

Artigos Originais

Avaliação comparativa dos valores de PSA total, PSA livre/PSA total e PSA complexado na detecção do cancro da próstata

Nuno Louro¹, Rui Borges¹, Pedro Massó¹, Maria Fernanda Silva², Luísa Carvalho², J. P. Moreira², J. C. Oliveira², Filinto Marcelo¹

¹ Serviço de Urologia – Hospital Geral de Santo António, Porto

² Serviço de Química Clínica – Hospital Geral de Santo António, Porto

Resumo

Introdução e objectivos: A importância da avaliação sérica das várias isoformas do PSA e da sua relação com o PSA total na discriminação entre patologia benigna e maligna da próstata mantém-se controversa. Com este estudo pretendeu-se comparar a eficácia diagnóstica do PSA e das suas fracções (livre e complexada) nos pacientes observados na nossa instituição.

Material e métodos: Foram obtidas amostras séricas de 133 pacientes consecutivos com indicação para biópsia prostática para avaliação de PSA total, PSA livre, PSA complexado e suas relações. A análise estatística foi efectuada usando curvas ROC, com cálculo da área sob a curva (ASC) para os vários parâmetros. Foi também efectuada uma análise de diferentes valores de cutoff para os vários parâmetros.

Resultados: Em 56 dos pacientes avaliados (42,1%) a biópsia revelou cancro da próstata. A maior acuidade diagnóstica foi encontrada para a razão PSA livre/PSA total (ASC=0,703), seguida pelo PSA total (ASC=0,653). A análise do PSA complexado e da relação PSA complexado/PSA total revelaram valores de ASC de 0,624 e 0,629, respectivamente.

Conclusão: Os resultados apontam para uma maior acuidade diagnóstica da razão PSA livre/PSA total nos pacientes observados na nossa instituição. Apesar disso, a especificidade deste teste mantém-se baixa, conduzindo a um número elevado de biópsias desnecessárias.

Palavras-chave: cancro da próstata, antigénio específico da próstata, antigénio específico da próstata livre, antigénio específico da próstata complexado, biópsia prostática

Correspondência:

Nuno Louro
Serviço de Urologia,
Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 PORTO
Tel.: +351 222 077 500
E-mail:
nlouro@netcabo.pt

Abstract

Introduction and purpose: The importance of seric determination of the several isoforms of PSA and their relationship to total PSA in discriminating between benign and malignant

prostatic diseases is still controversial. The authors intended to compare the diagnostic efficiency of PSA and its fractions (free and complexed) in our institution.

Material and methods: Blood samples from 133 patients with clinical indication for prostatic biopsy were taken and total, free and complexed PSA were measured. For statistical analysis we calculated the area under the curve (AUC) using receiver operating characteristic analyses for each parameter.

Results: The biopsy was positive for prostatic cancer in 6 patients (4,2%). The highest diagnostic accuracy was obtained for free/total PSA (AUC=0,703), followed by total PSA (AUC=0,653). The analysis of complexed PSA and complexed/total PSA revealed values of 0,624 and 0,629.

Conclusion: The results point that, in our institution, the free/total PSA ratio has the highest diagnostic accuracy. Nevertheless, the test specificity remains low, and a high number of unnecessary biopsies are still being undertaken.

Key words: prostate cancer, prostate specific antigen (PSA), free PSA, complexed PSA, prostate biopsy

Introdução

A suspeita clínica de cancro da próstata é habitualmente levantada por alterações no toque rectal ou por elevação no nível sérico de antígeno específico da próstata (PSA). Apesar da controvérsia em relação às vantagens do diagnóstico precoce, os dados parecem favorecer essa corrente na medida em que permitirá o diagnóstico em estádios menos avançados da doença, permitindo que uma maior percentagem de homens seja submetida a terapêuticas com intenção curativa.

A avaliação do PSA tem uma sensibilidade elevada para detecção do cancro da próstata mas uma especificidade baixa¹ (é um marcador específico de órgão mas não específico da doença, podendo estar elevado nas situações que condicionam alteração da arquitectura prostática)^{2,3}.

Várias abordagens têm sido propostas para aumentar a especificidade, nomeadamente a avaliação da densidade do PSA, da velocidade do PSA, do valor de PSA ajustado à idade ou da densidade do PSA da zona de transição^{2,4,5}. No entanto o uso destas variáveis não parece aumentar significativamente a capacidade discriminativa entre doença benigna e maligna⁶.

Uma outra abordagem tem sido a avaliação sérica das isoformas do PSA. A maioria do PSA encontra-se complexada com as antiproteases α 1-antitripsina e α 2-macroglobulina (esta última não detectável pelos testes correntes), enquanto que uma percentagem menor do PSA permanece na sua forma livre⁷.

Vários estudos têm demonstrado um aumento da especificidade sem prejuízo da sensibilidade com o uso da razão PSA livre/PSA total^{8,9}.

Outros autores demonstraram superioridade diagnóstica quando é utilizado o PSA complexado, com a vantagem de se tratar de uma determinação única¹⁰⁻¹⁴.

O nosso estudo teve como objectivo a comparação da eficácia diagnóstica da avaliação do nível sérico de PSA total, PSA complexado e relação PSA livre/PSA total nos pacientes observados na nossa instituição.

Material e Métodos

No período entre Janeiro e Junho de 2004 foi efectuada colheita de sangue venoso a 133 doentes consecutivos com indicação para a realização de biópsia prostática, de acordo com alterações ao toque rectal ou elevação do nível sérico de PSA. O sangue foi recolhido previamente à manipulação prostática em tubos Vacutainer B.D.®, sem qualquer aditivo. Todos os doentes foram submetidos a biópsia prostática eco-dirigida com recolha de pelo menos 10 fragmentos da zona periférica. Após centrifugação a 3500 r.p.m. o soro foi separado para duas alíquotas e conservado à temperatura de -40°C. Para a realização dos testes analíticos foram utilizados os analisadores automáticos Architect i2000SR da Abbott® (PSA total e PSA livre) e ACS-Centaur da Bayer® (PSA total e PSA complexado). Os reagentes utilizados foram os indicados pelo fabricante e sempre que necessário forma efectuadas calibrações (com calibradores recomendados pelo fabricante).

A análise estatística destes dados foi efectuada com o programa SPSS 11.5. A amostra foi dicotomizada, utilizando os valores de cutoff dos testes (4,0 ng/ml – PSA Total Centaur; 3,6 ng/ml – PSA Complexado; 0,70 ng/ml

Tabela I – Valores de PSA total, PSA livre e PSA complexado nos diferentes analisadores e de acordo com o resultado da biópsia

Testes	Carcinoma N=56	Doença Benigna N=77
Centaur		
PSA T (ng/ml)	8,47 (0,37-44,99)	6,77 (0,40-31,33)
PSA C (ng/ml)	6,50 (0,27-37,64)	5,21 (0,27-23,30)
% PSA C/PSA T	0,77 (0,22-2,42)	0,77 (0,32-2,42)
Architect		
PSA Total (ng/ml)	10,57 (0,39-44,44)	8,14 (0,00-35,94)
PSA Livre (ng/ml)	1,92 (0,06-22,13)	1,95 (0,23-22,13)
% PSA Livre/PSA T	0,19 (0,03-0,55)	0,21 (0,05-0,48)

PSA Complexado/PSA Total Centaur; 4,0 ng/ml PSA Total Architect; 0,93 ng/ml PSA Livre; 0,21 ng/ml PSA Livre/PSA Total Architect) e os resultados das biópsias, para a determinação dos Verdadeiros Positivos (VP) e Falsos Positivos (FP) e Verdadeiros Negativos (VN) e Falsos Negativos (FN).

Foi utilizado o coeficiente de Pearson para obtenção da matriz de correlações e o t-Student para a comparação dos resultados do PSA total obtidos com os analisadores Centaur e Architect.

Foram também obtidas curvas ROC (Receiver Operating Characteristics) para as três variáveis do analisador Centaur (PSA Total, PSA Complexado e o rácio do PSA Complexado/PSA Total) e para as três variáveis do analisador Architect (PSA Total, PSA Livre e rácio do PSA Livre/PSA Total). Foi calculada a Área Sob a Curva (ASC) para comparar a capacidade diagnóstica dos exames.

Foi ainda realizada uma análise de diferentes valores de cutoff para todos os testes.

Resultados

Foram avaliados 133 doentes com uma média de idade de 68 anos (50-86 anos). A biópsia prostática foi positiva para cancro da próstata em 56 casos (42,1%) e revelou achados histológicos benignos em 77 casos (57,9%).

A comparação dos resultados obtidos com os dois analisadores utilizando o coeficiente de Pearson e o t-Student revelou valores mais elevados para o examinador Architect, tendo sido obtida uma média de 10,57 ng/ml contra 8,47 ng/ml do analisador Centaur.

O valor médio de PSA nos doentes com cancro da próstata foi de 8,47 ng/ml (0,37-44,99) no analisador Centaur e de 10,57 ng/ml (0,39-44,44) no analisador Architect (tabela I). Em relação aos doentes com resultado histológico benigno a média de PSA encontrado foi de 6,77 ng/ml (0,4-31,33) – Centaur – e de 8,14 ng/ml (0,00-35,94) – Architect (tabela I).

A relação PSA livre/PSA total média nos indivíduos com diagnóstico de malignidade foi de 0,19 (0,03-0,55), sendo de 0,21 (0,05-0,48) nos doentes com biópsias negativas para cancro da próstata.

O valor médio de PSA complexado encontrado foi de 6,5 ng/ml (0,27-37,64) para os doentes com cancro e de 5,21 ng/ml (0,27-23,30) nos restantes.

A sensibilidade e especificidade dos vários testes foram também avaliadas (tabela II). Utilizando o cutoff standard de 4 ng/ml para o PSA total, observou-se uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 32% (Centaur) e 93% e 21% respectivamente (Architect) (tabela II). Em relação ao PSA complexado, utilizando valores de cutoff de 3,6 ng/ml foram encontrados percentagens de 71% e 40% para sensibilidade e especificidade, respectivamente. Na análise da relação PSA

Tabela II – Análise da sensibilidade e especificidade para diferentes valores de cutoff

	Cut-off	Sens.	Espec.	Cut-off	Sens.	Espec.	Cut-off	Sens.	Espec.
Centaur									
PSA T (ng/ml)	4,00	75,00	32,50	3,00	80,40	23,40	2,50	89,30	18,20
PSA Complexado (ng/ml)	3,60	71,40	40,30	2,60	76,80	29,90	1,90	87,50	19,50
Rácio C/T ng/ml (%)	0,70	85,70	28,60	0,60	91,10	9,10	0,50	94,60	2,60
Architect									
PSA T (ng/ml)	4,00	92,90	20,80	3,00	94,60	13,00	2,50	98,20	9,10
PSA Complexado (ng/ml)	9,93	75,00	31,20	0,70	78,60	19,50	0,60	80,40	7,80
Rácio C/T ng/ml (%)	0,21	76,80	40,30	0,18	71,40	66,20	0,15	55,40	75,30

Tabela III – Valores das curvas ROC para os diferentes parâmetros e analisadores

Testes	Área sob a Curva ROC (95% IC)
Centaur	
PSA T (ng/ml)	0,624 (0,527 - 0,722)
PSA C (ng/ml)	0,624 (0,527 - 0,721)
% PSA C/PSA T	0,629 (0,531 - 0,727)
Architect	
PSA Total (ng/ml)	0,653 (0,559 - 0,748)
PSA Livre (ng/ml)	0,559 (0,457 - 0,662)
% PSA Livre/PSA T	0,703 (0,609 - 0,797)

livre/PSA total (cutoff 0,21) a sensibilidade foi de 77% e a especificidade de 40%.

Como seria de esperar, a diminuição do cutoff do PSA total e do PSA complexado aumentaram a sensibilidade à custa da diminuição da especificidade. Quando o valor da relação PSA livre/PSA total diminuiu, aumenta a especificidade, diminuindo a sensibilidade.

A análise das curvas ROC (tabela III, figura 1) revelou uma maior área sob a curva (ASC) para a relação PSA livre/PSA total (0.703), com diferença estatisticamente significativa em relação aos outros parâmetros ($p < 0,05$)

(fig. 1; tabela III). Em relação ao PSA total de ambos os analisadores (Centaur e Architect) a ASC foi semelhante (0,624 e 0,653 respectivamente), sendo exactamente igual entre o PSA total e o PSA complexado (0,624).

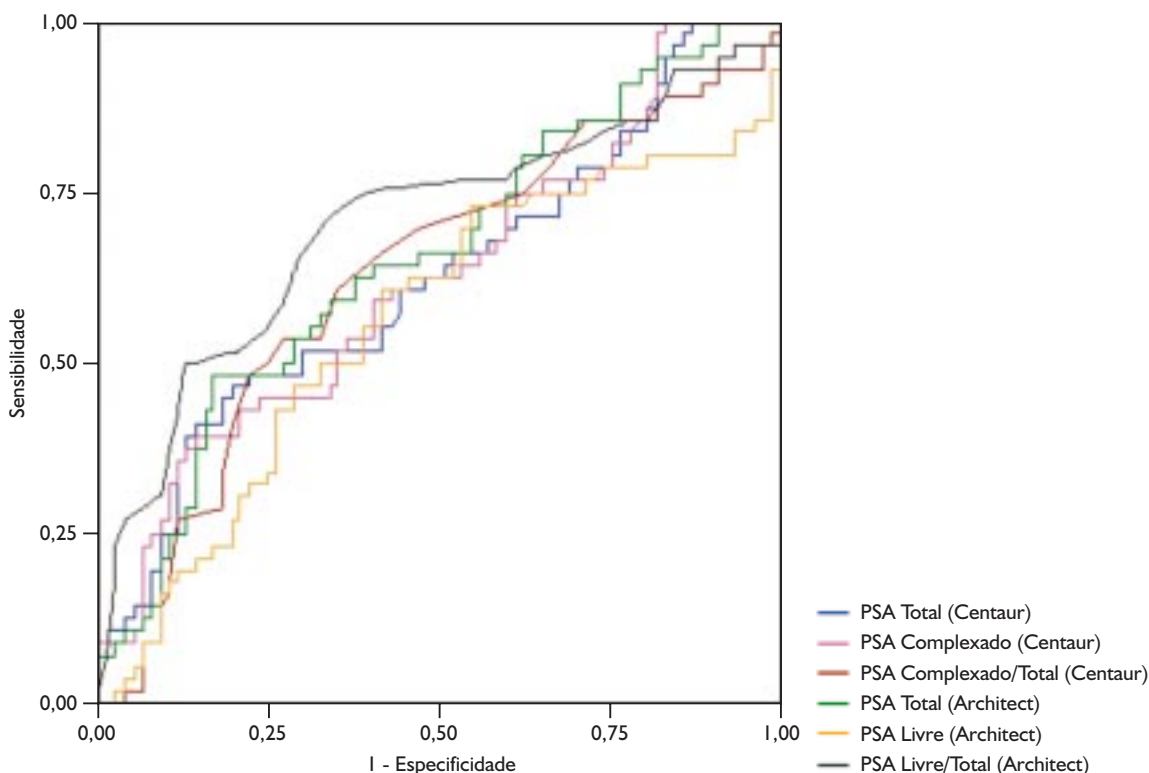
Discussão

A avaliação clínica de pacientes com PSA elevado resulta na realização de biópsias prostáticas desnecessárias num número substancial de homens. A tentativa de aumentar a especificidade da análise do valor sérico de PSA levou a que vários investigadores se debruçassem sobre as suas isoformas, com resultados conflituosos.

Por razões desconhecidas a percentagem de PSA na sua forma livre é menor nos doentes com carcinoma da próstata¹⁵. Por outro lado, estes doentes apresentam uma maior quantidade de PSA ligado à α 1-antiquimiotripsina^{15,16}.

Carson *et al*, num estudo com número elevado de doentes, concluíram que o uso da relação PSA livre/PSA total estava relacionado com um aumento quer da sensibilidade, quer da especificidade¹⁷. Catalona *et al* concluem, num estudo multicêntrico que envolveu 773 indivíduos, que utilizando a percentagem de PSA livre de

Fig. 1 – Curvas ROC para os diferentes parâmetros e analisadores



25% como cutoff permitiria diminuir em 20% o número de biópsias desnecessárias, mantendo uma sensibilidade elevada⁸.

Partin *et al*, por outro lado, não encontraram qualquer melhoria da acuidade diagnóstica com o uso da relação PSA livre/PSA total e que o PSA complexado confere uma maior especificidade que o PSA total para o diagnóstico de cancro da próstata, advogando o seu uso como teste inicial¹⁰. O uso do PSA complexado teria a vantagem teórica de se obter apenas um teste laboratorial, sem o efeito dilucional que o volume prostático tem sobre a percentagem de PSA livre e com uma maior estabilidade *in vitro*^{2,18}.

Os nossos resultados não confirmaram esta hipótese, sendo que a percentagem de PSA livre revelou apresentar uma maior acuidade diagnóstica que o valor de PSA total e de PSA complexado. Estes resultados foram sobreponíveis aos apresentados por Stamey e Yemoto¹⁹.

Apesar de vários valores de cutoff terem sido sugeridos para a relação PSA livre/PSA total, idealmente este valor deverá ser individualizado de acordo com as expectativas do doente e do médico. Sendo assim, se se deseja aumentar a sensibilidade de modo a que o número de cancros prostáticos não diagnosticada seja menor, a percentagem de PSA livre considerada como cutoff deverá ser mais elevada. Se, por outro lado, a principal preocupação for a evicção de biópsias prostáticas desnecessárias, o valor de cutoff poderá ser mais baixo.

Conclusões

Este estudo demonstrou que, na população de doentes assistidos na nossa instituição, a percentagem de PSA livre/PSA total apresenta uma maior eficácia diagnóstica do que o valor de PSA total e o valor de PSA complexado. No entanto a especificidade do teste mantém-se baixa, pelo que se aguarda com alguma expectativa os estudos em curso de outras isoformas de PSA (pPSA, bPSA, nPSA, iPSA) e de outros marcadores (HK2, uPM3).

Bibliografia

1. Partin AW, Oesterling JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: update. *J Urol* 152: 1358-1368, 1994.
2. Schmid HR, Priker L, Sturgeron CM, Semjonow A: Diagnosis of prostate cancer – the clinical use of prostate specific antigen. *EAU Update Series* 1: 3-8, 2003.
3. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, Rittenhouse HG, Lein M, Loening SA: Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 59: 2-8, 2002.
4. Filella X, Truan D, Alcover J, Quintó L, Molina R, Luque P *et al*: Comparison of several combinations of free, complexed, and total prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer in patients with urologic symptoms. *Urology* 63(6): 1100-1103, 2004.
5. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR *et al*: Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter european trial. *Urology* 60 (4A): 4-9, 2002.
6. Karakiewicz PI, Aprikian AG: Prostate cancer: 5. Diagnostic tools for early detection. *Can Med Assoc J* 159: 1139-1146, 1998.
7. Lilja A, Christensson A, Dahlén U *et al*: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 37: 1618-1625, 1991.
8. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A *et al*: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter trial. *JAMA* 279(19): 1542-1547, 1998
9. Ludereic A, Chen YT, Soriano TF *et al*: Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 46: 1871-1875, 1995
10. Partin *et al*: Complexed prostate-specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 170: 1787-1791, 2003.
11. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE *et al*: Complexed prostate-specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate-specific antigen for detectin prostate cancer. *J Urol* 165(5): 1476-1480, 2000.
12. Sözen S, Eskicorapci S, Küpeli B, Yrkileta L, Altinel M, Özer G *et al*: Complexed prostate-specific antigen density is better than the other prostate-specific antigen derivatives for detection of prostate cancer in men with total prostate-specific antigen between 2,5 and 20ng/ml: results of a prospective multicenter study. *Eur Urol* 47: 302-307, 2005.
13. Parsons JK, Partin AW: Applying complexed prostate-specific antigen to clinical practice. *Urology* 63: 815-818, 2004.
14. Tanguay S, Bégin SR, Elhilali MM, Behlondi H, Karakiewicz PI, Aprikian AG: Comparative evaluation of total prostate-specific antigen, free/total prostate-specific antigen and complexed prostate-specific antigen in prostate cancer detection. *Urology* 95(2): 261-265, 2002.

15. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Matikainen MT, Cocke AT *et al*: Serum prostate specific antigen complexed to alpha I-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 150: 100-105, 1993.
16. Stenman U-H, Pearson JD, Metter EJ *et al*: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 51: 222-228, 1991.
17. Carlson GD, Calvanese CB, Partin AW: An algorithm combining age, total prostate-specific antigen and percent free prostate-specific antigen to predict prostate cancer: results on 4298 cases. *Urology* 52: 455-461, 1998.
18. Pironen T, Petterson K, Seronpää M, Stenman U-H, Oesterling JE, Lövgren T, Lilja H: *In vitro* stability of free prostate-specific antigen and prostate-specific antigen complexed to alpha I-antichymotrypsin in blood samples. *Urology* 48(6A): 81-87, 1996.
19. Stamey TA, Yemoto CE: Examination of three molecular forms of serum prostate-specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *J Urol* 163: 119-126, 2000.