas é desconhecido. É incerto se estas reduções reflectem uma redução real do risco de CaP ou antes um efeito na produção de PSA que pudesse alterar as características de rastreio do doseamento de PSA. Pelo menos, o início destas medicações pode afectar os doseamentos do PSA, e, por isso, devem ser tidas em consideração quando se avalia as alterações do PSA ao longo do tempo.<sup>19</sup>

Homens sem CaP de diferentes etnias e grupos raciais têm concentrações médias de PSA diferentes. Em particular, a raça negra sem CaP tem tendência para valores de PSA superiores que a raça branca sem CaP.<sup>19</sup> Em 1995, Moul *et al.* relataram faixas de referência do PSA específicas para a raça em homens afro-americanos.<sup>44</sup> Em 1996, foi proposto por Morgan *et al.* a definição de PSA “normal” variar consoante a raça, utilizando-se faixas de referência específicas para a raça<sup>45</sup> - dos 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos e 70-79 anos - para a raça caucasóide, os níveis de PSA deveriam estar entre 0-2.5 ng/ml, 0-3.5 ng/ml, 0-3.5 ng/ml e 0-3.5 ng/ml, respectivamente; e para a raça negróide, entre 0-2.0 ng/ml, 0-4.0 ng/ml, 0-4.5 ng/ml e 0-5.5 ng/ml, respectivamente. No entanto, a utilização destas faixas de referência continuam a ser pouco utilizadas na prática clínica.<sup>19</sup>

O peso do indivíduo parece estar associado à concentração de PSA. Em estudos baseados na população, como o de Baillargeon *et al.* e Werny *et al.*, de homens sem CaP, o aumento do índice de massa corporal (IMC) está associado a concentrações de PSA inferiores.<sup>46,47</sup> O estudo de Banez *et al.* analisou a concentração de PSA, a massa total de PSA no sangue e o volume plasmático em três coortes separados, totalizando quase 14 000 homens, todos com CaP em estágio inicial tratados com PR. Constataram que embora homens com IMC maior tivessem concentrações de PSA menores, tinham a mesma massa circulante de PSA que homens com IMC menor.<sup>48</sup> Por isso, a concentração de PSA inferior em homens com IMC elevado (até 20% menos em homens muito obesos) pode ser devido a um aumento do volume de plasma, que leva a hemodiluição do PSA. As implicações destas observações no rastreio de homens com IMC elevado são incertas, mas é possível que a faixa normal de PSA deva ser inferior nestes homens.<sup>19</sup>

Como não é fácil definir um limite aceitável para o valor de PSA normal tendo em conta a sensibilidade e especificidade, a segurança de um doseamento isolado do PSA tem que ser colmatado com outros métodos de medição do PSA.<sup>2</sup>

## **6.2 DERIVADOS DO PSA**

A aplicação da cinética do PSA na prática clínica não é mais do que a formalização do teste do PSA seriado. O doseamento regular do PSA na vigilância depois do tratamento já há muito tempo se tornou rotineiro e tem-se aplicado cada vez mais noutras áreas clínicas. Muitos doentes preocupam-se em detectar o CaP precocemente, através do teste do PSA repetido.<sup>49</sup>

Estão disponíveis diversas técnicas para calcular a cinética do PSA, mas, para minimizar o impacto da variabilidade do PSA nessa estimativa, pelo menos um período de 90 dias e preferencialmente mais de duas medições deveriam ser usadas. Desta forma, os resultados estimados reflectem com maior probabilidade a existência e as características tumorais.<sup>49</sup>



### 6.2.1 Velocidade do PSA

A VPSA (isto é., variação do valor de PSA ao longo do tempo) é definida como um aumento absoluto anual do PSA sérico (ng/ml/ano). O cálculo da VPSA baseia-se na suposição que o aumento do PSA se faz numa forma linear ao longo do tempo e, por isso, se utiliza uma análise de regressão linear. Há diversas formas de o calcular, utilizando a regressão linear ou a fórmula aritmética, por exemplo; mas não há consenso quanto à fórmula ideal.<sup>2,17,49</sup> Na prática isso traduz-se num cálculo simples:<sup>49</sup>

VPSA = variação do PSA / Tempo entre medições.

Se mais do que duas medições estão disponíveis, faz-se a média:

$$\text{VPSA} = ((\text{PSA2}-\text{PSA1})/\text{Intervalo1})+(\text{PSA3}-\text{PSA2})/\text{Intervalo2})/2.$$

O conceito de velocidade do PSA foi introduzido por Carter *et al.* (*Baltimore Longitudinal Study of Aging*), que, em 1992, conduziu uma avaliação longitudinal dos níveis de PSA em 54 homens, 16 dos quais não tinham doença prostática (grupo controlo), 20 tinham HBP e 18 CaP. Os doseamentos de PSA foram obtidos 7-25 anos antes do diagnóstico histológico de doença da próstata ou exclusão da mesma, e foram utilizados para prever que doentes poderiam eventualmente falecer da doença maligna. Concluíram que a taxa de variação dos níveis de PSA durante 5 anos antes do diagnóstico foi significativamente maior em homens com CaP (VPSA > 0.75 ng/ml/ano) que nos doentes com HBP ou no grupo controlo; com uma especificidade de 90 e 100%, respectivamente.<sup>50</sup> Embora o estudo fosse constituído por um número reduzido de doentes, estudos subsequentes demonstraram a utilidade da velocidade do PSA na detecção do CaP.<sup>2</sup> Um estudo ulterior, dos mesmos autores, relatou que quando o PSA era < 4.0 ng/ml, a VPSA > 0.35 ng/ml/ano estava associada a alto risco de morte por CaP, 15 anos depois.<sup>51</sup> Para além disso, Fang *et al.* e Loeb *et al.* relataram que

homens com CaP têm frequentemente uma VPSA  $< 0.75$  ng/ml/ano, especialmente aqueles com níveis de PSA mais baixos.<sup>52 53</sup>

Evidências recentes sugerem que o limiar de VPSA  $\geq 0.75$  ng/ml/ano só é útil em homens com PSA  $> 4.0$  ng/ml. Em homens com PSA inferior, o limiar de VPSA para biópsia deveria ser 0.3-0.5 ng/ml/ano.<sup>13</sup>

Moul *et al.* sugeriram que, em analogia aos níveis de PSA serem dependentes da idade, a velocidade do PSA também deveria ser ajustada à idade. Repararam, também, que o limiar para biopsar, aconselhado pelas directrizes, (PSA  $\geq 4.0$  ng/ml, VPSA  $\geq 0.75$  ng/ml/ano) subestimava o risco de cancro em homens com 50-59 anos, e deveria, por isso, ser diminuído para 2.0 ng/ml e 0.4 ng/ml/ano, respectivamente.<sup>54</sup>

A questão que se põe é se a VPSA é melhor que uma medição isolada do PSA para prever CaP. Thompson *et al.* testaram 20 métodos diferentes para o cálculo da VPSA em 5 519 homens com mais de 55 anos, que foram distribuídos aleatoriamente no grupo placebo do estudo PCPT. A todos os doentes foi feita biópsia prostática durante os 7 anos do acompanhamento do estudo, TR durante o ano antes da biópsia, e doseou-se o PSA, 2 ou mais vezes durante os 3 anos antes da biópsia, permitindo o cálculo da VPSA. A análise univariada demonstrou que a VPSA esta associada a um aumento do risco em 6 vezes para CaP à biópsia (OR 5.65,  $p < 0.001$ ). No entanto, numa análise multivariada, e para qualquer fórmula usada, a VPSA não era significativa, indicando que não adicionava informação prognóstica independente a outros factores de risco incluídos no modelo (PSA isolado, história familiar de CaP, resultado do TR e resultados de biópsias prévias).<sup>55</sup>

O valor preditivo da VPSA foi também avaliado no ERSPC em 2 217 homens entre 55 e 74 anos que eram biopsados quando o nível sérico de PSA fosse igual ou superior a 3.0 ng/ml. Todos os doentes tinham duas medições PSA séricas, num intervalo de quatro anos prévios à

biópsia. Numa análise univariada, a VPSA era preditiva de CaP (OR 1.28,  $p < 0.01$ ) e, mais especificamente, de CaP significativo (OR 1.46,  $p < 0.001$ ). No entanto, numa análise multivariada, que incluía a idade, nível de PSA, volume prostático, TR, resultado da EPT e biópsias prévias, a VPSA não era um indicador independente de CaP (OR 1.01,  $p = 0.91$ ) ou CaP significativo (OR 0.87,  $p = 0.30$ ).<sup>56</sup>

As descobertas foram semelhantes no estudo de *Malmö* de Medicina preventiva. Constituiu-se um grupo representativo da população de 4 907 homens suecos entre 33 e 50 anos que deram 2 amostras sanguíneas espaçadas de cerca de 6 anos. Como a maioria dos cancros da próstata na Suécia são diagnosticados clinicamente, e não através do doseamento de PSA (pois não é recomendado pelas directrizes suecas), qualquer associação do PSA com CaP neste estudo está livre de viés. A análise univariada do estudo de *Malmö* demonstrou que a VPSA estava fortemente correlacionada ( $p < 0.001$ ) com o risco da biópsia revelar CaP, até duas décadas antes do diagnóstico. No entanto, em análise multivariada, a VPSA não melhorou a acuidade preditiva de uma medição isolada do PSA (0.712 versus 0.771, respectivamente) recolhida mais de 15 anos antes do diagnóstico.<sup>57</sup>

A utilidade da VPSA foi, também, avaliada no *Northern Ireland Prostate Registry PSA Database*. Embora a VPSA tivesse sido fortemente associada ao risco de CaP, um limiar que identificasse com segurança o CaP ou até CaP de alto grau não foi ainda determinado.<sup>58</sup>

Todos estes estudos, evidenciaram que, embora a VPSA aumente em homens com CaP, incluindo cancros clinicamente significativos, não melhora a acuidade preditiva duma medição isolada do PSA sérico.<sup>2</sup> O valor acrescentado da VPSA no CaP é ainda mais questionável quando se considera os recentes resultados de Eggener *et al.*, que analisaram a relação entre a VPSA e os achados histológicos em 25 276 homens com mais de 40 anos e que constituíram um estudo de detecção do CaP entre 1991 e 2001. Destes, 1 851 realizaram

biópsia por elevação do PSA sérico, e encontrou-se em 468 (25%) CaP, em 135 (7%) prostatite e nos restantes 1 248 (68%) HBP. Em doentes com uma VPSA < 0.5 ng/ml/ano, a taxa de CaP foi de 27-36%, os que tinham VPSA entre 0.5 e 3.0 ng/ml/ano, a taxa foi de 24-28%, e, por fim, se a VPSA fosse superior a 3.0 ng/ml/ano, a taxa de CaP foi de 13-18%. Sugeriu-se que ligeiros aumentos do PSA eram associados a maior risco de CaP, enquanto aumentos mais drásticos estavam relacionados com inflamação. No entanto, a análise multivariada ajustada para a idade, mostrou que a VPSA era independentemente associado a risco de CaP na biópsia ( $p < 0.001$ ).<sup>59</sup>

Uma limitação da VPSA é a flutuação fisiológica dos níveis séricos do PSA num mesmo indivíduo. Os níveis de PSA medidos repetidamente ao longo do tempo podem se modificar por causa da imprecisão das análises ou pela variabilidade biológica em que o valor de PSA num dado indivíduo é diferente em medições diferentes. Pode potencialmente induzir um aparente aumento do nível de PSA, quando nenhuma subida efectiva ocorreu. A este respeito, o PSA não deve ser doseado logo após a manipulação da próstata ou até 48 horas depois da ejaculação, pois estes factores podem causar elevações transitórias do PSA.<sup>13</sup> No estudo de Bruun *et al.*, com resultados prévios de PSA de 3 568 homens com níveis de PSA inferiores a 2.0 ng/ml durante a quarta ronda de rastreio, estimou que a variação analítica média era cerca de 6% e a variação biológica média de menos de 14%. Uma alteração de mais de 30% em homens com PSA inicial inferior a 2.0 ng/ml é, provavelmente, indicativo de uma alteração real para além de variação normal aleatória.<sup>13 60</sup>

Em termos práticos, a utilidade da VPSA é, em parte, limitada pela variabilidade do PSA sérico dentro do próprio doente, pelo que deveria ser medido pelo menos 3 vezes consecutivamente. Um maior intervalo de tempo entre as medições pode ajudar a reduzir a variação geral dos doseamentos do PSA. Dependendo da magnitude do PSA sérico anormal, é

mais provável que o doente com PSA alto seja logo biopsado, em vez de aguardar pela segunda medição um ano depois.<sup>19</sup>

A Prostatite é outra fonte importante de confusão da VPSA. Por isso, particularmente em homens com sintomas urinários (e também nos que não têm), uma repetição do doseamento do PSA depois de terapia com antibióticos, passado algumas semanas, é uma opção válida para determinar a necessidade de biópsia.<sup>13</sup>

A análise multivariada, a curva ROC (Característica Operativa do Receptor) e a revisão sistemática sugerem que o cálculo da VPSA tem valor limitado no âmbito do rastreio,<sup>19</sup> embora alguns estudos relatem a sua utilidade na detecção da maioria dos cancros agressivos.<sup>51</sup>

### 6.2.2 Tempo de duplicação do PSA

O TDPSA reflecte um aumento exponencial do PSA sérico, pelo que se define como o tempo necessário para que o nível de PSA duplique. É uma função do nível de PSA e da VPSA.<sup>2,13,49</sup> Ao contrário da VPSA, que se relaciona com o volume do tumor, o TDPSA leva em consideração a natureza exponencial do crescimento tumoral e, para ser calculado, necessita de análise logarítmica.<sup>61</sup>

A VPSA é calculada mais facilmente, mas o TDPSA pode ter maior justificação biológica. Há evidências empíricas que a biologia do CaP obedece de facto a um modelo exponencial e, portanto, o TDPSA pode ser correcto. Contudo, durante intervalos curtos, a curva exponencial e a linear aproximam-se e, por isso, a VPSA fornece uma alternativa satisfatória. Finalmente, num modelo linear (VPSA constante) assume-se que o TDPSA varia com o PSA, e no modelo exponencial vice-versa (TDPSA constante). Na realidade, para um CaP particular e num indivíduo específico, o exacto padrão de aumento do PSA ao longo do tempo não se adequa exactamente com qualquer dos modelos, e a utilização de um ou outro acaba por ser uma aproximação.<sup>49</sup>

Três medições do PSA separadas por pelo menos 3 meses, com um aumento mínimo de 0.2 ng/ml, parecem fornecer uma estimativa razoavelmente precisa do TDPSA, mas um mínimo de 3 doseamentos durante pelo menos 6 meses deveriam ser obtidas sempre que possível.<sup>49,61</sup>

É calculado da seguinte forma:<sup>13</sup>

$$\text{TDPSA} = \log_2\{(\log\text{PSA}_2 - \log\text{PSA}_1) / \text{Tempo}\}$$

Este conceito foi introduzido, em 1993, por D'Amico *et al.*, que relataram uma correlação significativa entre TDPSA e a sobrevida livre de doença após recidiva do PSA.<sup>62</sup>

A utilidade do TDPSA antes do diagnóstico é provavelmente limitada porque a avaliação envolve a decisão sobre a realização ou não de biópsia, em vez da extracção de dados prognósticos. Raaijmakers *et al.* examinaram 1 689 homens biopsados do grupo de rastreio do ERSPC. O TDPSA foi significativamente diferente entre os homens com e sem CaP (5.1 versus 6.1 anos,  $p = 0.002$ ). No entanto, uma análise adicional revelou que a cinética do PSA transmite poucos dados suplementares, no que toca à previsão dos resultados da biópsia.<sup>63</sup> Spurgeon *et al.* suportaram estas conclusões no seu estudo de 1 699 homens com níveis de PSA < 10.0 ng/ml que realizaram biópsia. O TDPSA de 2 a 5 anos foi debilmente associado a biópsia positiva e CaP de alto grau (Gleason  $\geq 7$ ) e não foi significativo quando se considerava outras variáveis. Os dados sugerem que a variação biológica do PSA no CaP (não tratado) reduz a precisão do TDPSA antes de instituída a terapêutica definitiva.<sup>64</sup>

Por outro lado, o TDPSA pode ser útil quando há inicialmente uma biópsia negativa. Garzotto *et al.* examinaram retrospectivamente 373 doentes que realizaram várias biópsias. Constataram que o TDPSA era o melhor indicador independente para os resultados positivos, entre outros indicadores bem caracterizados. Os autores sugeriram que a utilização do TDPSA na estratificação dos doentes em grupos de risco poderia prever doença de alto grau (score de Gleason  $\geq 7$ ), o que implicaria repetir a biópsia. A análise de Kaplan-Meier demonstrou que os quatro grupos de risco poderiam ser caracterizados com base no TDPSA, DPSA e a presença ou ausência de neoplasia intraepitelial de alto grau prostática (NIP).<sup>65</sup> Uma actualização destes dados, com um acompanhamento mais prolongado, indicou que o TDPSA (> 5 anos, 2-5 anos, e < 2 anos) seria suficiente na categorização desses doentes em grupos de risco (baixo, intermédio e alto), respectivamente.<sup>66</sup>

Similarmente à VPSA, a interpretação do TDPSA é complicada e limitada pela grande variabilidade biológica e interensaio do PSA, e, também, pelos métodos diversos de o calcular. Variações na fórmula alteram o resultado. Uma revisão de artigos publicados revelou

a inconstância nos cálculos usados, o que resultam em variações do TDPSA e daí em erros de conduta dos doentes.<sup>2</sup>

Como o TDPSA é afectado pelo patamar de PSA, é mais útil na previsão do curso da doença em doentes com níveis iniciais de PSA semelhantes. Por isso, o TDPSA tem sido mais frequentemente utilizado na monitorização do tratamento.<sup>13</sup>

A VPSA e o TDPSA podem ter um papel prognóstico durante o tratamento do CaP. Contudo, têm um papel limitado no diagnóstico de CaP por causa do ruído de fundo (volume total da próstata e HBP), das variações entre as determinações do PSA, e as acelerações/desacelerações da VPSA e do TDPSA ao longo do tempo. Estudos prospectivos demonstraram que estas medições não fornecem informação adicional ao doseamento isolado do PSA.<sup>61,67</sup>

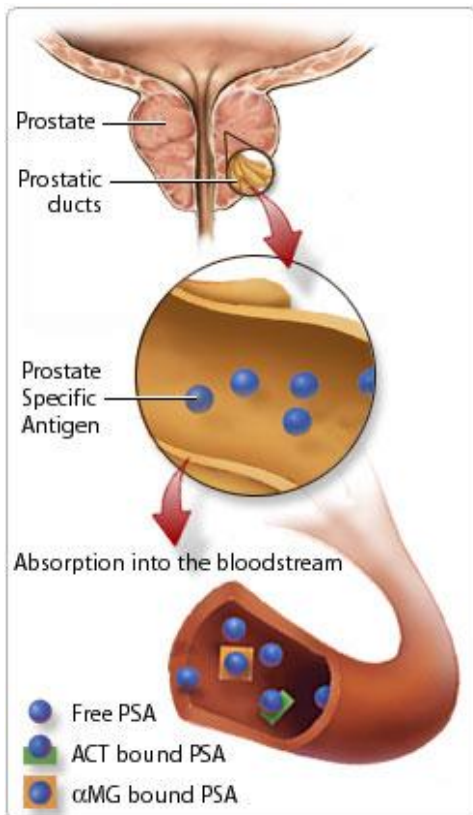


### 6.2.3 PSA conjugado e livre

A razão PSA livre/total é o conceito mais extensamente investigado e utilizado na prática clínica para discriminar a HBP e CaP.<sup>17</sup>

Em 1991, Stenman *et al.* e Lilja *et al.* caracterizaram as duas isoformas de PSA, a forma livre, que não se liga a proteínas séricas, e a forma conjugada que se liga à ACT ou à  $\alpha$ MG. Demonstraram que com a utilização do PSAI se aumentava a especificidade na distinção entre CaP e doença benigna.<sup>68,69</sup> Stenman *et al.* também compararam amostras séricas de 67 homens com CaP e 30 com HBP, e constataram que a proporção de PSA total (PSAt), na sua maioria na isoforma conjugada, era significativamente maior, e que a proporção de PSA livre era correspondentemente menor, em homens com CaP.

#### Ilustração 5 PSA livre e conjugado<sup>70</sup>



## Percentagem de PSA livre

Em 1998, Catalona *et al.* relataram que a medição da percentagem de PSA livre ( $\%PSAI = PSAI/PSAt \times 100$ ) poderia ser utilizada para melhorar a precisão do teste com PSA, por discriminar a HBP do CaP em doentes com PSA entre 4.0 e 10.0 ng/ml. Constataram que homens com níveis de PSA total entre 4.0 e 10.0 ng/ml e  $\%PSAI > 25\%$  teriam CaP à biópsia em 8%. Se a  $\%PSAI$  fosse  $< 10\%$ , 56% dos homens teriam CaP.<sup>71</sup> Catalona *et al.* constataram também que utilizando a  $\%PSAI$  de 25% para biopsar, detectar-se-iam 95% dos cancros e evitar-se-iam 20% das biópsias desnecessárias, para valores de PSAt entre 4.0 e 10.0 ng/ml.<sup>72</sup> Baseado nestes estudos, em 1998, a FDA aprovou o doseamento do PSA livre para a detecção de CaP.

No entanto, a  $\%PSAI$  é menos robusta na discriminação entre CaP e doença benigna quando o PSAt está entre 2.6 e 4.0 ng/ml. Roehl *et al.* estudaram homens com PSA a este nível com TR benigno que realizaram biópsia. A  $\%PSAI$  de 25% detectaria 85% dos tumores e evitaria 19% das biópsias negativas, enquanto com uma  $\%PSAI$  de 30%, corresponderia 93% e 9%, respectivamente.<sup>73</sup>

Assim, a proporção relativa de PSAI e PSAc melhora a sensibilidade da detecção de CaP com  $PSA < 4.0$  ng/ml, e aumenta a especificidade do teste do PSA para o CaP com valores entre 4.1 e 10.0 ng/ml.<sup>19</sup>

Não existe um cut-off absoluto da  $\%PSAI$  que discrimine completamente o CaP da HBP. O cut-off óptimo é duvidoso e depende da sensibilidade ou especificidade óptima que se procure. Quanto maior o valor do cut-off, maior a sensibilidade (isto é, menos cancros não detectados), mas menor a especificidade (maior número de falsos positivos).<sup>19</sup>

Não obstante, o conceito deve ser usado com precaução, pois diversos factores pré-analíticos e clínicos podem influenciar a  $\%PSAI$ , como a instabilidade térmica do PSAI. Além disso, a

%PSAI é inútil clinicamente no caso de valores de PSA > 10 ng/ml e no acompanhamento de doentes com CaP conhecido.<sup>17</sup>

### PSA conjugado

A maioria <sup>74,75</sup> dos estudos sugere que o PSAC supera não só o PSAT mas também a %PSAI; com sensibilidade semelhante mas com maior especificidade. Numa série representativa de Brawer *et al.*, a utilidade diagnóstica do teste de PSA conjugado *Bayer Imuno-One®* foi comparado com o teste de PSA livre e total *Tandem R®*. A amostra foi constituída por 300 homens, 75 dos quais tinham CaP confirmado por biópsia. Comparou-se a sensibilidade e especificidade (Tabela 3) do PSAT (cut-off  $\geq 4.0$  ng/ml), o PSAC (cut-off  $\geq 3.75$  ng/ml) e a %PSAI (cut-off  $\leq 25\%$ ).<sup>74</sup>

**Tabela 3 Comparação da sensibilidade e especificidade do PSAT, PSAC e %PSAI<sup>74</sup>**

4.0-10.0 ng/ml	PSA total	%PSA livre	PSA conjugado
<b>Sensibilidade</b>	95%	95%	95%
<b>Especificidade</b>	21.8%	15.6%	26.7%

Brawer *et al.* confirmaram que o PSAT e PSAC eram significativamente mais altos nos homens com CaP do que nos homens sem CaP. Contudo, com uma sensibilidade de 95%, o PSAC > 3.75 ng/ml era mais específico para CaP que os níveis de PSA > 4.0 ng/ml.<sup>76</sup>

Horninger *et al.* compararam o valor clínico do PSAC com o PSAT, a %PSAI e a percentagem de PSA conjugado ( $\%PSAC = PSAC/PSAT \times 100$ ) na detecção precoce do CaP em homens com PSAT entre 2.0 e 4.0 ng/ml. Constataram que com a utilização dos cut-offs de 2.5 ng/ml de

PSAt, 2.1 ng/ml de PSAc, 25% de %PSAI e de 74% de %PSAc na detecção de CaP teriam os seguintes valores de sensibilidade e especificidade (Tabela 4).<sup>75</sup>

**Tabela 4 Comparação da sensibilidade e especificidade do PSAt, PSAc, %PSAI e %PSAc**<sup>75</sup>

2.0-4.0 ng/ml	PSA total	PSA conjugado	% PSA conjugado	%PSA livre
<b>Sensibilidade</b>	86%	86%	97%	97%
<b>Especificidade</b>	20.3%	34.2%	21.5%	11.0%

Mais de 92% dos tumores tratados com PR eram localizados e o grau histológico foi de pouco a moderadamente diferenciado, com grau de Gleason entre 5 a 9. Estes dados confirmam que há uma alta incidência de CaP clinicamente significativo em homens com PSA < 4.0 ng/ml. Provou-se, então, que o doseamento isolado do PSAc melhora a detecção do CaP em homens com PSAt entre 2.0 e 4.0 ng/ml.<sup>75</sup>

Por outro lado, outros estudos não encontraram uma melhor especificidade na detecção de CaP com o PSAc. Uma limitação do rastreio com PSAc isoladamente prende-se com o facto de não se saber o nível do PSA total, pelo que um indivíduo com PSAc de 6.0 ng/ml, poderá ter um PSAt tão alto como 10.0 ng/ml, ou, então, dosear-se, somente 6.5 ng/ml.<sup>18</sup>

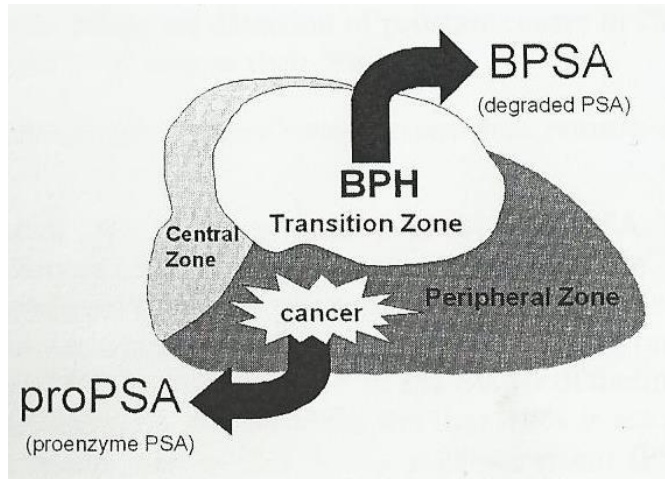
### **Isoformas do PSA livre**

Em 1997 e 2000, Mikolajczyk *et al.* relataram a utilidade das várias isoformas do PSAI no aperfeiçoamento da especificidade do PSA na detecção de CaP: o PSA-i (intacto e inactivo,

semelhante ao PSA nativo activo), PSA-B (associado a HBP) e o proPSA (pró-enzima).<sup>77 78</sup>

Os dois primeiros estão aumentados na HBP e o último está ampliado no CaP.

### **Ilustração 6 Isoformas do PSA livre<sup>18</sup>**



Em 2003, Catalona *et al.* confirmaram que a utilização da percentagem de proPSA ( $\% \text{proPSA} = \text{proPSA/PSAI} \times 100$ ) melhorava significativamente a especificidade da detecção de CaP e diminuía o número de biópsias desnecessárias em homens com PSA<sub>t</sub> entre 2.0 e 4.0 ng/ml. Para além disso, confirmaram que o proPSA identificava preferencialmente CaP mais agressivos.<sup>79</sup> Portanto, o proPSA e o PSA-B são mais específicas para a doença (CaP e HBP, respectivamente) que as outras formas do PSA medidas na prática clínica, como o PSA<sub>t</sub>, PSA<sub>I</sub> e o PSA<sub>c</sub>.<sup>18</sup>

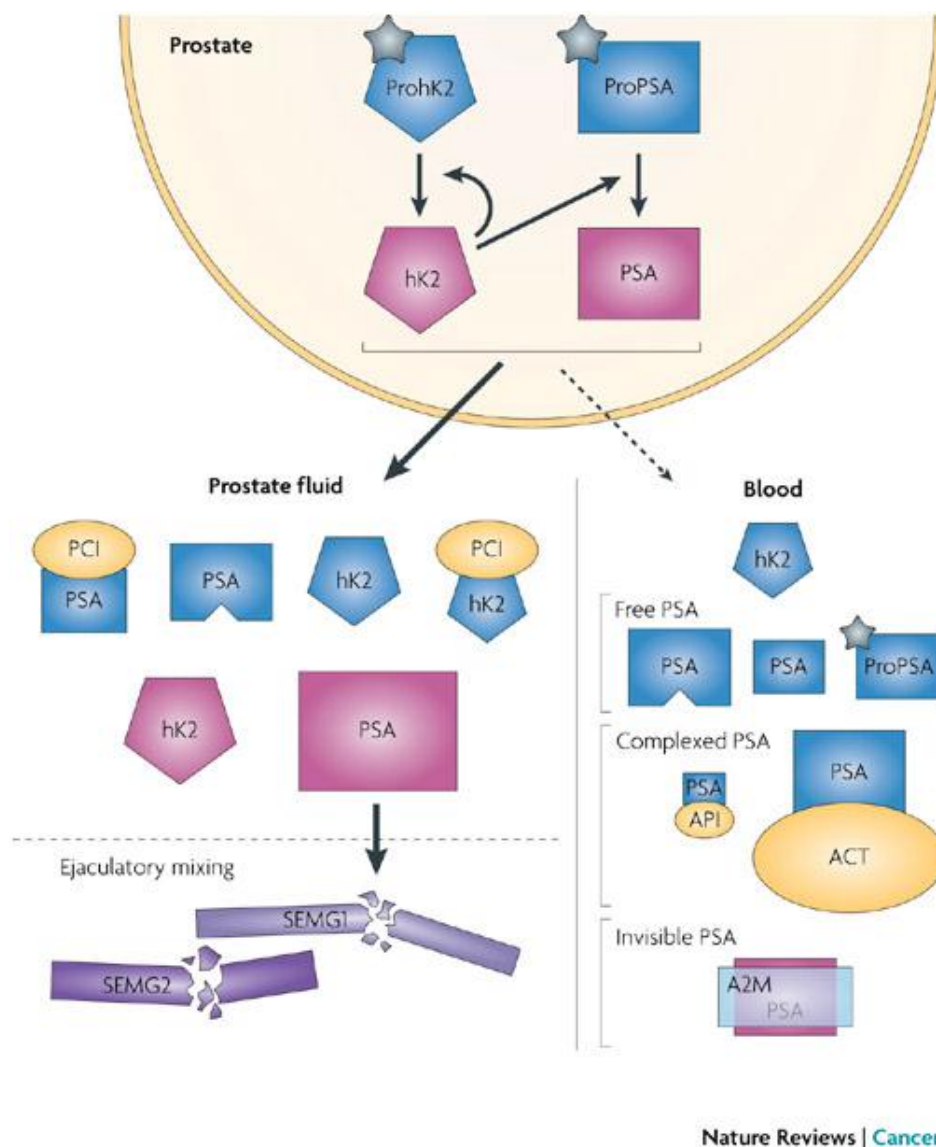
### **Caliceína humana glandular-2**

A hK2 é outro membro da família de caliceínas humanas, de que faz parte o PSA (hK3). É a responsável pela conversão do proPSA em PSA activo, ao clivar o ácido 7-amino péptido da molécula de proPSA. Está presente no sangue numa baixa concentração (picograma por

militro). A hK2 está presente no tecido prostático maligno em maiores quantidades que na HBP e, para além disso, também se apresenta aumentada no sangue dos doentes com CaP.<sup>18</sup>

Tem sido também estudada como um potencial biomarcador para o CaP, e é mais útil quando considerada em relação à percentagem de PSAI. Magklara *et al.* demonstraram que entre os homens com PSA<sub>t</sub> entre 2.5 e 10.0 ng/ml, a razão de hK2/PSA<sub>t</sub> era mais forte a prever CaP que a razão %PSA<sub>t</sub>.<sup>80</sup>

### Ilustração 7 Isoformas do PSA<sup>81</sup>



#### 6.2.4 Densidade do PSA

O conceito subjacente à DPSA é que uma dada elevação do PSA sérico tem maior probabilidade de ser causado por CaP num doente com um volume da glândula prostática pequeno do que num com a glândula aumentada.<sup>13</sup> Em 1990, Veneziano *et al.* sugeriram que o nível sérico de PSA dividido pelo volume prostático, estimado pela EPT, forneceria um índice útil da extensão do valor de PSA que reflectisse o volume prostático.<sup>82</sup> Benson *et al.* popularizaram a utilidade da DPSA na detecção do CaP nos USA. No seu estudo, o volume prostático era determinado através da peça prostatectomizada. A média de DPSA foi de 0.581 em 41 homens com CaP, comparado com 0.044 em 20 homens com HBP ( $p < 0.002$ ). Portanto, valores de DPSA mais elevados ( $> 0.15 \text{ ng/ml/cm}^3$ ) são mais sugestivos de CaP, enquanto valores mais baixos, de HBP.<sup>83</sup>

No entanto, embora os estudos iniciais sugerissem que a DPSA era um método promissor de distinguir doentes com doença prostática benigna de maligna,<sup>83</sup> relatos posteriores revelaram uma sobreposição considerável das DPSA nos dois grupos. Um estudo multicêntrico de Catalona *et al.*, que comparou a DPSA com o PSA na detecção precoce de CaP, constatou que quase metade dos CaP não teriam sido detectados com a utilização do limiar de  $0.15 \text{ ng/ml/cm}^3$  para biópsia.<sup>84</sup>

Morote *et al.*, Kuriyama *et al.* e Reissigl *et al.* calcularam a especificidade da DPSA na detecção de CaP. Encontraram valores entre 20 a 37% com sensibilidades superiores a 90%, com a utilização do cut-off de  $0.10 \text{ ng/ml/cm}^3$ . Constataram, por isso, que se evitou 20 a 37% de biópsias negativas e a taxa máxima de tumores não detectados foi 10%.<sup>85-87</sup>

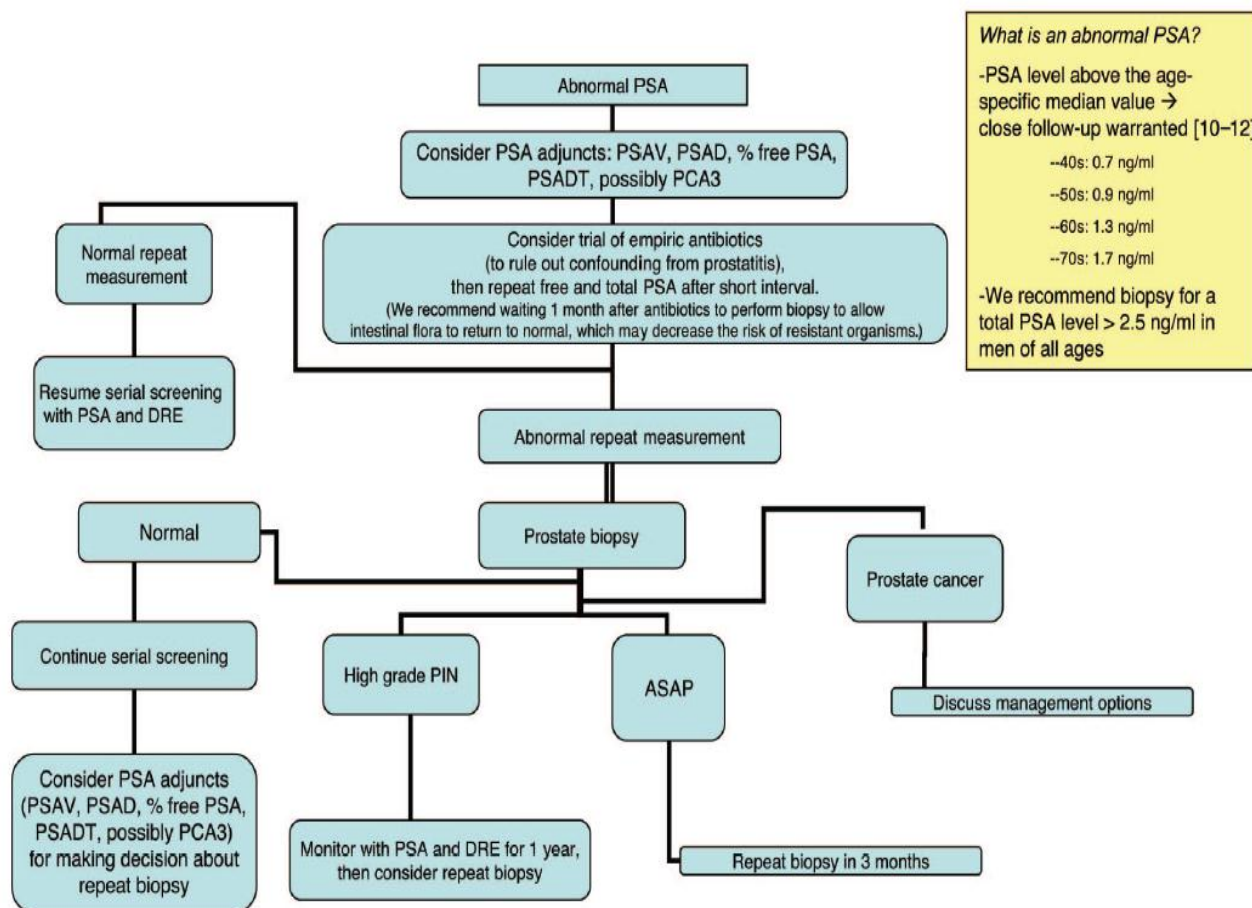
A maior limitação da DPSA é que requer a medição do volume prostático, que é realizado, convencionalmente, com a EPT. É, portanto, demorado e mais caro que uma simples análise sanguínea. Além disso, embora o volume à EPT se correlacione moderadamente com o

tamanho actual da glândula, as medições não são perfeitas, havendo uma variação no mesmo doente de mais de 15% em medições repetidas e diferenças na forma da glândula podem afectar o rigor do cálculo da DPSA.<sup>13</sup>



### 6.3 Quando recomendar biópsia prostática?

Ilustração 8 Algoritmo clínico<sup>88</sup>



ASAP, atypical small acinar proliferation; DRE, digital rectal examination; PIN, prostatic intraepithelial neoplasia.

No caso de um doente com níveis de PSA superiores à mediana da idade, a repetição imediata do teste deve ser realizada para a sua verificação.

Para avaliar a possível confusão com HBP, a DPSA deve ser estimada, bem como a %PSAI. A  $DPSA > 0.15 \text{ ng/ml/cm}^3$  e  $\%PSAI < 10\%$  é preocupante, pelo que se deve recomendar biópsia prostática.

A  $VPSA > 0.4 \text{ ng/ml/ano}$  é também uma indicação para biópsia prostática.

No caso de  $PSA < 2.5 \text{ ng/ml}$ , deve-se realizar anualmente TR e teste do PSA.

Nos homens com PSA entre 2.5 e 4.0 ng/ml, a biópsia guiada por EPT deve ser realizada ou activamente considerada. Se se optar pela observação, é necessária monitorização apertada. Utiliza-se a %PSAI ou a %PSAc, TR e doseamento do PSA anuais.

O doseamento de PSA > 4.0 ng/ml, é o patamar mínimo a que se deve recomendar biópsia a um doente.<sup>13,18,88</sup>

## **7. PSA É UM MARCADOR DE AGRESSIVIDADE DO CANCRO DA PRÓSTATA VÁLIDO E UMA FERRAMENTA IMPRESCINDÍVEL NA MONITORIZAÇÃO DA RECIDIVA TUMORAL**

O PSA, para além de ser um biomarcador válido do CaP, também se correlaciona com a agressividade da doença e com a evolução e monitorização após o tratamento.

A cinética do PSA dos doentes diagnosticados com CaP parece transmitir informação prognóstica que deve ser associada aos factores convencionais, como o PSA absoluto, o estágio clínico e o grau da biópsia. A cinética do PSA é, possivelmente, útil não só como factor prognóstico, mas também na sugestão de protocolos de terapias multimodais experimentais para aqueles com doença agressiva. Facilita a decisão racional a respeito da necessidade do tipo de terapia com intuito curativo. Estudos retrospectivos demonstram que, antes do tratamento, a cinética do PSA fornece informação prognóstica a respeito de falência terapêutica e subsequente morte por cancro.<sup>49</sup>

Apesar da controversa à volta deste tema, o PSA continua a ser o marcador tumoral mais poderoso disponível na previsão do risco para CaP e da sua agressividade, contribuindo para o diagnóstico precoce do CaP e para a avaliação do prognóstico.<sup>13</sup>

## 7.1 CANCRO DA PRÓSTATA LOCALIZADO

### 7.1.1 Valor prognóstico de um doseamento pré-tratamento de PSA

No estudo longitudinal de Antenor *et al*, constatou-se que a probabilidade da doença ser confinada ao órgão aquando da PR, é directamente proporcional ao nível de PSA inicial ao diagnóstico (Tabela 5).<sup>89</sup>

**Tabela 5** *Relação entre PSA pré-operatório, CaP localizado e sobrevida aos 10 anos livre de doença*<sup>89</sup>

PSA pré-operatório	Probabilidade de CaP localizado	Sobrevida aos 10 anos livre de doença
2.6-4.0 ng/ml	81%	88%
4.1-7.0 ng/ml	74%	80%
7.1-10.0 ng/ml	72%	76%
>10.0 ng/ml	60%	61%

O doseamento do PSA pré-tratamento foi identificado como um indicador da recorrência bioquímica pós-PR ou pós-radioterapia (RT), do score de Gleason e do estágio clínico. Numa série de 1746 homens com CaP clinicamente localizado, do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), constatou-se que os doentes com níveis pré-operatórios baixos (< 4 ng/ml) tinham um risco significativamente inferior de recidiva do PSA aos 15 anos pós-PR.<sup>90</sup> O PSA pré-tratamento é sistematicamente avaliado em nomogramas e estratificação do risco. Uma ferramenta frequentemente utilizada é a desenvolvida por D'Amico *et al*. que avalia a probabilidade em 5 anos de recidiva depois da terapia curativa. Os doentes são classificados

em 3 grupos de risco (baixo, médio e elevado) baseado no score de Gleason, nível de PSA pré-operatório e o estágio clínico (Tabela 6).<sup>91</sup>

**Tabela 6 A estratificação do risco de D'Amico et al. para falência do PSA aos 5 anos**<sup>91</sup>

<b>Grupo de risco</b>	<b>Risco de falência do PSA (%)</b>	<b>Estádio, score de Gleason, PSA (ng/ml)</b>
Baixo	<25	≤ T2a e ≤ 6 e < 10
Intermédio	25-50	≤ T2b ou 7 ou 10-20
Alto	>50	T2c ou 8-10 ou > 20

Num estudo subsequente, D'Amico *et al.* estimaram que a sobrevida aos 8 anos livre de recidiva bioquímica em doentes de risco baixo e médio com volume de tumor biopsado pequeno era significativamente favorecida com a PR, comparando-se com a RT. Enquanto a sobrevida aos 8 anos livre de recidiva bioquímica dos doentes de risco intermédio e alto com volume de tumor biopsado grande era semelhante nos dois tratamentos.<sup>92</sup>

Foi demonstrado por D'Amico *et al.*, ao utilizar esta classificação de estratificação do risco de falência do PSA, que o risco de mortalidade específica para o CaP, após PR ou RT, era maior para os doentes com risco elevado de falência do PSA.<sup>14</sup>

### 7.1.2 Valor prognóstico da DPSA, VPSA e TDPSA pré-tratamento

A DPSA, a VPSA e o TDPSA pré-tratamento são marcadores válidos de agressividade do CaP e de previsão dos resultados após terapia curativa, pelo que há uma relação directa entre os derivados de PSA, o score de Gleason e outras características patológicas adversas do tumor.

Kundo *et al.* relataram que à medida que a DPSA aumenta, há uma significativa tendência para agravar as características prognósticas histopatológicas. Para valores de DPSA < 0.1, 0.1-0.14, 0.15-0.19 e > 0.19 ng/ml/cm<sup>3</sup>, a doença era confinada ao órgão na proporção de 82%, 75%, 75%, 55%, respectivamente. Para os mesmos intervalos de DPSA, a extensão de doentes com score de Gleason superior a 7 foi de 20%, 27%, 28%, 45%, respectivamente.<sup>93</sup>

Num estudo multi-institucional de Catalona *et al.*, 74% dos doentes com DPSA pré-operatória ≤ 0.15 desenvolviam patologia favorável, comparando com 36% dos doentes com DPSA mais elevada (p < 0.001).<sup>71</sup>

Loeb *et al.* constataram que a VPSA pré-operatória média foi 0.84, 0.97 e 1.39 ng/ml/ano em homens com score de Gleason de 6, 7 e 8-10, respectivamente. Portanto, a VPSA > 2 ng/ml/ano estava associada de forma significativa a score de Gleason à PR de 7 ou mais (análise univariada e multivariada). Para além disso, a VPSA pré-operatória era, de modo expressivo, menor em homens com doença confinada ao órgão (0.82 versus 1.17 ng/ml/ano, respectivamente, p = 0.002).<sup>94</sup>

D'Amico *et al.* formaram um estudo de 1095 homens com CaP localizado, com o intuito de determinar se a VPSA, durante o ano que precedia o diagnóstico, podia prever a mortalidade cancro específica e a mortalidade de qualquer causa pós-PR. Após um acompanhamento de 5.1 anos, as mortes por CaP e por qualquer causa eram superiores nos homens com VPSA > 2.0 ng/ml/ano, apesar de submetidos a PR. Numa análise multivariada, em conjunto com os

achados clínicos ao diagnóstico (PSA, score de Gleason à biópsia e estágio clínico) ou com os achados patológicos da PR (estádio do tumor, score de Gleason, invasão ganglionar e regional), a VPSA > 2.0 ng/ml/ano continuava associada a um risco 9.8 vezes superior de morte por CaP do que com VPSA inferiores.<sup>95</sup> O mesmo grupo, também, constatou que a VPSA pré-tratamento > 2.0 ng/ml/ano era um indicador independente significativo de Gleason  $\geq 7$  e doença localmente avançada à PR.<sup>94</sup>

Num estudo constituído por 2290 homens que foram submetidos a PR e a um acompanhamento em média de 7.1 anos, Sengupta *et al.* concluíram que a VPSA era um indicador de prognóstico e que valores > 3.4 ng/ml/ano se correlacionavam com progressão bioquímica, clínica ou morte por CaP. Apuraram que o TDPSA era um forte indicador de recorrência clínica ou morte por CaP.<sup>96</sup>

Pela simplicidade da utilização da VPSA no pré-operatório em homens com diferentes níveis de PSA base, neste momento, o TDPSA é reservado, geralmente, na monitorização e prognóstico no contexto de falência terapêutica.<sup>13</sup> A cinética do PSA pré-operatória não parece ser um simples marcador substituto dos indicadores de doença agressiva convencionais clínicos ou histológicos, porque o valor prognóstico da cinética do PSA persiste nas análises multivariadas.<sup>95</sup>

Os dados sobre a cinética do PSA em doentes tratados com radiação externa ou intersticial são largamente paralelos aos doentes tratados cirurgicamente. Hanks *et al.* fundamentaram que o TDPSA pré-tratamento é um indicador significativo de sobrevida livre de recorrência bioquímica. Constataram que os doentes com TDPSA < 12 meses desenvolveram doença agressiva e, por isso, deveriam ser considerados para terapia multimodal. Neste estudo, observou-se que 57% dos doentes tiveram TDPSA lento ( $\geq 5$  anos), pelo que estes indivíduos podem beneficiar de vigilância em vez de tratamento imediato. Para além disso, concluíram

que depois de falência terapêutica, o TDPSA pode ser usado na decisão de que doentes devem ser sujeitos a terapêutica de supressão androgénica (TSA).<sup>97</sup>

D'Amico *et al.* relataram, num estudo de 358 homens com CaP localizado, tratados com RT e seguidos, em média, durante 4 anos, que uma VPSA pré-tratamento  $> 2.0$  ng/ml/ano estava associado a um risco alto de recorrência bioquímica, morte por CaP e morte por outras causas depois de radiação externa, apesar de doença de baixo grau. A VPSA é, portanto, um indicador de prognóstico pós-RT. O mesmo acontecia numa análise multivariada, depois de controle com nível de PSA sérico, score de Gleason à biópsia e estágio clínico ao diagnóstico. Aos homens que se planeia fazer RT e são saudáveis poderiam ser considerados para terapia combinada, ou seja, RT e TSA, porque esta abordagem melhora a sobrevida em homens com doença de alto grau<sup>98</sup> ou com rápida VPSA pré-tratamento.<sup>99</sup>

Eggner *et al.* observaram que o limiar da VPSA pré-tratamento de 2.0 ng/ml/ano é também um indicador de progressão tumoral depois de braquiterapia.<sup>100</sup>

O valor da VPSA como marcador prognóstico do resultado da terapia curativa é, no entanto, controverso. Num pequeno estudo de 86 doentes de Freedland *et al.*, não se encontrou qualquer relação entre VPSA pré-operatório e estágio patológico, score cirúrgico de Gleason e recorrência bioquímica pós-PR.<sup>101</sup> Achados semelhantes foram encontrados por Bianco *et al.* num estudo grande de 852 homens submetidos a PR em Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e que cumpriam os critérios elegíveis de D'Amico *et al.*. A VPSA  $> 2.0$  ng/ml/ano estava associada a estágio clínico e patológico mais avançado, mas não com o risco de recidiva bioquímica ou sobrevida. A probabilidade de morte de qualquer causa era semelhante (7% após um acompanhamento médio de 3.4 anos) independentemente do valor da VPSA ( $\leq 2.0$  ou  $> 2.0$  ng/ml/ano).<sup>102</sup>



As várias formas de calcular a VPSA são susceptíveis de desempenhar um papel neste debate. Por exemplo, King *et al.* avaliaram o efeito do intervalo antes da PR da VPSA (0-12, 12-24 ou 24-36 meses) sobre a sobrevida livre de recidiva para vários limiares de VPSA (2.0, 3.0, 4.0 e 5.0 ng/ml/ano). Os resultados sugerem que a sensibilidade da VPSA melhora com a duração do intervalo no qual é calculado, pelo que é necessário um intervalo igual ou superior a 12 meses entre os doseamentos de PSA e PR.<sup>103</sup>

### 7.1.3 Valor prognóstico do TDPSA e da VPSA depois de recidiva do PSA

Há evidências que o TDPSA é um forte indicador de prognóstico em doentes com recidiva bioquímica, embora haja uma grande variabilidade no método de o calcular. Pound *et al.* relataram a relação entre o TDPSA e o desenvolvimento de doença metastática numa grande série de 1997 homens que recidivaram bioquimicamente após-PR (por um cirurgião) para CaP clinicamente localizado. Definindo recidiva bioquímica como um nível de PSA após a cirurgia  $\geq 0.2$  ng/ml, Pound *et al.* mostraram que um score de Gleason 8-10, tempo de recidiva do PSA  $\leq 2$  anos e TDPSA  $< 10$  meses eram preditivos de desenvolvimento de doença metastática em 5 anos. Claramente, este facto tem aplicações terapêuticas importantes, pois permite instituir terapêuticas adjuvantes precocemente.<sup>104</sup>

Roberts *et al.* relataram conclusões semelhantes em 2809 homens que foram PR por doença T1/T2. A sobrevida livre de metástases aos 5 anos foi maior nos doentes com TDPSA  $\geq 6$  meses do que nos doentes com TDPSA  $< 6$  meses (93% versus 64%, respectivamente).<sup>105</sup>

A importância do TDPSA, como indicador de sobrevida, foi também confirmada por D'Amico *et al.* em 8669 doentes com cancro localizado que foram submetidos a PR (5918) ou RT (2751) entre 1988 e 2002. Concluíram que homens com recidiva bioquímica, tanto a sobrevida cancro específica, como a sobrevida global eram maiores em doente com TDPSA  $\geq 3$  meses que os, pelo contrário, com TDPSA  $< 3$  meses.<sup>106</sup>

D'Amico *et al.* responderam à questão se as características clínicas pré-tratamento preveriam um TDPSA curto em homens com recidiva bioquímica depois de tratamento curativo, num estudo prospectivo de rastreio de CaP de 1011 homens que foram submetidos a PR por doença localizada. Durante um acompanhamento médio de 4.3 anos, a VPSA  $> 2.0$  ng/ml/ano e o score de Gleason  $\geq 7$  eram indicadores de recidiva biológica, TDPSA  $< 3$  meses e sobrevida curta. Reciprocamente, um nível de PSA pré-operatório  $< 10.0$  ng/ml, CaP não

palpável, score de Gleason  $\leq 6$  e VPSA  $\leq 0.5$  ng/ml/ano estava associado a TDPSA  $\geq 12$  meses e sobrevida longa, sem recidiva do PSA. Assim, o TDPSA em combinação com o achado anatomopatológico da PR e a VPSA pré-operatória poderiam ser úteis na identificação de doentes com risco de morrer de CaP, e, subsequentemente, na otimização da sua conduta terapêutica.<sup>107</sup>

Zagars *et al.* e Lee *et al.* relataram que no caso de TDPSA pós-recidiva  $< 8$  meses há uma forte associação com doença metastática e morte por todas as causas em doentes tratados apenas com RT externa<sup>108</sup> ou em combinação com TSA.<sup>109</sup>

Com a RT externa conformada 3 dimensões, Zelefsky *et al.* observaram uma relação semelhante entre o TDPSA e a recorrência metastática.<sup>110</sup> A mortalidade específica por CaP depois de RT externa está fortemente associada ao TDPSA depois da recorrência. Em doentes com Gleason  $> 7$ , para TDPSA  $< 3$  meses versus  $\geq 3$  meses, a mortalidade foi 75% versus 15%, respectivamente. No caso dos doentes com Gleason  $\leq 7$ , a mortalidade foi 35% versus 4%, respectivamente. Analogamente, para doentes tratados com braquiterapia intersticial, a sobrevida cancro específica aos 10 anos foi 30% para doentes com TDPSA  $\leq 6$  meses versus 98% para aqueles com TDPSA  $> 10$  meses.<sup>49</sup>

#### 7.1.4 Acompanhamento na Terapêutica Conservadora

A estratégia de rastreio do CaP permite a sua detecção nos estádios iniciais da sua história natural. A justificação do tratamento radical nestas situações permanece incerta, pelo que os doentes podem beneficiar de tratamento conservador com diferimento da intervenção. Há duas alternativas, a *watchful waiting* (WW) com intuito paliativo ou a *active surveillance* (AS) com intenção curativa.<sup>1</sup>

A razão por detrás da WW é a observação de que o CaP progride devagar e é, frequentemente, diagnosticado em homens idosos com alta incidência de comorbilidades e de risco de morte. A WW pode ser considerada como alternativa válida do tratamento do CaP localizado em doentes com esperança média de vida limitada ou em doentes mais velhos com cancro menos agressivo.<sup>17</sup>

A AS foi concebida com o intuito de reduzir a proporção de sobretratamento em doentes com CaP de baixo risco e confinados ao órgão, sem, no entanto, abandonar o tratamento radical, como acontece com a estratégia de WW. Presentemente, o tratamento activo de CaP diagnosticados de novo continua a ser o *gold standard*. Contudo, qualquer que seja o tratamento utilizado no CaP localizado, há sempre uma hipótese de agravar a qualidade de vida.<sup>1</sup>

Para além dos modelos de identificação de CaP insignificante serem diferentes, as características do protocolo e do período de acompanhamento na AS diferem consoante a instituição ou o estudo (Tabela 7).<sup>1</sup>

**Tabela 7 Critérios de acompanhamento durante AS<sup>1</sup>**

<b>Estudo</b>	<b>TR</b>	<b>PSA</b>	<b>Repetir biópsia</b>	<b>EPT</b>
Van As <i>et al.</i> <sup>111</sup>	1-2ºA 3M; Depois 6M	1ºA 1-1M 2ºA 3-3M Depois 6-6M	18/24M; Depois bianual/	Ñ mencionado
Dall’Era <i>et al.</i> <sup>112</sup>	3-3M	3-3M	12/24M	6/12M
Patel <i>et al.</i> <sup>113</sup>	1ºA 3M; Depois 6-6M	1ºA 3M; Depois 6-6M	6M	6M
Soloway <i>et al.</i> <sup>114</sup>	3-3M	1-2ºA 3-3M	6/12M; Depois se indicado	Ñ mencionado

Tendo em conta o curto acompanhamento dos estudos, a maioria dos doentes permanece em AS e só até 35% dos doentes recebem tratamento activo. Por outro lado, uma vez que o doente precise de tratamento efectivo, a maioria ainda se apresenta num estágio curável de doença.<sup>111</sup> Para além disso, ocorreram poucas mortes por CaP.<sup>1</sup>

Vários estudos foram realizados com base em AS em CaP localizados (Tabela 8). Todos confirmaram, que em doentes bem seleccionados com doença de baixo risco, há uma taxa pequena de progressão e de mortes por cancro, e só alguns doentes precisam de intervenção. Contudo, são necessários mais 5-7 anos de acompanhamento para obter resultados definitivos.<sup>17</sup>

**Tabela 8 Estudos clínicos de AS no CaP localizado** <sup>17</sup>

<b>Estudo</b>	<b>Acompanhamento (anos)</b>	<b>Sobrevida global</b>	<b>Sobrevida específica por CaP</b>	<b>Progressão e Intervenção</b>
Klotz (2009) <sup>115</sup>	6.8 (1-13)	78,6%	97.2%	30%
Van den Bergh (2008) <sup>116</sup>	3.9 (0-11)	91%	99.8%	32%
Soloway (2008) <sup>114</sup>	4 (1-14.9)	Não há dados	100%	9%
Dall’Era (2008) <sup>112</sup>	3.6 (1-17)	100%	100%	24%

Diferentes critérios foram aplicados na definição de progressão tumoral, embora todos os grupos utilizaram: cut-off de TDPSA de  $\leq 2$  ou  $\leq 4$  anos e progressão do score de Gleason para  $\geq 7$  na repetição da biópsia, num intervalo entre 1 a 4 anos.<sup>17</sup>

A AS é, portanto, uma opção alternativa ao tratamento imediato em homens com CaP presumidamente insignificante. Contudo, os critérios actuais de previsão de CaP de baixo risco, confinado ao órgão, não são perfeitos; pelo que certo número de doentes que necessita de tratamento imediato pode passar despercebido.<sup>1</sup>

### **7.1.5. Acompanhamento depois do tratamento com intenção curativa**

O tratamento curativo inclui a PR ou RT, quer externa quer intersticial, ou uma combinação de ambas. As opções de tratamento alternativas que não são completamente oficiais, como a HIFU (high intensity focused ultrasound), não têm um cut-off válido e bem definido do PSA que defina falência bioquímica, mas geralmente seguem as directrizes abaixo.<sup>17</sup>

Os doentes que recebem terapêutica com intuito curativo devem ser acompanhados pela inerente responsabilidade do médico, pela possibilidade de tratamento de segunda linha (com intenção curativa), pela possibilidade de iniciar a TSA precocemente depois da recidiva ou, então como parte integrante de um estudo.<sup>17</sup>

Os procedimentos indicados nas consultas de acompanhamento da terapêutica dependem da situação clínica. O doseamento do PSA e, eventualmente, o TR, são os únicos testes realizados rotineiramente. A história clínica focada na doença deve ser sempre apurada, onde se incluem aspectos psicológicos, sinais da progressão da doença e complicações relacionadas com o tratamento. Os restantes procedimentos não são realizados habitualmente, mas sim no caso de falência bioquímica e incluem a EPT, a biópsia prostática, a cintigrafia óssea, a tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética nuclear (RMN).<sup>17</sup>

Os doseamentos do PSA são o pilar do acompanhamento da terapêutica curativa, desde que Pound *et al.* demonstraram que nenhum doente acompanhado mais de 5 anos desenvolveu recorrência clínica sem primeiro ter tido um aumento de PSA concomitante.<sup>104</sup> Há diferenças entre o que se espera após a PR ou RT, mas a recidiva do PSA quase sempre precede a recorrência clínica depois do tratamento, em alguns casos em muitos anos. Deve ser sempre confirmado a elevação do PSA sérico antes de iniciar a segunda linha de tratamento.<sup>49</sup>

A maioria dos doentes que recidiva, fá-lo cedo, mesmo que a falência clínica só seja visível anos depois. O doseamento do PSA, a história clínica específica para a doença e o TR devem

ser realizados aos 3, 6 e 12 meses pós-tratamento; cada 6 meses nos 3 anos seguintes e depois anualmente. As características tumorais ou do próprio doente podem alterar este calendário. Obviamente que a idade avançada ou comorbilidades associadas podem tornar o acompanhamento supérfluo de doentes assintomáticos.<sup>17</sup>

Uma vez que se diagnostique a recidiva bioquímica, é da maior importância a identificação dessa progressão tumoral (local ou sistémica). Cerca de 50% dos doentes PR que recidivam terão doença localizada, e os restantes ou terão unicamente metástases à distante ou, então, doença sistémica e local.<sup>17</sup>

Os parâmetros essenciais que ajudam a diferenciar a doença recorrente local e sistémica são: o intervalo de tempo entre a cirurgia e a elevação do PSA, a VPSA, o TDPSA, o estágio histopatológico e o score de Gleason da peça prostatectomizada.<sup>17</sup>

As elevações de PSA que ocorrem até 2 anos após a cirurgia estão mais associadas a recorrência à distância. Pesquisas recentes demonstraram que um TDPSA  $\leq 4$  meses pode estar associado a recidiva distante, enquanto um TDPSA médio  $\geq 12$  meses indica falência local.<sup>17</sup> De acordo com estudo de Lange *et al.*,<sup>117</sup> observou-se que a VPSA  $< 0.75$  ng/ml/ano estava associada a recorrência local em 94% dos doentes; enquanto em 56% dos doentes com doença metastática, havia VPSA  $> 0.75$  ng/ml/ano. Não há nenhuma indicação para biopsar a anastomose vesico-uretral no sentido de diagnosticar recidiva local (baixa sensibilidade e precisão preditiva) em homens com PSA  $< 1.0$  ng/ml.<sup>17</sup>

No caso de RT, qualquer aumento contínuo do PSA, depois de atingido o nadir, é sinal de recorrência local, metástases sistémicas, ou uma combinação de ambas. Contudo, devido ao fenómeno de *bounce* do PSA, a recorrência bioquímica é definida por um aumento  $> 2$  ng/ml acima do ponto nadir do PSA, de acordo com as directrizes da *American Society of*



*Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO). Depois da RT, um aumento lento do PSA é sinal de falência local, unicamente.<sup>17</sup>

Em conclusão, prevê-se a falência local depois de PR, com 80% de probabilidade, quando há um aumento do PSA após 3 anos da PR, um TDPSA  $\geq$  11 meses, score de Gleason  $\leq$  6 e um estágio  $\leq$  pT3a pN0, pTx R1. A falência sistémica depois de PR é previsível, com mais de 80% de precisão, quando há um aumento do PSA menos de 1 ano pós-terapêutica, um TDPSA de 4-6 meses, score de Gleason de 8-10 e estágio pT3b, pTx pN1. A falência local pós-RT é documentada através da biópsia prostática positiva e estudos de imagem negativos. De realçar que a biópsia prostática só está indicada se houver procedimentos locais com intuito curativo no doente em particular.<sup>17</sup>

### **Prostatectomia radical**

Após uma PR, o nível sérico de PSA deve-se tornar indetectável até 6 semanas depois da cirurgia. Por isso, um aumento subsequente do PSA é usualmente o sinal mais precoce de progressão tumoral. No entanto, só um terço dos doentes tem recorrência clínica evidente. Portanto, a definição de recorrência com critérios bioquímicos ainda é controverso, e há diversos pontos de corte utilizados na literatura. O nível persistentemente aumentado de PSA indica que ainda existe tecido produtor no corpo. Em doentes tratados com PR, significa geralmente que existe cancro residual, quer na forma de micrometástases não detectadas, quer sob a forma de doença residual por margens cirúrgicas positivas.<sup>13,17,49</sup>

É consensual que após PR retropúbica, dois valores consecutivos de 0.2 ng/ml ou mais parecem representar recorrência tumoral.<sup>17</sup> A análise retrospectiva de Amling *et al.*, com 2782 homens com CaP localizado tratados com PR, determinou o cut-off do PSA mais apropriado para definir recorrência bioquímica. Depois da recorrência bioquímica, detectou-se um

aumento subsequente do PSA em 49%, 62% e 72% dos doentes com níveis de PSA de 0.2 ng/ml, 0.3 ng/ml e 0.4 ng/ml, respectivamente. Estes dados indicam que apenas metade dos doentes com valores de PSA de 0.2 ng/ml evoluirão, pelo que deve ser considerada inicialmente terapia conservadora.<sup>118</sup>

Stephenson *et al.* argumentam que um cut-off mais elevado (0.4 ng/ml) define melhor os doentes que têm alto risco de progressão da doença. Por outro lado, constataram que o cut-off de 0.4 ng/ml está associado a um TDPSA subsequente e a risco de metástases.<sup>119</sup> Portanto, o cut-off de 0.4 ng/ml é apropriado na definição de progressão clínica e necessita de terapêutica adjuvante.<sup>17</sup>

A falência do tratamento local e as metástases podem ocorrer com PSA indetectável. É muito raro e só ocorre em doentes com patologia desfavorável (tumores indiferenciados).<sup>17</sup>

## **Radioterapia**

O PSA pode ser também utilizado na monitorização de progressão de CaP noutros tipos de tratamento. O nível de PSA cai mais devagar que na PR e pode demorar até 3 anos ou mais. Devido à quantidade variável de tecido prostático persistente após RT ou TSA, a sua aplicação é mais complicada.<sup>13,17</sup>

Em 1996, a ASTRO definiu a falência bioquímica (PSA) após RT como a subida consecutiva de três medições de PSA, depois de se ter atingido um nível nadir, obtidas com pelo menos 3 meses de intervalo. Embora a definição da ASTRO tenha sido criticada e se tenham proposto formas alternativas, seja qual for a definição, o PSA continua a ser o meio de monitorizar a progressão da doença depois de qualquer terapia para o CaP. Por essa razão, a FDA aprovou o teste do PSA como monitorização da progressão da doença, em 1987.<sup>13</sup>

No consenso de 2006 da Conferência *Radiation Therapy Oncology Group - American Society of Therapeutic Radiology and Oncology* (RTOG-ASTRO), foi estabelecida uma nova definição da falência depois da RT: aumento de 2.0 ng/ml acima do PSA-nadir pós-tratamento. Esta definição aplica-se aos doentes tratados ou não com TSA.<sup>17</sup>

Há maior probabilidade do resultado de um doente ser mais favorável, se atingir um PSA-nadir de 0.5 ng/ml. Depois da RT, o TDPSA está também correlacionado com o local de recorrência tumoral. Segundo o estudo de Hancock *et al.*, no caso de recorrência local, o TDPSA foi de 13 meses; enquanto nos doentes com metástases, o TDPSA de 3 meses.<sup>120</sup> Portanto, o TDPSA depois da recorrência pode também ser útil na classificação do local de recorrência mais provável em doentes tratados com RT. Um aumento do PSA rápido indica recorrência metastática, enquanto um aumento mais moderado está associado a recorrência local. Esta informação pode potencialmente ajudar a decidir qual a terapêutica mais adequada.<sup>49</sup>

A cinética do PSA depois de RT é perturbada pela produção contínua de PSA pela próstata, que é susceptível a inúmeras influências. Por isso, a suspensão da TSA frequentemente usada em associação à RT, pode levar a um aumento rápido do PSA, que pode ser classificado erradamente como falência bioquímica. De facto, durante o período inicial de RT externa, o PSA diminui. A cinética de PSA negativa, bem como o nível de PSA mais baixo parece ser prognóstico da sobrevida global. Depois da colocação de implantes radioactivos na próstata (Braquiterapia intersticial), pode ocorrer o fenómeno de PSA *bounce*, gerando confusão com a possibilidade de recidiva bioquímica precoce. De facto, a cinética do PSA para os dois eventos parece ser semelhante, e o intervalo de tempo desde a terapia pode ser a característica mais segura que os distingue, com a *bounce* a ocorrer tipicamente mais cedo que a recorrência.<sup>49</sup>

## **HIFU ou Crioterapia**

Têm sido utilizadas uma variedade de definições de recidiva do PSA depois destas terapêuticas. A maioria refere um cut-off de cerca de 1.0 ng/ml, eventualmente associado a uma biópsia negativa pós-tratamento. Até agora nenhum destes limites foram validados para a progressão clínica ou sobrevida e, por isso, não é possível recomendar uma definição da falência bioquímica.<sup>17</sup>

## 7.2 CANCRO DA PRÓSTATA AVANÇADO

### 7.2.1 VALOR PROGNÓSTICO DA RESPOSTA DO PSA AO TRATAMENTO NO CANCRO DA PRÓSTATA METASTIZADO HORMONO-SENSÍVEL

A TSA é o tratamento *standard* de doentes com CaP metastizado hormono-sensível.<sup>2</sup> Contudo, a sobrevida global média sob tratamento é altamente variável, de 13 a 75 meses, e reflecte a heterogeneidade biológica da doença.<sup>121</sup> Stamey *et al.* foram os primeiros a relatar a relação entre a resposta do PSA e o resultado de 36 doentes com CaP metastizado não tratado, que realizaram vários doseamentos do PSA depois de terem iniciado a TSA. Constataram que os doentes cujos níveis de PSA diminuíram para valores inferiores a 2.5 ng/ml ou se tornaram indetectáveis nos primeiros 6 meses depois de iniciada a TSA, tinham uma resposta prolongada à terapia.<sup>122</sup>

O valor preditivo da resposta do PSA na sobrevida foi confirmado por um estudo prospectivo, de fase III, conduzido por *South-west Oncology Group* (SWOG 9346), onde 1345 doentes com diagnóstico recente de CaP hormono-sensível metastizado e um PSA inicial  $\geq 5.0$  ng/ml, foram tratados com TSA (goserelina e bicalutamida) durante 7 meses. Os resultados mostraram que a normalização do PSA depois dos 7 meses de TSA era um forte indicador de sobrevida. Os doentes com níveis de PSA  $\leq 0.2$  ng/ml tinham uma sobrevida média de 75 meses, os que estavam entre 0.2 e 4.0 ng/ml, tinham 44 meses em média; quando os níveis eram superiores a 4.0 ng/ml, a sobrevida média foi 13 meses.<sup>121</sup>

### **7.2.2 VALOR PROGNÓSTICO DA RESPOSTA DO PSA AO TRATAMENTO NO CANCRO DA PRÓSTATA METASTIZADO HORMONO-REFRACTÁRIO**

Virtualmente todos os doentes com CaP metastizado hormono-sensível, tornam-se, por fim, refractários aos androgénios, em média 18-24 meses após a castração. A sobrevida média dos doentes neste estágio raramente excede os 17-19 meses, apesar da quimioterapia baseada no docetaxel. No entanto, há uma variabilidade enorme entre os doentes.<sup>2</sup>

O estudo, fase III, TAX327 foi constituído por 1006 doentes com CaP metastizado hormono-refractário distribuídos aleatoriamente entre docetaxel + prednisolona ou mitoxantrone + prednisolona. Os doentes com declínios de PSA  $\geq 30\%$  tinham uma sobrevida global de 21.6 meses, enquanto declínios  $< 30\%$  se associavam a 13.0 meses de sobrevida global. A normalização do PSA ( $\leq 4$  ng/ml) sob tratamento foi, também, identificado como factor prognóstico significativo, com uma sobrevida média de 33.3 meses versus 15.8 meses nos doentes cujo PSA não normalizou.<sup>123</sup>

### 7.2.3. VALOR PROGNÓSTICO DA RESPOSTA DO *FLARE* DO PSA DEPOIS DO INÍCIO DA QUIMIOTERAPIA

Com a utilização alargada da quimioterapia com docetaxel como tratamento *standard* dos CaP metastizados hormono-refractários, tem-se chamado a atenção para o fenómeno *flare* do PSA, isto é um aumento brusco, inesperado e paradoxal dos níveis de PSA logo após o início da quimioterapia, que é depois seguido por uma diminuição abaixo dos valores basais. Inicialmente, era considerado como um sinal de progressão da doença, mas, actualmente, há evidências que sugerem que estes doentes, de facto, são os que verdadeiramente respondem à quimioterapia.<sup>2</sup>

Em 2006, Olbert *et al.* avaliaram a sua significância clínica em 44 doentes com CaP metastizado hormono-resistente tratados com quimioterapia (docetaxel). Os níveis de PSA foram determinados antes da terapia e depois semanalmente, e os doentes eram classificados segundo o seu desfecho: os respondedores do PSA sem *flare* inicial (declínio do PSA em  $\geq 50\%$ ), os que progrediam (aumento contínuo e irreversível do PSA ou crescimento do tumor em qualquer local metastizado) ou os doentes com *flare* do PSA inicial. Dos 44 doentes, 8 (18%) tiveram *flare* do PSA (PSA aumentou para um máximo de 107-180% depois de 1-7 semanas do início da quimioterapia) e com conseqüente diminuição para níveis abaixo dos valores basais. A sobrevida global destes doentes (19 meses) foi comparada com a dos doentes que responderam mas sem *flare* do PSA (18 meses) e com os doentes cuja doença progrediu sob tratamento (7 meses).<sup>124</sup>

Embora a fisiopatologia do *flare* do PSA no início da quimioterapia não seja conhecida, este fenómeno não é raro nos doentes que respondem ao tratamento.<sup>2</sup>

#### 7.2.4 VALOR PROGNÓSTICO DO TDPSA NO CANCRO DA PRÓSTATA AVANÇADO

O TDPSA é reconhecido como um útil indicador de sobrevida em doentes com recidiva bioquímica depois de terapia curativa para CaP localizado. Há, também, evidências crescentes que o TDPSA possa prever o resultado de doentes com doença avançada.<sup>2</sup>

Numa análise retrospectiva de 224 doentes com CaP metastizado hormono-refractário, Semeniuk *et al.* avaliaram a relação entre o TDPSA e a sobrevida global. Eram necessários 3 aumentos sequenciais do PSA depois da suspensão da TSA para o diagnóstico de CaP metastizado hormono-resistente. Os doentes com TDPSA > 70 dias tiveram uma sobrevida média de 19 meses, enquanto aqueles com TDPSA ≤ 70 dias tiveram uma redução significativa da sobrevida média (11 meses) ( $p < 0.001$ ). Constataram, portanto, que um curto TDPSA pré-quimioterapia estava associado a um maior risco de morte. Numa análise multivariada, tendo em conta a idade, nível de hemoglobina, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica, o tipo de tratamento inicial do CaP e o tipo de tratamento para o CaP metastizado hormono-refractário, só o TDPSA continuava a ser uma variável significativa de sobrevida.<sup>125</sup>

O declínio do PSA durante a quimioterapia é considerado como um útil indicador de sobrevida, embora estejam em curso discussões sobre o limiar adequado. Mesmo assim, a diminuição do PSA representa um contínuo e o intervalo óptimo entre os doseamentos não foi ainda encontrado.<sup>2</sup>



### **7.2.5 ACOMPANHAMENTO NA TERAPÊUTICA DE SUPRESSÃO ANDROGÉNICA**

A grande proporção de doentes com doença metastática ou tumor localmente avançado ao diagnóstico são tratados com TSA. A falência bioquímica está, frequentemente, associada a rápida progressão tumoral sistémica.<sup>17</sup>

Os objectivos principais do acompanhamento nestes indivíduos dizem respeito à monitorização da resposta ao tratamento, assegurar a adesão do mesmo, detectar complicações potenciais do tratamento e iniciar o tratamento sintomático paliativo quando necessário.<sup>17</sup>

No entanto, a utilidade da investigação complementar em cada estágio de progressão da doença deve ser bem clarificado para evitar exames e custos económicos desnecessários. Por outro lado, as recomendações estritas do acompanhamento só são úteis se as terapêuticas efectivas possam ser oferecidas aos doentes em caso de progressão tumoral. Até à data, o problema da introdução precoce ou tardia de tratamento não-hormonal no CaP hormono-refractário não foi ainda resolvido, por isso, o acompanhamento deve ser realizado numa base individual. Para além disso, baseado no conhecimento actual, não é possível formular directrizes restritas acerca do acompanhamento depois de TSA.<sup>17</sup>

O PSA é um bom marcador no acompanhamento da evolução do CaP metastizado. O valor prognóstico do PSA (o indicador da duração da resposta ao tratamento endócrino), baseado no nível de PSA pré-tratamento ou na diminuição do PSA durante os primeiros 3 a 6 meses, tem sido usado na monitorização do CaP nas últimas décadas.<sup>17</sup>

O PSA inicial pode reflectir a extensão da doença metastática, embora alguns tumores não diferenciados não segreguem esta glicoproteína.<sup>17</sup>

Está bem demonstrado que o controlo regular com o PSA em doentes assintomáticos permite a detecção atempada da falência bioquímica, já que o aumento do nível de PSA precede os sintomas clínicos em diversos meses. Contudo, deve ser sublinhado que o PSA não é um marcador fiável da falência endócrina e não deve ser o único teste no acompanhamento. Para além disso, há relatos de progressão clínica (frequentemente, dor óssea) com níveis de PSA normais.<sup>17</sup>

No âmbito do acompanhamento, fazem parte a monitorização da creatinina, hemoglobina e função hepática, exame ósseo, ecografia abdominal e renal, radiografia torácica, monitorização dos níveis de testosterona e de complicações metabólicas.<sup>17</sup>

Depois de se iniciar a TSA, recomenda-se que os doentes sejam acompanhados aos 3 e 6 meses. No entanto, estas directrizes devem ser individualizadas.<sup>17</sup>

## **8. PERSPECTIVAS FUTURAS**

A utilização de biomarcadores na identificação de doentes com CaP começou há quase um século, mas foi completamente alterada na década de 80 com a descoberta do PSA. Apesar de detectar muitos doentes num estágio inicial e curável da doença, o seu valor tem sido alvo de constante escrutínio devido às suas várias limitações. Para colmatar este facto, estudaram-se os derivados do PSA e suas isoformas e os resultados demonstraram-se promissores, mas, por outro lado, controversos. Os biomarcadores descobertos mais recentemente, como o DD3 (PCA3), o GSTP1 e o AMACR têm características favoráveis em alguns contextos clínicos e para os utilizar correctamente são necessários estudos adicionais no sentido de definir o contexto apropriado e os parâmetros óptimos da sua utilização. Até que se descubra um biomarcador com alta sensibilidade e especificidade, a detecção envolverá provavelmente a consideração de múltiplos marcadores em combinação com outros factores clínicos.

Ao mesmo tempo, descobertas genéticas emergentes podem representar uma nova revolução na pesquisa de CaP. No futuro, o teste genómico pode melhorar a identificação de homens com risco de CaP, ou poderão orientar a utilização de biomarcadores existentes e personalizar os protocolos de rastreio.

Apesar das numerosas limitações, houve, em anos recentes, um avanço enorme na investigação de biomarcadores do CaP. No futuro, estudos contínuos destes e outros marcadores continuarão a melhorar a capacidade de estratificar o risco para CaP e o prognóstico.<sup>126</sup>

## **9. DISCUSSÃO**

O doseamento do PSA tornou-se um componente integral na detecção precoce e no controlo de doentes com CaP. O PSA fornece uma avaliação poderosa do risco de CaP e da sua agressividade.

As limitações do doseamento isolado do PSA, isto é, a baixa sensibilidade e especificidade na detecção de CaP e a incapacidade de distinguir CaP significativos e “sem importância”, originaram uma análise mais rigorosa dos seus componentes e variações ao longo do tempo, o que resultou em vários conceitos diferentes (VPSA, TDPSA, DPSA, PSAI, PSAC, proPSA e PSA-B).

Embora a biologia do CaP varie indubitavelmente de doente para doente e não se aplique a nenhum modelo, há evidências de que a cinética do PSA possa ser utilizada para prever o resultado de CaP localizado e avançado. Contudo, uma limitação comum da cinética do PSA (de onde se inclui a VPSA e o TDPSA) é a variedade de métodos de cálculo que podem resultar numa variação considerável na previsão e até em erros de conduta dos doentes. Torna-se claro que a melhor forma de utilizar a cinética do PSA no controlo do CaP está ainda por descobrir, pelo que todo o esforço deve ser concentrado no sentido de homogeneizar as ferramentas que estão actualmente disponíveis. Actualmente, o marcador mais promissor é o PSAC, pois parece melhorar o diagnóstico precoce, principalmente em doentes com PSA inferior a 4.0 ng/ml.

No futuro, o teste genómico poderá melhorar a identificação de homens com risco de CaP, orientar a utilização de biomarcadores existentes e personalizar os protocolos de rastreio. Contudo, até que ponto é justificável informar um jovem da possibilidade de vir a ter CaP num prazo de 40 ou 50 anos quando a prevenção passa por PR, podendo resultar com alguma frequência em complicações com grande impacto na qualidade de vida no homem. Ou se, por

outro lado, optar por uma observação mais apertada do mesmo jovem, as implicações socio-psico-económicas serão certamente amplas.

Em conclusão, o PSA continua a ser o marcador tumoral mais poderoso disponível na previsão do risco e agressividade de CaP, contribuindo para o diagnóstico precoce do CaP e para a avaliação do prognóstico. Acredita-se que a utilização inteligente do teste do PSA combinado com o tratamento adequado de doentes seleccionados continuará a diminuir a mortalidade do CaP com efeitos colaterais aceitáveis. Até que se descubra um biomarcador que una uma alta sensibilidade e especificidade, a detecção envolverá provavelmente a consideração de múltiplos marcadores em combinação com outros factores clínicos.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al., *Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications*. Eur Urol 2009;55(6):1321-30.
2. Fitzpatrick JM, Banu E and Oudard S, *Prostate-specific antigen kinetics in localized and advanced prostate cancer*. BJU Int 2009;103(5):578-87.
3. Rao AR, Motiwala HG and Karim OM, *The discovery of prostate-specific antigen*. BJU Int 2008;101(1):5-10.
4. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, et al., *Precipitating antigens of the normal human prostate*. J Reprod Fertil 1970;22(3):573-4.
5. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al., *Purification of a human prostate specific antigen*. Investigative urology 1979;17(2):159-63.
6. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, et al., *Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer*. J Urol 1987;138(5):1181-4.
7. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al., *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*. N Engl J Med 1987;317(15):909-16.
8. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer*. N Engl J Med 1991;324(17):1156-61.
9. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. J Urol 1994;151(5):1283-90.
10. [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov).
11. [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt).
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al., *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71-96.

13. Loeb S and Catalona WJ, *Prostate-specific antigen in clinical practice*. *Cancer Lett* 2007;249(1):30-9.
14. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al., *Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era*. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2163-72.
15. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al., *Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening*. *JAMA* 1993;270(8):948-54.
16. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al., *Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results*. *J Urol* 2004;172(3):910-4.
17. Heidenreich A, Bolla S, Joniau S, et al., *Guidelines on Prostate Cancer*. European Association of Urology 2011.
18. Han M, Gann PH and Catalona WJ, *Prostate-specific antigen and screening for prostate cancer*. *Med Clin North Am* 2004;88(2):245-65, ix.
19. Freedland SJ, *Measurement of prostate specific antigen*. UpToDate 2010.
20. Jansen FH, Roobol M, Jenster G, et al., *Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins*. *Eur Urol* 2009;55(3):563-74.
21. Loeb S and Catalona WJ, *Prostate-specific antigen screening: pro*. *Curr Opin Urol* 2010;20(3):185-8.
22. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al., *Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update*. *J Urol* 2009;182(5):2232-41.
23. [www.cancer.org](http://www.cancer.org).

24. Schroder FH, *PSA screening-a review of recent studies*. Eur J Cancer 2009;45 Suppl 1:402-4.
25. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, et al., *Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker*. Rev Urol 2007;9(3):113-23.
26. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr., et al., *Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen*. J Urol 1990;143(6):1146-52; discussion 52-4.
27. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, et al., *Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen*. J Urol 1992;147(3 Pt 2):841-5.
28. Smith DS, Catalona WJ and Herschman JD, *Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen*. JAMA 1996;276(16):1309-15.
29. Catalona WJ, Smith DS and Ornstein DK, *Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements*. JAMA 1997;277(18):1452-5.
30. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, 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):2239-46.
31. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, et al., *Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer*. Urology 2000;55(6):791-5.
32. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, et al., *The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy*. J Urol 2001;165(3):757-60.
33. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, et al., *Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening*. J Urol 2006;175(3 Pt 1):902-6.



34. Welch HG, Schwartz LM and Woloshin S, *Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal*. J Natl Cancer Inst 2005;97(15):1132-7.
35. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al., *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges*. JAMA 1993;270(7):860-4.
36. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, et al., *Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old*. Urology 2006;67(2):316-20.
37. van Vugt HA, Bangma CH and Roobol MJ, *Should prostate-specific antigen screening be offered to asymptomatic men? Expert review of anticancer therapy 2010;10(7):1043-53*.
38. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al., *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. N Engl J Med 2009;360(13):1320-8.
39. Grubb RL, 3rd, Pinsky PF, Greenlee RT, et al., *Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial*. BJU Int 2008;102(11):1524-30.
40. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, et al., *Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer*. J Natl Cancer Inst 2006;98(16):1128-33.
41. Andriole GL, *Headline results of the REDUCE Trial: the effect of dutasteride on prostate cancer risk reduction presented at American Urological Association 104th Annual Scientific Meeting Chicago. 25-30 April 2009*.
42. Singer EA, Palapattu GS and van Wijngaarden E, *Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen:*

- results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer* 2008;113(8):2053-7.
43. Hamilton RJ, Goldberg KC, Platz EA, et al., *The influence of statin medications on prostate-specific antigen levels. J Natl Cancer Inst* 2008;100(21):1511-8.
44. Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR, et al., *Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. JAMA* 1995;274(16):1277-81.
45. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al., *Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. N Engl J Med* 1996;335(5):304-10.
46. Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, et al., *The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. Cancer* 2005;103(5):1092-5.
47. Werny DM, Thompson T, Saraiya M, et al., *Obesity is negatively associated with prostate-specific antigen in U.S. men, 2001-2004. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(1):70-6.
48. Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al., *Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. JAMA* 2007;298(19):2275-80.
49. Sengupta S, Amling C, D'Amico AV, et al., *Prostate specific antigen kinetics in the management of prostate cancer. J Urol* 2008;179(3):821-6.
50. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al., *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA* 1992;267(16):2215-20.
51. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al., *Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1521-7.

52. Fang J, Metter EJ, Landis P, et al., *PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml*. *Urology* 2002;59(6):889-93; discussion 93-4.
53. Loeb S, Roehl KA, Nadler RB, et al., *Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/ml*. *J Urol* 2007;178(6):2348-52; discussion 52-3.
54. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, et al., *Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening*. *J Urol* 2007;177(2):499-503; discussion 03-4.
55. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al., *Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial*. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):529-34.
56. Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH, et al., *Is prostate-specific antigen velocity selective for clinically significant prostate cancer in screening? European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam)*. *Eur Urol* 2009;55(2):385-92.
57. Ulmert D, Serio AM, O'Brien MF, et al., *Long-term prediction of prostate cancer: prostate-specific antigen (PSA) velocity is predictive but does not improve the predictive accuracy of a single PSA measurement 15 years or more before cancer diagnosis in a large, representative, unscreened population*. *J Clin Oncol* 2008;26(6):835-41.
58. Connolly D, Black A, Murray LJ, et al., *The utility of prostate-specific antigen velocity thresholds in clinical practice: a population-based analysis*. *BJU Int* 2008;101(12):1507-12.
59. Eggener SE, Yossepowitch O, Roehl KA, et al., *Relationship of prostate-specific antigen velocity to histologic findings in a prostate cancer screening program*. *Urology* 2008;71(6):1016-9.

60. Bruun L, Becker C, Hugosson J, et al., *Assessment of intra-individual variation in prostate-specific antigen levels in a biennial randomized prostate cancer screening program in Sweden.* Prostate 2005;65(3):216-21.
61. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, et al., *Current applications for prostate-specific antigen doubling time.* Eur Urol 2008;54(2):291-300.
62. D'Amico AV and Hanks GE. *Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer.* Cancer 1993;72(9):2638-43.
63. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, et al., *Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam.* Urology 2004;63(2):316-20.
64. Spurgeon SE, Mongoue-Tchokote S, Collins L, et al., *Assessment of prostate-specific antigen doubling time in prediction of prostate cancer on needle biopsy.* Urology 2007;69(5):931-5.
65. Garzotto M, Park Y, Mongoue-Tchokote S, et al., *Recursive partitioning for risk stratification in men undergoing repeat prostate biopsies.* Cancer 2005;104(9):1911-7.
66. Garzotto M, Collins L, Park Y, et al., *PSA doubling time for the prediction of aggressive prostate cancer on repeat prostate biopsy.* ASCO Prostate Cancer Symposium 2005.
67. Heidenreich A, *Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity.* Eur Urol 2008;54(5):976-7; discussion 78-9.
68. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al., *A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer.* Cancer Res 1991;51(1):222-6.

69. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al., *Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin*. Clin Chem 1991;37(9):1618-25.
70. [www.mens-hormonal-health.com/psa-test-results.html](http://www.mens-hormonal-health.com/psa-test-results.html).
71. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al., *Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging*. Urology 2000;56(2):255-60.
72. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. JAMA 1998;279(19):1542-7.
73. Roehl KA, Antenor JA and Catalona WJ, *Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng./ml. range*. J Urol 2002;168(3):922-5.
74. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al., *Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer*. Urology 1998;52(3):372-8.
75. Horninger W, Cheli CD, Babaian RJ, et al., *Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter*. Urology 2002;60(4 Suppl 1):31-5.
76. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, et al., *Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer*. J Urol 2000;163(5):1476-80.
77. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, et al., *A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum*. Urology 1997;50(5):710-4.

78. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al., *"BPSA," a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia.* Urology 2000;55(1):41-5.
79. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al., *Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml.* J Urol 2003;170(6 Pt 1):2181-5.
80. Magklara A, Scorilas A, Catalona WJ, et al., *The combination of human glandular kallikrein and free prostate-specific antigen (PSA) enhances discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in patients with moderately increased total PSA.* Clin Chem 1999;45(11):1960-6.
81. Lilja H, Ulmert D and Vickers AJ, *Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring.* Nature reviews. Cancer 2008;8(4):268-78.
82. Veneziano S, Pavlica P, Querze R, et al., *Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer.* Eur Urol 1990;18(2):112-6.
83. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al., *Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer.* J Urol 1992;147(3 Pt 2):815-6.
84. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al., *Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves.* J Urol 1994;152(6 Pt 1):2031-6.
85. Morote J, Raventos CX, Lorente JA, et al., *Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal*

- examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng./ml.* J Urol 1997;158(2):502-4.
86. Kuriyama M, Uno H, Watanabe H, et al., *Determination of reference values for total PSA, F/T and PSAD according to prostatic volume in japanese prostate cancer patients with slightly elevated serum PSA levels.* Jpn J Clin Oncol 1999;29(12):617-22.
87. Reissigl A, Horninger W, Fink K, et al., *Prostate carcinoma screening in the county of Tyrol, Austria: experience and results.* Cancer 1997;80(9):1818-29.
88. Loeb S and Catalona WJ, *What to do with an abnormal PSA test.* The oncologist 2008;13(3):299-305.
89. Antenor JA, Roehl KA, Eggener SE, et al., *Preoperative PSA and progression-free survival after radical prostatectomy for Stage T1c disease.* Urology 2005;66(1):156-60.
90. Bianco FJ, Jr., Scardino PT and Eastham JA. *Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta").* Urology 2005;66(5 Suppl):83-94.
91. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* JAMA 1998;280(11):969-74.
92. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era.* Cancer 2002;95(2):281-6.
93. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, et al., *Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness.* J Urol 2007;177(2):505-9.

94. Loeb S, Sutherland DE, D'Amico AV, et al., *PSA velocity is associated with gleason score in radical prostatectomy specimen: marker for prostate cancer aggressiveness.* Urology 2008;72(5):1116-20; discussion 20.
95. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al., *Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy.* N Engl J Med 2004;351(2):125-35.
96. Sengupta S, Myers RP, Slezak JM, et al., *Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy.* J Urol 2005;174(6):2191-6.
97. Hanks GE, Hanlon AL, Lee WR, et al., *Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34(3):549-53.
98. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, et al., *Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy.* JAMA 2005;294(4):440-7.
99. D'Amico AV, Loffredo M, Renshaw AA, et al., *Six-month androgen suppression plus radiation therapy compared with radiation therapy alone for men with prostate cancer and a rapidly increasing pretreatment prostate-specific antigen level.* J Clin Oncol 2006;24(25):4190-5.
100. Eggener SE, Roehl KA, Yossepowitch O, et al., *Prediagnosis prostate specific antigen velocity is associated with risk of prostate cancer progression following brachytherapy and external beam radiation therapy.* J Urol 2006;176(4 Pt 1):1399-403.



101. Freedland SJ, Dorey F and Aronson WJ. *Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Urology 2001;57(3):476-80.
102. Bianco FJ, Jr., Kattan MW and Scardino PT, *PSA velocity and prostate cancer*. N Engl J Med 2004;351(17):1800-2; author reply 00-2.
103. King CR, Freedland SJ, Terris MK, et al., *Optimal timing, cutoff, and method of calculation of preoperative prostate-specific antigen velocity to predict relapse after prostatectomy: a report from SEARCH*. Urology 2007;69(4):732-7.
104. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al., *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. JAMA 1999;281(17):1591-7.
105. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, et al., *PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer*. Mayo Clin Proc 2001;76(6):576-81.
106. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al., *Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy*. J Urol 2004;172(5 Pt 2):S42-6; discussion S46-7.
107. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al., *Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure*. J Clin Oncol 2005;23(22):4975-9.
108. Zagars GK and Pollack A, *Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer*. Radiother Oncol 1997;44(3):213-21.
109. Lee AK, Levy LB, Cheung R, et al., *Prostate-specific antigen doubling time predicts clinical outcome and survival in prostate cancer patients treated with combined radiation and hormone therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(2):456-62.

110. Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, et al., *Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer*. J Clin Oncol 2005;23(4):826-31.
111. van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al., *Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance*. Eur Urol 2008;54(6):1297-305.
112. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al., *Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort*. Cancer 2008;112(12):2664-70.
113. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al., *An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy*. J Urol 2004;171(4):1520-4.
114. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, et al., *Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience*. BJU Int 2008;101(2):165-9.
115. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al., *Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer*. J Clin Oncol 2010;28(1):126-31.
116. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al., *Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly*. Eur Urol 2009;55(1):1-8.
117. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, et al., *The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy*. J Urol 1989;141(4):873-9.
118. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al., *Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?* The Journal of urology 2001;165(4):1146-51.

119. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al., *Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition.* J Clin Oncol 2006;24(24):3973-8.
120. Hancock SL, Cox RS and Bagshaw MA, *Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University.* J Urol 1995;154(4):1412-7.
121. Hussain M, Tangen CM, Higano C, 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.
122. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, et al., *Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients.* J Urol 1989;141(5):1088-90.
123. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, et al., *Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer.* J Clin Oncol 2007;25(25):3965-70.
124. Olbert PJ, Hegele A, Kraeuter P, et al., *Clinical significance of a prostate-specific antigen flare phenomenon in patients with hormone-refractory prostate cancer receiving docetaxel.* Anticancer Drugs 2006;17(8):993-6.
125. Semeniuk RC, Venner PM and North S, *Prostate-specific antigen doubling time is associated with survival in men with hormone-refractory prostate cancer.* Urology 2006;68(3):565-9.
126. Tosoian J and Loeb S, *PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer.* TheScientificWorldJournal 2010;10:1919-31.