

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO ó UFES
RESIDÊNCIA MÉDICA EM UROLOGIA**

THIAGO AYUPE MOTA

**BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO DE
CÂNCER DE PRÓSTATA**

REVISÃO DA LITERATURA ATUAL

**VITÓRIA ó ES
2009**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES

THIAGO AYUPE MOTA

**BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO
DE CÂNCER DE PRÓSTATA**

REVISÃO DA LITERATURA ATUAL

**MONOGRAFIA APRESENTADA AO PROGRAMA DE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM UROLOGIA, DO CENTRO
BIOMÉDICO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ESPÍRITO SANTO, COMO PRÉ-REQUISITO PARA
CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA MÉDICA.**

**VITÓRIA 6 ES
2009**

Agradeço a todos os preceptores e colegas de residência, que se tornaram amigos e me presentaram com ensinamentos inestimáveis de Urologia e de vida.

RESUMO

O Adenocarcinoma de Próstata representa um problema significativo de saúde pública, por ser o tumor maligno não-cutâneo mais freqüente no sexo masculino e o segundo em mortalidade [1]. No ano de 2007, 218.890 novos casos foram diagnosticados nos USA e 27.050 óbitos foram atribuídos ao câncer de próstata [2,3,4,5]. As limitações do PSA como biomarcador para screening, caracterizadas pela baixa sensibilidade para taxas aceitáveis de falso-positivos, são bem conhecidas [6]. Apesar de o PSA ser o melhor marcador tumoral atualmente empregado em medicina, a identificação de Adenocarcinoma de próstata em biópsias indicadas por sua elevação em apenas 25 % a 33% dos casos [7] traduz bem a idéia de que se trata de um biomarcador específico de tecido prostático, porém não exclusivo de câncer de próstata.[8]. Tal cenário indica claramente a necessidade de um novo marcador que aumente a especificidade sem piorar a sensibilidade da detecção do câncer de próstata [6]. Este trabalho foi motivado pela leitura recorrente de artigos, nas principais publicações urológicas, acerca de novos biomarcadores promissores para detecção de tal tumor. O método seguido foi a revisão bibliográfica em livros e periódicos acerca do tema. O conteúdo do trabalho retrata que, apesar de vários novos marcadores terem surgido nos últimos anos, apenas alguns mostraram valor clínico, os quais serão descritos a seguir.

Palavras-chave: Biomarcadores ó Diagnóstico ó Próstata ó Adenocarcinoma.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:
Sensibilidade especificidade de diferentes níveis de corte de PSA.

PSA (ng/mL)	Sensibilidade	Especificidade
1,1	83,4%	38,9%
2,1	52,6%	72,5%
2,6	40,5%	81,1%
3,1	32,2%	86,7%
4,1	20,5%	93,8%
6,1	4,6%	98,5%
4,1	0,9%	99,7%

Tabela 2: Valores de PSA ajustados à idade

Idade (anos)	Valor normal de PSA (ng/mL)
-	0 – 2,5
40-49	3,5
50-59	4,5
60-69	6,5
70-79	

Tabela 3:
Probabilidade de CaP baseado no tPSA e na %PSALT

PSA (ng/mL)	Probabilidade de (CaP%)	%PSALT	Probabilidade de CaP (%)
1 a 3	-	<20	11
4 a 10	25	0 a 10	56
-	-	10 a 15	28
-	-	15 a 20	20
-	-	20 a 25	16
-	-	>25	8

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACP	Adenocarcinoma de próstata
PSA	Antígeno prostático específico
USTR	Ultrassom trans-retal
CaP	Câncer de próstata
FDA	Food and Drug Administration
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IMC	Índice de massa corporal
PSAV	Velocidade do PSA
PSADT	Tempo de duplicação do PSA
cPSA	PSA complexado
PSAL	PSA Livre
%PSALT	Relação entre PSAL e PSA total
tPSA	PSA total
iPSA	forma intacta do PSA livre
proPSA	forma precursora do PSA livre
nPSA	PSA livre clivado (<i>nicked</i>)
bPSA	PSA livre benigno
hK2	Calicreína humana 2
uPA	Ativador do Plasminogênio de tipo uroquinase
uPAR	Receptor celular do Ativador do Plasminogênio tipo uroquinase

PSMA Antígeno Prostático Específico de Membrana

EPCA-2 Antígeno Prostático Específico Precoce 2

AMACR Metilacil-CoA racemase

SUMÁRIO

	<i>Página</i>
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. HISTÓRICO: PSA - A REVOLUÇÃO NA DETECÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA.....	13
3. O PSA E O CÂNCER DE PRÓSTATA.....	15
3.1 ó Biologia do PSA.....	15
3.2 ó PSA como ferramenta na detecção de CaP.....	16
3.3 ó Estratégias para aumentar a acurácia do PSA.....	17
3.3.1 ó PSA ajustado à idade.....	18
3.3.2 ó Densidade do PSA.....	19
3.3.3 ó Velocidade a Tempo de Duplicação do PSA.....	20
3.3.4 - PSA Livre.....	21
3.3.5 - PSA Complexado.....	23
3.3.6 - Subtipos de PSA livre.....	24
3.3.7 - Dosagem do PSA na urina.....	25
4. PCA3 (DD3).....	27
5. CALICREÍNA HUMANA 2.....	29
6. RECEPTOR CELULAR DO ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO DE TIPO UROQUINASE.....	30
7. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO DE MEMBRANA.....	31
8. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO PRECOCE.....	32
9. ANTICORPOS PRÓSTATA-ESPECÍFICOS.....	34
10. HIPERMETILAÇÃO DO GSTP-1.....	35

11. CONCLUSÃO.....	36
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

1 6 INTRODUÇÃO:

O Adenocarcinoma de Próstata (ACP) é o tumor mais prevalente e a segunda causa de morte por neoplasias em homens adultos. Uma criança nascida nos dias atuais tem 16% de risco de desenvolver ACP em sua vida e 3,4% de morrer da doença [3,5,9,10].

O Antígeno Prostático Específico (PSA) foi aprovado como marcador de seguimento do câncer de próstata em 1986 e como teste de detecção em 1994. A avaliação anual utilizando-se a dosagem de PSA e o toque retal de forma combinada levou a um aumento substancial na incidência do ACP na década de 90, com um posterior declínio até uma taxa estável a partir de 2001. A dosagem de seus níveis sanguíneos tornou-se prática comum, permitindo a detecção da doença ainda em fases precoces, o que não seria possível com a utilização isolada do toque retal da próstata [11].

Catalona *et al.* relataram estudo prospectivo randomizado com 10 mil homens submetidos a rastreamento baseado no PSA, cujos resultados foram comparados com um grupo de 266 homens cujo rastreamento baseou-se apenas no toque retal. Dos tumores diagnosticados com PSA > 4ng/mL, 29% tinham tumor localmente avançado contra 57% daqueles diagnosticados somente pelo exame retal, demonstrando a importância da inclusão do PSA no screening para a detecção de tumores menos invasivos [12].

As evidências mostram que o rastreamento prostático combinado detecta tumores em estágio mais precoce, menos agressivos e tem potencial de diminuir os índices de mortalidade câncer-específico [13]. Deve-se destacar que os pacientes diagnosticados no screening anual atualmente têm potencial de cura de 70%, o que contrasta muito favoravelmente com os 30% a 40% da era pré-PSA [14,15].

O estudo ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), apresentado no último AUA Annual Meeting pelo Dr. Fritz Schroder, da Holanda, com

162.387 homens com idade entre 55 e 69 anos e follow-up médio de 8,8 anos, mostrou uma redução do risco relativo de mortalidade em 27% nos pacientes com diagnóstico precoce de ACP por screening com PSA + toque retal realizados, em média, a cada 4 anos em relação aos pacientes não submetidos a screening [16,17]. Em 2008, pesquisadores da Singapura, ao compararem o intervalo de screening de 2 anos com o de 4 anos num total de 36.763 pacientes randomizados entre os grupos, concluíram que o menor intervalo de screening apresentava maior taxa de detecção tumoral [18].

O PSA ainda é o melhor marcador tumoral disponível entre todos os tipos de câncer, sendo, por exemplo, mais específico do que a mamografia na detecção do câncer de mama [19]. Entretanto, não é um marcador perfeito. Elevações dos níveis sanguíneos de PSA refletem não só a presença de câncer, mas podem também estar relacionados com hiperplasia prostática benigna (HPB) ou prostatite [20]. O PSA, portanto, é um marcador específico de tecido prostático, mas não um marcador exclusivo de ACP. Somando-se a esses fatores, existem também controvérsias relativas aos níveis de normalidade do PSA sérico. Diferentes níveis de corte de PSA falham em identificar corretamente pacientes portadores de ACP e ao mesmo tempo excluir aqueles que não apresentam a doença [21].

Apesar do desenvolvimento de novos testes e da descoberta de diferentes formas moleculares, ainda não existe consenso sobre qual é a melhor forma de intensificar a acurácia dos métodos de detecção de ACP por meio da dosagem do PSA. A utilização de um único nível de corte é inapropriada por não diagnosticar um importante número de casos. Qualquer tentativa de melhorar a taxa de detecção implica o risco de perda de especificidade e, por conseguinte, a realização de um maior número de biópsias desnecessárias. A utilização de estratégias como a medida da densidade do PSA, o PSA ajustado à idade, a velocidade do PSA e a dosagem de suas formas moleculares ainda é feita sob ressalvas, uma vez que, dentre

elas, somente a relação PSA livre / PSA total comprovadamente resultou no aumento da acurácia da detecção do CaP [22].

Embora o PSA ainda seja fundamental, esse cenário indica claramente a necessidade de um novo marcador que aumente a especificidade sem piorar a sensibilidade na detecção do CaP. Dentre os vários novos marcadores que foram surgindo nos últimos anos, serão apresentados a seguir aqueles que mostraram valor clínico até o presente momento [23].

2 ó HISTÓRICO: PSA - A REVOLUÇÃO NA DETECÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

A dosagem sanguínea do PSA é um dos exames de diagnóstico mais familiares ao urologista da atualidade. Antes de 1986, quando o FDA aprovou a sua utilização para o monitoramento (seguimento) do câncer de próstata, não havia teste sanguíneo específico para diagnóstico, sendo o exame digital da próstata o único método de *screening* possível, o que levava frequentemente ao diagnóstico tardio da doença. Após o início de sua utilização, milhões de homens já se beneficiaram com o diagnóstico precoce do CaP.

O teste do PSA é o produto de um trabalho de muitas décadas. Em 1970, o imunologista R. J. Albin, de Nova Iorque, iniciou as observações sobre o PSA, que foram entendidas pelo grupo de T. Ming Chu, que em 1979 purificaram o antígeno. Em 1980, Lawrence D. Papsidero confirmou a sua presença no sangue de pacientes com CaP e novamente o grupo liderado pelo Dr. Chu introduziu o teste do PSA como *screening* para a detecção precoce do câncer de próstata.

Posteriormente, Willian Cooner, da Universidade do Sul do Alabama, e Willian Catalona, da Universidade de Washington, produziram dois estudos distintos (1990 e 1991), no qual demonstraram que a combinação do PSA e do exame digital da próstata era o método mais efetivo na detecção do câncer de próstata.

Em 1987, Thomas Stamey, de Stanford, demonstrou que apesar do PSA ser bem mais sensível do que a utilização da fosfatase prostática e da fosfatase alcalina, não era um teste muito específico e outras razões poderiam levar ao seu aumento ó idade, HPB, prostatite entre outras. Essas observações levaram à necessidade de refinamentos do teste para que fossem evitados os alarmes relacionados a um grande número de falso positivos.

Em 1991, os cientistas escandinavos Hans Lilja e Ulf-Hakan Stenman sugeriram que o PSA livre estava diminuindo nos pacientes com câncer. Porém, foi Catalona que em 1998 confirmou que a relação entre o PSA livre e o PSA total era o melhor método de confirmar a indicação de biópsia em pacientes com valores de PSA aumentados.

Em 1992, H. Ballentine Carter, da Johns Hopkins, demonstrou que o aumento do PSA com o passar do tempo era maior em pacientes com câncer, enquanto Mitchell Benson, da Columbia, descreveu a relação entre a densidade do PSA (quantidade de antígeno produzido por cm^3 de tecido) e o risco de câncer. Essas duas descobertas conseguiram refinar a utilização do teste do PSA mesmo antes da popularização do PSA livre que só iria ocorrer alguns anos depois.

Outro urologista da Johns Hopkins, Alan Partin, trabalhando com Patrick Walsh, desenvolveu tabelas de probabilidade desenhadas para o estadiamento do tumor que serviriam como preditoras do tratamento cirúrgico. Estas tabelas foram continuamente atualizadas e hoje são utilizadas por urologistas em todo o mundo.

Em 1993, Joseph E. Osterling, da Clínica Mayo, introduziu a idéia de que o PSA poderia ser idade-específico, sugerindo que homens jovens teriam valores de PSA mais baixos que homens mais velhos, e que a observação dos valores e dos pontos de corte deveriam ser diferentes entre as idades.

Atualmente, muitos cientistas apontam que estes resultados são apenas a ponta do iceberg para futuras descobertas e evoluções. O alvo atual é a caracterização de isoformas do PSA, antígenos produzidos por tecido benigno e não apenas por tecido maligno. A diferenciação destes diferentes tipos de PSA tornaria o teste tão preciso que praticamente eliminaria a existência de falsos positivos [24].

3 6 O PSA E O CÂNCER DE PRÓSTATA

3.1 ó Biologia do PSA

O PSA é uma protease de regulação andrógena, sendo produzido tanto pelo tecido prostático normal quanto pelas células do câncer. Está presente no líquido seminal, onde apresenta a função de liquefação do sêmen, atuando no gel formado após a ejaculação.

Elevações plasmáticas de PSA ocorrem como resultado da desestruturação da arquitetura prostática normal, permitindo que suas moléculas se difundam no tecido prostático e ganhem acesso ao sistema circulatório. Isso pode ocorrer em varias afecções prostáticas (CaP, HPB e prostatite) ou em casos de manipulação local (massagem prostática, biópsia, ressecção transuretral, etc.). Níveis elevados de PSA em pacientes portadores de CaP não podem ser explicados pelo aumento de sua síntese. Na verdade, a produção do PSA é ligeiramente menor no tecido prostático canceroso quando comparada à do tecido prostático normal. A desestruturação da arquitetura prostática que ocorrem nos casos de câncer é que permite que grandes quantidades de PSA ganhem acesso ao sistema circulatório.

Etnia, idade e índice de massa corporal (IMC) também têm influência nos níveis sanguíneos de PSA. Homens negros sem CaP apresentam níveis mais elevados de PSA quando comparados aos de homens brancos, provavelmente refletindo uma maior produção. Obesos apresentam níveis sanguíneos de PSA mais baixos, provavelmente pela influência de níveis maiores de estrogênios. Por conseguinte, a população obesa tem o risco de apresentar um diagnóstico mais tardio de CaP[25]. A influência da idade nos níveis de PSA será discutida posteriormente.

3.2 ó PSA como ferramenta na detecção de CaP

As evidências que indicam que o risco de detecção de CaP está relacionado com os níveis plasmáticos de PSA são inquestionáveis. O valor de 4ng/mL foi inicialmente recomendado como nível de referência para a indicação de biópsia. A sensibilidade e a especificidade desse nível de PSA são de 20% e 94%, respectivamente. Além da baixa sensibilidade, a utilização do ponto de corte de 4ng/mL apresenta um valor preditivo positivo de apenas 37% e um valor preditivo negativo de 91%, o que se traduz na probabilidade de 25% de se ter CaP em pacientes com níveis de PSA entre 4 e 10ng/mL.

Como a biópsia prostática é raramente realizada em pacientes com baixos níveis de PSA, existe muita dificuldade de se comprovar os valores da sensibilidade e da especificidade do teste. O Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) foi o primeiro estudo a avaliar a incidência e a agressividade do CaP em homens com níveis sanguíneos de PSA abaixo de 4ng/mL e toque retal sem alterações. Entre os pacientes com níveis de PSA (ng/mL) <0,6; de 0,6 a 1,0; de 1,1 a 2,0; de 2,1 a 3,0; e de 3,1 a 4,0; a incidência de CaP foi de 7%, 10%, 17%, 24% e 27%, respectivamente. Podemos observar que a incidência de CaP em pacientes com níveis de PSA acima de 2ng/mL diferiu muito pouco daquela observada em pacientes com níveis de PSA entre 4 e 10 ng/mL. Portanto, esse estudo demonstrou que a presença de CaP não é rara em pacientes com PSA abaixo de 4ng/mL [26].

Conforme a tabela anexa de sensibilidade e especificidade do PSA, qualquer tentativa de se aumentar a taxa de detecção acarreta uma taxa maior de falso positivo. Por exemplo, a redução do ponto de corte para >2,5ng/mL aumenta a sensibilidade para 40%, mas leva a uma diminuição da especificidade para 19%, o que se traduz em realização de mais biópsias desnecessárias. A utilização de níveis acima de 4ng/mL, por outro lado, leva a não-detecção de muitos cânceres agressivos. **(Tabela 1)**

A utilização do ponto de corte de 4ng/mL vem sendo muito criticada. Thompson e colaboradores mostraram que a incidência de CaP em pacientes com PSA < 4,0ng/mL é de aproximadamente 15%, sendo que 15% destes pacientes têm doença de alto grau [27, 28]. Não obstante esse nível de PSA não identificar todos os pacientes portadores de CaP (mesmo os de alto grau), ele ainda pode ser responsável pela indicação de grande quantidade de biópsias desnecessárias. Qualquer tentativa de aumentar a sensibilidade do teste acarretará uma perda de sua especificidade e, até o presente momento, nenhum valor alcançou ampla aceitação. A avaliação do risco de CaP de cada paciente depende de fatores como história familiar, IMC, idade, raça, entre outros. Devemos ter em mente que a dosagem sanguínea do PSA representa uma ferramenta valiosa nessa avaliação, devendo ser utilizada em conjunto com os outros parâmetros para a definição do melhor momento para a realização da biópsia prostática.

3.3 ó Estratégias para aumentar a acurácia do PSA

A observação das variações dos níveis de PSA ao longo do tempo e a utilização de parâmetros clínicos e dados propedêuticos podem ser usados na prática clínica com o intuito de incrementar a acurácia do PSA na detecção do CaP. Essas estratégias ajudam na identificação de pacientes em risco de câncer de próstata quando a dosagem isolada do PSA total não consegue distinguir adequadamente aqueles em alto risco. Elas proporcionam uma avaliação e um entendimento mais individualizados do paciente, permitindo uma melhora na taxa de detecção do câncer, ao mesmo tempo em que reduzem a realização de biópsias prostáticas desnecessárias.

3.3.1 ó PSA ajustado à idade

Os níveis sanguíneos de PSA não se mantêm estáveis ao longo da vida. Algumas afecções prostáticas benignas são raras em jovens, mas bastante comuns em adultos e idosos: HPB, por exemplo, é raramente observada em homens com menos de 40 anos de idade, mas está presente em cerca de 50% dos homens acima de 50 anos, e em quase 90% dos mesmos após os 80 anos de idade [29]. Sendo a HPB uma causa potencial de elevação do PSA, espera-se que os níveis plasmáticos médios de PSA aumentem com a idade, principalmente após os 50 anos. A utilização de valores específicos de PSA para cada faixa etária foi proposta como uma forma de aumentar a sensibilidade do exame para a detecção de CaP em pacientes mais jovens e a especificidade naqueles mais idosos. A adoção desses valores acarretou a diminuição de biópsias desnecessárias em idosos e o aumento da detecção do CaP nos mais jovens[30]. **(Tabela 2)**. Estudos posteriores, entretanto, mostraram que a utilização de valores de PSA ajustados para a idade deixa de diagnosticar de 20% a 60% dos cânceres em pacientes com mais de 60 anos. Esse baixo índice de sensibilidade é bastante criticado, o que torna a utilização do PSA ajustado à idade um parâmetro não totalmente aceito [31].

Vários estudos mostram que os níveis de PSA já estão elevados décadas antes do diagnóstico de CaP e que, portanto, as dosagens de PSA poderiam ser feitas antes da idade recomendada para o início do rastreamento. Loeb e colaboradores estudaram 1.178 homens com 40 anos de idade que apresentavam fatores de risco para CaP. O risco de detecção foi 14,6 vezes maior nos pacientes com níveis de PSA entre 0,7 e 2,5 ng/mL quando comparados com aqueles que apresentavam níveis abaixo de 0,7ng/mL[32]. Lilja e colaboradores mostraram que os níveis de PSA apresentaram-se significativamente elevados até mesmo 25 anos antes da manifestação clínica, em portadores de CaP. Quando comparados com pacientes com níveis de PSA abaixo de 0,5ng/mL, aqueles que tinham o PSA sérico entre 1,0ng/mL e

2,0ng/mL apresentavam uma probabilidade de diagnóstico do CaP duas vezes e meia maior. Por outro lado, pacientes com níveis de PSA entre 2,0ng/mL e 3,0ng/mL apresentaram um risco de detecção 19 vezes maior [33]. Os autores sugerem que a dosagem precoce do PSA deva ser realizada, não apenas para a detecção do CaP, mas também pela possibilidade de estratificação do risco de desenvolvimento subsequente do câncer. Aqueles com níveis de PSA acima de 2,0ng/mL deveriam ser seguidos de maneira mais rigorosa, enquanto aqueles com valores menores poderiam ter um intervalo maior entre as avaliações. A adoção de tal estratégia poderia contribuir para aumentar os baixos índices de sensibilidade associados à presença concomitante de HPB em pacientes idosos.

3.3.2 Densidade do PSA

Em pacientes com volume prostático aumentado, interpretação dos níveis de PSA torna-se mais difícil, devido à influência do tecido hiperplásico. A densidade do PSA consiste na divisão do valor plasmático do PSA pelo volume prostático estimado por ultrassonografia transretal. Foi demonstrada uma relação direta entre o risco de CaP e a densidade do PSA. Os valores entre 10% e 18% (em ng/mL/cm³) foram inicialmente propostos como aqueles que deveriam indicar a realização de biópsia. Catalona e colaboradores demonstraram que a utilização de valores iguais ou superiores a 15% como referência para a indicação de biópsia prostática em pacientes com PSA entre 4,0ng/mL e 10,0ng/mL faz com que metade dos CaP nesses pacientes não seja detectado. Valores de corte mais baixos aparentemente aumentam a sensibilidade e a especificidade. Os valores de densidade do PSA também se mostraram diretamente relacionados com a agressividade tumoral e com as taxas de recorrência após o tratamento[34].

Sabe-se que os pacientes com HPB apresentam a zona de transição mais volumosa, que seria responsável por uma maior produção do PSA. O ajuste dos níveis de PSA ao volume da zona de transição foi avaliado como método de ajuda na distinção entre portadores de HPB e CaP. Valores de corte de 23% e 38% (em ng/mL/cm^3) foram propostos para os casos de volume da zona de transição acima e abaixo de 20 cm^3 , respectivamente[35].

A correta estimativa da densidade do PSA requer a realização de ultrassonografia transretal, que por sua vez é um método desconfortável e invasivo. Além disso, é um exame que apresenta um custo elevado e que requer mais tempo que uma simples dosagem plasmática. Somando-se a esses fatores, sabe-se também que as estimativas de volume podem variar de acordo com a forma da próstata e com a experiência de cada examinador. Esses motivos podem explicar porque a densidade do PSA não é totalmente aceita nem amplamente utilizada.

3.3.3 ó Velocidade a Tempo de Duplicação do PSA

A taxa de aumento do PSA durante um determinado período de tempo pode ajudar na distinção entre os pacientes com HPB e aqueles com CaP, conceito conhecido como velocidade do PSA (PSAV). PSAV em níveis maiores que $0,75 \text{ ng/mL}$ por ano foi significativamente associada com o posterior diagnóstico de CaP, o que foi confirmado em estudos subsequentes[36]. Em pacientes com níveis de PSA entre 4 ng/mL e 10 ng/mL , esse nível de corte apresenta sensibilidade de 79% e especificidade de 90% na detecção de CaP. Porém, quando avaliada em pacientes com PSA abaixo de 4 ng/mL , a sensibilidade da PSAV diminuiu para 11%. Mais recentemente, com a utilização de novos valores de corte, a PSAV se mostrou útil mesmo em pacientes com valores de PSA mais baixos. Valores de corte de PSAV entre $0,1 \text{ ng/mL}$ e $0,5 \text{ ng/mL}$, por ano foram propostos para a recomendação de biópsia

em pacientes com PSA abaixo de 4ng/mL. Estudos adicionais ainda são necessários para a determinação do valor mais adequado para essa população[37].

Embora seja um parâmetro útil, a aplicação clínica da PSAV deve ser feita com cautela. Variações fisiológicas dos níveis séricos de PSA e a inexistência de padronização entre os diversos kits laboratoriais comprometem sua interpretação no curto prazo[38, 39]. Além do exposto, sugere-se que sejam feitas no mínimo três dosagens de PSA durante o intervalo de 18 meses com o objetivo de otimizar a acurácia da PSAV.

O tempo de duplicação do PSA (PSADT) é definido como o período necessário para o PSA dobrar de valor. É bastante utilizado para o monitoramento da progressão do CaP após o tratamento, ou ainda como parâmetro auxiliar na decisão de terapia radical em pacientes em vigilância ativa (*active surveillance*). Todavia, o PSADT não se mostrou útil para o diagnóstico de CaP.

3.3.4 o PSA Livre

O PSA existe sob diversas formas na circulação sanguínea. Sua maioria está ligada a proteases inibidoras (principalmente a alfa-1-antiquimiotripsina, mas também a alfa-2-microglobulina) e é chamada PSA complexado (cPSA)[40]. Aproximadamente 5% a 35% do PSA total são compostos por formas não-ligadas, sendo chamadas de PSA livre (PSAL).

A proporção entre o PSA livre e o PSA total é utilizada para aumentar a especificidade na detecção do CaP e diminuir o número de biópsias desnecessárias. Em pacientes com CaP, a proporção de cPSA é maior e a porcentagem de PSAL é menor do que aquela encontrada em pacientes não portadores de câncer[41]. Dessa forma, a relação percentual entre PSAL e PSA total é menor nos pacientes com câncer e a utilização desse parâmetro proporciona um aumento da especificidade para a detecção do CaP[22,42]. Em homens com níveis de PSA

total entre 4ng/mL e 10ng/mL, a incidência de CaP é de apenas 8% caso a relação entre PSA livre e PSA total (%PSALT) seja maior que 25%. Por outro lado, o CaP foi diagnosticado em 56% dos pacientes com %PSALT abaixo de 10%[43]. Também foi demonstrado que %PSALT acima de 15% está associada com características patológicas favoráveis na peça cirúrgica. Com base nesse estudo, o valor de corte de 25% para a %PSALT foi proposto para a realização de biópsia em pacientes com níveis de PSA total entre 4ng/mL e 10ng/mL. Estudos posteriores confirmaram a utilidade da relação entre PSA livre e PSA total na indicação de biópsia prostática. Diversos valores de corte entre 14% e 28% foram propostos, mostrando aumento da taxa de detecção e diminuição de biópsias desnecessárias em 20% a 65%.

A utilização da %PSALT em pacientes com nível de PSA abaixo de 4ng/mL ainda é controversa. Um estudo prospectivo envolvendo 883 homens com PSA entre 2,0 ng/mL e 3,9ng/mL mostrou ser a %PSALT pouco útil, uma vez que evitaria apenas 9% de biópsias desnecessárias nesse intervalo de PSA. Em contrapartida, estudos mais recentes demonstraram resultados mais favoráveis para esse parâmetro. Djavan e colaboradores encontraram um nível de sensibilidade de 90% ao utilizarem o ponto de corte de %PSALT de 27%, evitando 18% de biópsias desnecessárias[44].

Foi demonstrado que o volume prostático influencia a acurácia a %PSALT. Existem evidências de que a %PSALT estaria aumentada em portadores de CaP com volume prostático acima do normal, o que, por conseguinte, prejudicaria sua eficácia. Dessa forma, diferentes níveis de %PSALT ajustados ao volume prostático foram propostos. Valores de corte de 23% para próstatas com menos de 40cm³ e de 14% para aquelas acima deste volume mantêm a sensibilidade do teste em 90%. Essa estratégia corrige o efeito dilucional causado pelos volumes prostáticos aumentados. Em pacientes em uso crônico de inibidores da 5 alfa-

redutase (finasterida, dutasterida), os níveis de PSA total e PSA livre estão diminuídos, mas não alteram a relação.

3.3.5 ó PSA Complexado

As formas complexadas do PSA (cPSA) são aquelas ligadas a proteases inibidoras. O nível plasmático dessas moléculas pode ser determinado por kits diagnósticos específicos ou ainda por meio da subtração do PSA livre dos valores de tPSA. O nível de cPSA está aumentado nos pacientes portadores de CaP em relação àqueles sem a doença, podendo ser utilizado para aumentar a especificidade do tPSA[45]. Níveis sanguíneos de 3,2ng/mL do cPSA são equivalentes à dosagem de 4,0ng/mL do PSA total, mostrando performance similar na detecção do CaP. Em um estudo envolvendo 831 pacientes, o cPSA se mostrou superior ao tPSA, em termos de especificidade para o diagnóstico de CaP, quando o tPSA encontrava-se entre 2,0 e 10,0 ng/mL. Embora mostrando vantagens em relação ao PSA total como marcador de primeira linha, até o momento nenhum estudo mostrou vantagens do uso das dosagens de cPSA ou da relação cPSA/tPSA em comparação à relação entre o PSA livre e o tPSA[46].

Martin e colaboradores publicaram em 2006 um estudo prospectivo com *follow-up* de 5 anos, mostrando especificidade e valor preditivo positivo ligeiramente maiores do cPSA em relação ao tPSA, PSAL e hK2 isolados na detecção da CaP em 108 homens negros de um total de 138 pacientes com tPSA>2,5ng/mL ou toque retal alterado submetidos a USTR com biópsia. A relação PSAL/tPSA (corte de 25%) apresentou a maior sensibilidade[47]. Considerando que o CaP em homens negros tem uma taxa de incidência 54% maior e uma taxa de mortalidade 140% maior em relação aos brancos, o uso clínico do cPSA poderá até ser

justificado futuramente para rastreio de CaP especificamente nessa população de risco, na tentativa de detecção de tumores confinados à próstata[47].

3.3.6 ó Subtipos de PSA livre

O PSA livre pode existir sob formas intactas (iPSA), como as formas precursoras do PSA (proPSA), que não são clivadas internamente, e mais comumente estão associadas ao câncer. Outras formas de PSA livre são clivadas (*nicked*, nPSA), dentre as quais destaca-se uma fração denominada PSA benigno (bPSA), supostamente produzida pela zona de transição de próstatas com hiperplasia benigna.

O proPSA é uma forma inativa que está presente em proporções elevadas nos pacientes portadores de CaP. Mikolajczyk e colaboradores encontraram níveis elevados de proPSA em pacientes portadores de CaP em relação aos pacientes com HPB[48]. Catalona e colaboradores demonstraram que a utilização da relação entre proPSA e PSA livre aumentou a especificidade na detecção do CaP e diminuiu a indicação de biópsias desnecessárias em pacientes com níveis de PSA total entre 2,0 e 4,0 ng/mL. Outros estudos demonstraram uma melhor especificidade do proPSA em relação ao PSA total e à %PSALT. Entretanto, um recente estudo realizado em 2.055 pacientes não demonstrou vantagens na utilização do proPSA em comparação às outras formas moleculares[49].

O PSA benigno resulta da clivagem do iPSA e está presente no tecido prostático, no líquido seminal e no soro. O bPSA é produzido principalmente na zona de transição, estando associado ao volume prostático. Embora seus níveis encontrem-se elevados em pacientes com HPB, usualmente sua concentração plasmática é tão baixa que não permite a distinção entre pacientes portadores de HPB e de CaP. Entretanto, o bPSA pode ser utilizado como um marcador de hiperplasia prostática e ser utilizado em conjunto com outras formas precursoras

de PSA livre para aumentar a especificidade da %PSALT, ou ainda ser usado futuramente como controle terapêutico do tratamento da HPB[48].

O PSA intacto (iPSA) é uma forma não clivada dessa protease, sendo similar ao PSA nativo, com a exceção de ser enzimaticamente inativa. Em um estudo envolvendo pacientes com CaP, Nurmikko e colaboradores não encontraram alteração nos níveis de iPSA, mas a relação iPSA/PSAL mostrou-se significativamente aumentada[41]. Outras pesquisas em andamento tentam avaliar se a dosagem do iPSA em conjunto com um painel de novos marcadores pode aumentar a acurácia da detecção do CaP e, ainda, se seus níveis estão relacionados com a agressividade tumoral e com a resposta ao tratamento.

3.3.7 ó Dosagem do PSA na urina

Os primeiros relatos sobre a presença do PSA na urina datam de 1985, com trabalho publicado por Graves e colaboradores[50]. Em 1993, o mesmo grupo confirmou a hipótese prévia de que as fontes do PSA urinário são próstata e glândulas periuretrais, demonstrando que o PSA estava presente na urina de pacientes após a prostatectomia radical. Esse achado praticamente inviabiliza sua utilização como marcador de recidiva tumoral[51].

Em novembro de 2000, Hillenbrand e colaboradores publicaram um estudo retrospectivo para avaliar a utilidade da dosagem do PSA urinário na diferenciação entre HPB e CaP. Foram dosados PSA urinário e sérico de 48 pacientes com HPB e 57 pacientes com CaP histologicamente confirmado. Os resultados indicaram que a razão PSA sérico/PSA urinário poderia ser útil para aumentar a especificidade do PSA total no *screening* do CaP[52]. Esses resultados foram semelhantes ao de outros estudos posteriores[53,54], porém não houve confirmação de tais resultados por estudos com maior significado estatístico, que

não foram capazes de reproduzir tais achados[55]. Sendo assim, a dosagem de PSA urinário após massagem prostática não foi indicada para a prática clínica.

Em resumo, apesar do desenvolvimento de novos testes e da descoberta de diferentes formas moleculares, ainda não existe consenso sobre qual é a melhor forma de melhorar a acurácia dos métodos de detecção do CaP por meio da dosagem do PSA. A utilização de um único nível de corte é inapropriada por não diagnosticar um importante número de casos. Qualquer tentativa de melhorar a taxa de detecção implica no risco de perda de especificidade e, por conseguinte, na realização de um maior número de biópsias desnecessárias. A utilização de estratégias como a medida da densidade do PSA, o PSA ajustado à idade, a velocidade do PSA e a dosagem de suas formas moleculares ainda é feita sob ressalvas, uma vez que, dentre elas, somente a %PSALT comprovadamente resultou no aumento da acurácia da detecção do CaP. Embora o PSA ainda seja muito útil, esse cenário indica claramente a necessidade de um novo marcador que aumente a especificidade sem piorar a sensibilidade da detecção do CaP. Muitos marcadores surgiram, mas, até o momento, poucos mostraram alguma utilidade[56]. Um exemplo de marcador pouco útil é a Hepsina, proteína expressada por um gene que apresenta sua expressão aumentada em até 90% dos tumores de próstata. Apesar disso, a falta de detecção da Hepsina no soro e na urina até o momento limita seu papel como potencial biomarcador[57,58]. A seguir, descreveremos os principais marcadores promissores para suprir tal necessidade.

4 ó PCA3 (DD3)

O DD3 (PCA3) é o gene mais relacionado ao câncer de próstata descrito até o momento, com expressão aumentada observada em mais de 95% dos CaP confinados e metastáticos[59,60,61]. O DD3 está localizado no cromossoma 9 e pode ser encontrado exclusivamente nas células epiteliais da próstata[61].

O PCA3_{DD3} é um marcador não codificado mRNA específico da próstata cuja expressão no epitélio do CaP encontra-se aumentada de 60 a 100 vezes quando comparada à do tecido prostático benigno. Representa uma ferramenta promissora no aumento da acurácia da detecção do CaP[62]. A diferença de expressão entre o tecido saudável e o canceroso é grande, o que permite a detecção dos genes no material nuclear de células epiteliais liberadas na urina colhida após a realização de massagem prostática. Um teste de PCR foi desenvolvido especificamente para a detecção de PCA3 na urina. Em um grupo de 443 pacientes submetidos à biópsia prostática, esse teste alcançou sensibilidade de 66% e especificidade de 89%. No subgrupo composto por 94 pacientes com PSA abaixo de 4,0ng/mL, a sensibilidade encontrada foi de 74%, e a especificidade foi de 91%[63].

Recentemente, Deras e colaboradores avaliaram a acurácia do PCA3 em 570 pacientes antes da realização da biópsia prostática. O PCA3 apresentou acurácia maior do que a dosagem do PSA total, mantendo a sensibilidade e a especificidade em todos os níveis de tPSA. Não houve interferência do volume tumoral nos resultados. Outro recente estudo mostrou maior taxa detecção do PCA3 na urina colhida após ejaculação do que a urina colhida após massagem prostática em pacientes com suspeita de CaP[64].

Baseando-se na premissa de que células tumorais prostáticas maiores são mais suscetíveis a se esfoliar na urina, Whitman e colaboradores, através da dosagem do PCA3 na urina de 72 homens com CaP e comparação posterior com as peças da prostatectomia radical,

observaram que pacientes com extensão extracapsular tinham um escore médio de PCA3 mais elevado do que aqueles sem extensão extracapsular. A conclusão foi que a dosagem do PCA3 urinário mostrou-se como preditor independente de extensão extracapsular com 57% de sensibilidade, 94% de especificidade e 80% de valor preditivo positivo[65].

Embora ainda não aprovado para uso clínico na detecção do CaP, um teste comercial de PCA3 já está disponível nos USA (Bostwick Lab., Glen Allen, VA, USA). O PCA3 é o marcador urinário mais estudado atualmente[66]. Pesquisas adicionais devem mostrar sua real eficácia e aplicação clínica em um futuro breve.

5 6 CALICREÍNA HUMANA 2

A calicreína humana 2 (hK2) é uma protease cuja seqüência de aminoácidos é em 80% similar à do PSA. Ambas são produzidas na próstata sob regulação androgênica. Os níveis de hK2 no tecido prostático, líquido seminal e no soro correspondem a apenas 10% da concentração do PSA. Seus baixos níveis séricos constituem em uma barreira à sua utilidade clínica, porém, alguns kits diagnósticos confiáveis já se encontram disponíveis. Sua função ainda não está estabelecida, mas sabe-se que a hK2 é responsável pela conversão do proPSA em uma molécula ativa.

O tecido prostático canceroso apresenta uma maior expressão de hK2 se comparado ao tecido normal, o que levou a hK2 a ser considerada um marcador confiável de CaP, principalmente em estágios avançados[67]. Corroborando essa hipótese, estudos recentes mostraram que as concentrações plasmáticas de hK2 estão relacionadas com a presença de extensão extra-capsular e com o volume tumoral na peça cirúrgica[68,69]. Steuber e colaboradores avaliaram a eficiência do PSA livre, do PSA total, da hK2 total e da hK2 livre na detecção do CaP em 867 pacientes submetidos a prostatectomia radical devido a CaP localizado. A hK2 total foi o marcador que apresentou maior correlação com a presença de extensão extra-capsular e de envolvimento das vesículas seminais. Os autores concluíram que, em pacientes com CaP, concentrações sanguíneas aumentadas de hK2 estão associadas a características desfavoráveis, e que este marcador pode ser utilizado como indicativo de doença localmente avançada e de recorrência em pacientes com níveis de PSA total abaixo de 10 ng/mL[70].

Apesar de mostrar resultados encorajadores, uma melhor avaliação é necessária para a recomendação do uso clínico da hK2 na detecção do CaP.

6 ó RECEPTOR CELULAR DO ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO DE TIPO UROQUINASE

Vários estudos demonstraram a participação da cascata de ativação do plasminogênio na degradação da matriz celular durante a progressão do CaP. O ativador do plasminogênio de tipo uroquinase (uPA) liga-se a um receptor específico na superfície celular. Níveis elevados deste receptor, chamado receptor celular do ativador do plasminogênio de tipo uroquinase (uPAR), foram associados a um pior prognóstico em pacientes portadores de câncer de cólon, mama e pulmão[71]. Shariat e colaboradores descreveram a associação de altos níveis plasmáticos de uPA e uPAR em portadores de CaP, com relação direta com progressão tumoral. Nesse estudo, níveis pré-operatórios de uPA e uPAR foram associados com a presença de extensão extra-capsular, de envolvimento de vesículas seminais e, ainda, de acometimento de linfonodos[72].

Steuber e colaboradores avaliaram o papel de diversos marcadores na detecção do CaP em 355 pacientes submetidos à biópsia prostática. A dosagem sérica de formas moleculares do PSA e de uPAR contribuiu significativamente na distinção daqueles portadores da doença. Além disso, demonstrou-se estatisticamente que os fragmentos de uPAR foram indicativos da presença de CaP[73].

Os papéis do uPA e do uPAR na detecção do CaP permanecem sob investigação científica. Alguns estudos já em andamento pretendem mostrar se sua utilização é vantajosa na propedêutica para a detecção do CaP.

7 6 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO DE MEMBRANA

O antígeno prostático específico de membrana (PSMA) é encontrado dentro da membrana das células epiteliais prostáticas. Também pode ser identificado em pequenas quantidades em células do sistema nervoso, rins e intestino. Sua função ainda é desconhecida.

Tecidos prostáticos cancerosos apresentam uma elevada expressão de PSMA em relação ao tecido prostático saudável. Um rádio-marcador foi desenvolvido a partir da ligação do anticorpo anti-PSMA ligado a moléculas Índio-111 (Prostacint; Cytogen Corp., Princeton, NJ, USA). Ele é utilizado na detecção de tecido prostático canceroso após recorrência bioquímica e na identificação de doença metastática. Comparado à tomografia computadorizada e à ressonância magnética, o Prostacint foi mais sensível (75%) e eficaz (81%) na detecção de acometimento linfonodal após terapia radical[74]. Testes sanguíneos utilizando as técnicas de Western Blotting e ELISA podem detectar a presença de PSMA, mas até o momento nenhum resultado mostrou a sua utilidade no diagnóstico e monitoramento do CaP. Dessa forma, sua aplicação clínica ainda não foi estabelecida.

8 6 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO PRECOCE

A matriz nuclear é considerada como responsável pela manutenção da forma nuclear da célula, além da função de organização de seus componentes. Alterações na composição das proteínas da matriz nuclear foram associadas à carcinogênese de múltiplas formas de câncer. A expressão de duas proteínas da matriz nuclear, o antígeno prostático específico precoce (EPCA) e o EPCA-2, está aumentada no tecido prostático canceroso em relação ao tecido normal[75].

Em 2004, Dhir e colaboradores avaliaram biópsias inicialmente negativas, biópsias subseqüentes e peças de prostatectomia radical correlacionando com a dosagem de EPCA por imunohistoquímica. O estudo apresentou sensibilidade de 84% e especificidade de 85% para o marcador, revelando que o EPCA seria um complemento útil para identificação precoce de CaP em pacientes com biópsias iniciais negativas[76]. No entanto, resultados de estudos posteriores indicaram a necessidade de estudos complementares sobre as propriedades antigênicas do EPCA para a avaliação de sua utilidade clínica[77].

Posteriormente, um teste utilizando a técnica de ELISA foi desenvolvido para a detecção e mensuração dos níveis de EPCA-2 no sangue, alcançando sensibilidade de 94% e especificidade de 92% na detecção de CaP. Níveis mais elevados de EPCA-2 também foram associados à presença de extensão extra-capsular[78]. Por ter sido realizado em um grupo de apenas 385 pacientes e 18 portadores de CaP com PSA<2,5ng/mL, esse estudo requer uma avaliação adicional mais abrangente e deve ser interpretado com cautela.[79]

Um estudo randomizado japonês foi publicado em 2005 avaliando 50 homens com CaP localizado submetidos a prostatectomia radical e 10 pacientes com câncer de bexiga invasivo submetidos a cistoprostatectomia radical correlacionando com a dosagem de EPCA-2. Os resultados mostraram que o EPCA-2 foi positivo em 94% dos pacientes com CaP e

completamente negativo em pacientes com câncer de bexiga, concluindo que o EPCA-2 parece refletir as alterações na matriz nuclear que ocorrem nas fases iniciais da carcinogênese de próstata[80].

Estudos randomizados independentes envolvendo um maior contingente de pacientes são necessários e já vêm sendo realizados para a confirmação da utilidade clínica do EPCA-2, que é, portanto, um marcador cujos estudos são promissores, mas ainda precoces[81].

9 6 ANTICORPOS PRÓSTATA-ESPECÍFICOS

Da mesma forma como ocorre em doenças infecciosas ou auto-imunes, o organismo produz anticorpos em resposta aos antígenos tumorais, sendo que alguns anticorpos contra antígenos específicos do CaP já foram identificados. A expressão da alfa-metilacil-CoA racemase (AMACR), uma coenzima envolvida no metabolismo de gorduras, encontra-se aumentada no epitélio do CaP[82]. A detecção de AMACR por imunohistoquímica no tecido prostático já é comumente usada para auxiliar no diagnóstico em biópsias prostáticas duvidosas. Embora a AMACR não seja bem detectada no sangue, anticorpos anti-AMACR foram detectados em quantidade mensurável no soro[83]. Métodos imunohistoquímicos utilizando anticorpos monoclonais anti-AMACR mostraram alta acurácia diagnóstica (sensibilidade de 97% e especificidade de 92%). Em outro estudo, a utilização de um painel que combinava anticorpos anti-AMACR com outros antígenos presentes no epitélio do CaP (proteína interativa Huntington e protossomas) alcançou especificidade de 97%, mostrando um aumento da performance diagnóstica[84]. Wang e colaboradores analisaram a resposta humoral contra antígenos específicos presentes no CaP e foram capazes de identificar múltiplos antígenos. Utilizando esse painel de anticorpos, eles detectaram CaP com sensibilidade de 82% e especificidade de 88%.

Estudos adicionais estão em andamento para validação dessa técnica complexa em um grupo maior de pacientes e para a avaliação de seu potencial na prática clínica.

10 6 HIPERMETILAÇÃO DO GSTP-1

O gene GSTP-1 (glutathione-S-transferase P1) pertence à família das enzimas que protegem o DNA dos efeitos nocivos dos radicais livres. Essas enzimas foram associadas ao desenvolvimento do CaP. A perda da expressão do GSTP-1 devido à hipermetilação de seu promotor é a alteração genômica mais associada ao câncer de próstata, sendo encontrada em até 90% dos casos[85]. Além do epitélio do CaP, as moléculas de GSTP-1 podem ser encontradas na urina, no fluido seminal e no plasma. Por ser altamente específico do tecido prostático, o GSTP-1 pode vir a ser considerado como um marcador valioso[86]. Estudos recentes demonstraram a presença de GSTP-1 em 79% das peças cirúrgicas de prostatectomia radical. A dosagem do GSTP-1 em fluidos corporais representa uma técnica promissora e com grande potencial de se tornar uma valiosa modalidade no rastreamento para CaP. Estudos adicionais de validação são necessários para a confirmação desse potencial[87,88,89,90,91].

11 6 CONCLUSÃO

Embora o PSA seja de grande utilidade na detecção do CaP e possa representar o melhor marcador tumoral existente, ele está longe de ser perfeito. O rastreamento de pacientes para câncer de próstata com a utilização de dosagens anuais de PSA e toque retal pode levar à realização de biópsias prostáticas desnecessárias em pacientes com alterações prostáticas benignas, bem como ao diagnóstico e tratamento de casos de CaP clinicamente insignificantes. Até o momento, nenhum nível de corte para indicação de biópsia alcançou uma alta sensibilidade, preservando uma especificidade aceitável. Qualquer tentativa de melhorar a sensibilidade do teste acarreta o risco de perda de sua especificidade. Mais do que um teste com valor estático, o PSA deve ser considerado como um indicador de risco a ser utilizado em conjunto a características clínicas (etnia, índice de massa corporal, idade), à densidade do PSA, à PSAV, assim como às formas moleculares (PSAL, cPSA, proPSA, bPSA) e aos novos marcadores. A combinação desses dados deve ser analisada, podendo-se fazer uso de nomogramas específicos, para se obter a probabilidade de cada paciente ter câncer de próstata. Aqueles com risco aumentado devem ser submetidos à biópsia prostática.

O desenvolvimento de novas tecnologias permitiu o descobrimento de promissores marcadores na detecção do CaP. Vários estudos em andamento irão provar sua utilidade na prática clínica. Até o momento, apesar de apresentar falhas, o PSA permanece como o alicerce do rastreamento e da detecção precoce do CaP.

12 ó REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ó JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2003. **CA Cancer J Clin.** 2003; 53(1):5-26.
- 2 ó JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2007. **CA Cancer J Clin.** 2007; 57:43-66.
- 3 ó RIES, L.A.G. et al. (eds). Cancer Statistics Review, 1975-2004., National Cancer Institute, Bethesda , MD. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2004/> , based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
- 4 ó JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2005. **CA Cancer J Clin.** 2005; 55:10-30.
- 5 ó JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2008. **CA Cancer J Clin.** 2008; 58:71.
- 6 ó PAREKH, D.J.; TROYER, D.; THOMPSON, I.M. Biomarkers for Prostate Cancer Detection, review article. **J Urol.** 2007; 178:2252-2259.
- 7 ó SMITH, D.S.; HUMPHREY, P.A.; CATALONA, W.J. The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: the Washington University experience. **Cancer** 1997; 80(9):1852-6.
- 8 ó FOWLER, J.E. et al. Relationships between prostate specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. **Urology** 1999; 53:1175-8.
- 9 ó A.U.A. (American Urological Association). Prostate specific antigen (PSA) best practice policy. **Oncology** (Williston Park) 2000; 14(2):267-72, 77-8, 80.
- 10 ó ARIAS, E.; SMITH, B.L. Deaths: preliminary data for 2001. **Natl Vital Stat Rep.** 2003; 51(5):1-44.
- 11 ó AUS, G. et al. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer ó results from a prospective, population-based randomized controlled trial. **Eur Urol.** 2007; 51:659-64.
- 12 ó CATALONA, W.J. et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening. **JAMA.** 1993; 270(8):948-54.

- 13 ó BORING, C.C. et al. Cancer statistics, 1994. **CA Cancer J Clin.** 1994; 44(1):7-26.
- 14 ó GRETZER, M.B.; POUND, C.R.; WALSH, P.C. Substratification of stage T1c prostate cancer based on the probability of biochemical recurrence. **Urology.** 2002; 60(6):1034-9.
- 15 ó BARTSCH, G. et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. **BJU Int.** 2008; 101:809.
- 16 ó SCHROEDER, F.H. et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized european study. **N Eng J Med** 2009; 360:1320.
- 17 ó VRIES, S.H. et al. Overall and disease-specific survival of patients with screen-detected prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. **Eur Urol** 2007; 51:366.
- 18 ó SIM, H.G.; CHENG, C. What is the optimum PSA screening interval after an initial negative test? **Nature Clinical Practice Urology** 2008; 5(3):134-135.
- 19 ó STENMAN, U.H. et al. Prognostic value of serum markers for prostate cancer. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.** 2005; 39 (Supplement 216):64-81.
- 20 ó STAMEY, T.A. et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? **J Urol.** 2004; 172:1297.
- 21 ó GANN, P.H.; HENNEKENS, C.H.; STAMPFER, M.J. A prospective evaluation of plasma prostate specific antigen for detection of prostatic cancer. **JAMA.** 1995; 273:289-94.
- 22 ó PARTIN, A.W.; CATALONA, W.J.; CHAN, D.W. Analysis of percent free prostate specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age. **Urology.** 1996; 48:55-61.
- 23 ó FLAIG, T.W. et al. Conference report and review: current status of biomarkers potentially associated with prostate cancer outcomes. **J Urol.** 2007; 177:1229-1237.
- 24 ó CAVALCANTI, A. História da Urologia. PSA: a revolução na detecção do câncer de próstata. **BODAU** Nov.- Dez. 2008; pág. 47 e disponível em www.urologichistory.museum.

- 25 ó BAILLARGEON, J. et al. The association of body mass index and prostate specific antigen in a population-based study. **Cancer**. 2005; 103:1092-5.
- 26 ó SCHRODER, F.H. et al. Prostate cancer detection at low PSA levels. **J Urol**.2000; 163:806-12.
- 27 ó THOMPSON, I.M. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. **N Eng J Med** 2004; 350:2239.
- 28 ó THOMPSON, I.M. et al. Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3,0 ng/ml or lower. **JAMA** 2005; 294:66.
- 29 ó WROCLAWSKI, E.R. et al. (eds.) **Guia prático de Urologia**. São Paulo: Editora Segmento; Rio de Janeiro: SBU ó Sociedade Brasileira de Urologia, 2003; p.265.
- 30 ó OESTERLING, J.E. et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. **JAMA**. 1993; 270:860-864.
- 31 ó BORER, J.G. et al. Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. **J Urol**. 1998; 159:444-8.
- 32 ó LOEB, S. 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; 67:316-20.
- 33 ó LILJA, H. et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. **J Clin Oncol**. 2007; 25:431-6.
- 34 ó CATALONA, W.J. 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; 152:2031-6.

- 35 ó DJAVAN, B. et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. **J Urol**. 1998; 160:411-8, discussion 418-9.
- 36 ó CARTER, H.B. et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate specific antigen measurements in men with and without prostate disease. **Cancer Res**. 1992; 52:3323-8.
- 37 ó LOEB, S.; CATALONA, W.J.; NADLER, R.B. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. **J Urol**. 2007; 177:899-902.
- 38 ó THOMPSON, I.M.; ANKERST, D.P. Understanding mixed messages about prostate specific antigen: biases in the evaluation of cancer biomarkers. **J Urol**. 2007; 177:426-427.
- 39 ó ULMERT, D. 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; 26:835-41.
- 40 ó LILJA, H. et al. Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. **Clin Chem**. 1991; 37: 1618-25.
- 41 ó NURMIKKO, P. et al. Discrimination of prostate cancer from benign disease by plasma measurement of intact, free prostate specific antigen lacking an internal cleavage site at Lys145-Lys146. **Clin Chem**. 2001; 47:1415-23.
- 42 ó CATALONA, W.J. et al. Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. **JAMA** 1995; 274:1214-20.
- 43 ó CATALONA, W.J.; PARTIN, A.W.; WALSH, P.C. 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; 279:1542-7.
- 44 ó DJAVAN, B. 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** 2002; suppl.60:4.

45 ó CHRISTENSSON, A. et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. **J Urol.**1993; 150:100-5.

46 ó PARTIN, A.W. et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. **J Urol.**2003; 170:1787-91.

47 ó MARTIN, B.J. et al. Prostate specific antigen isoforms and human glandular kallikrein 2 ó which offers the best screening performance in a predominantly black population? **J Urol.** 2006; 175:104-107.

48 ó MIKOLAJCZYK, S.D. et al. Seminal plasma contains bPSA, a molecular form of prostate specific antigen that is associated with benign prostatic hyperplasia. **Prostate** 2000; 45:271-6.

49 ó LEIN, M. et al. A multicenter clinical trial on the use of pro prostate specific antigen. **J Urol.** 2005; 174:2150-3.

50 ó GRAVES, H.C.; SENSABAUGH, G.F.; BLAKE, E.T. Postcoital detection of a male-specific semen protein. Application to the investigation of rape. **N Eng J Med** 1985; 312:338-43.

51 ó IWAKIRI, J. et al. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. **J Urol.** 1993; 149:783-6.

52 ó HILLENBRAND, M. et al. Serum-to-urinary prostate specific antigen ratio in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. **Anticancer Res.** 2000; 20(6D):4995-6.

53 ó IRANI, J. et al. Serum-to-urinary prostate specific antigen ratio: its impact in distinguishing prostate cancer when serum prostate specific antigen level is 4 to 10 ng/ml. **J Urol.** 1997; 157:185-8.

54 ó IRANI, J. et al. Urine/serum prostate specific antigen ratio: comparison with free/total serum prostate specific antigen ratio in improving prostate cancer detection. **Urology** 2005; 65:533-7.

55 ó PANNEK, J. et al. Molecular forms of prostate specific antigen and human kallikrein 2 in urine are not clinically useful for early detection and staging of prostate cancer. **Urology.**1997; 50:715-21.

56 ó STEUBER, T.; O'BRIEN, M.F.; LILJA, H. Serum markers for prostate cancer: a rational approach to the literature. **Eur Urol.** 2008.

57 ó MAGEE, J.A. et al. Expression profiling reveals hepsin overexpression in prostate cancer. **Cancer Res.** 2001; 61:5692.

58 ó STEPHAN, C. et al. Hepsin is highly over expressed in prostate cancer and is a new candidate for a prognostic indicator in prostate cancer. **J Urol.**2004; 171:187.

59 ó DOWNES, M.R. et al. Urinary markers for prostate cancer. **BJU Int.** 2006; 99:263-268.

60 ó BUSSEMAKERS, M.J. et al. DD3: a new prostate specific gene highly overexpressed in prostate cancer. **Cancer Res.** 1999; 59:5975-9.

61 ó KOK, J.B. et al. DD3 (PCA3) a very sensitive and specific marker to detect prostate tumours. **Cancer Res.** 2002; 62:2695-8.

62 ó HESSELS, D. et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. **Eur Urol.** 2003; 44:8-16.

63 ó FRADET, Y. et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of the prostate cancer. **Urology.** 2004; 64:311-6.

- 64 ó GARDINER, R.A.F. et al. Multiple molecular markers in the diagnosis of prostate cancer from prostatic fluid: P2. **BJU Int.** 2007; 99(2)1.
- 65 ó WHITMAN, E.J. et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. **Urology.**2008; 18(5):1975-1978.
- 66 ó KONETY, B.R. Panning for prostate gold: urine based markers for prostate cancer. **J Urol.** 2009; 181:9-10.
- 67 ó STEPHAN, C. et al. Molecular forms of prostate specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2000; 9:1133.
- 68 ó STEPHAN, C. et al. Serum human glandular kallikrein 2 (hK2) for distinguishing stage and grade of prostate cancer. **Int J Urol.** 2006; 13:238.
- 69 ó DARSON, M.F. et al. Human glandular kallikrein 2 expression in prostate adenocarcinoma and lymph node metastasis. **Urology.** 1999; 53:939-44.
- 70 ó STEUBER, T. et al. Comparison of free and total forms of serum human kallikrein 2 and prostate specific antigen for prediction of locally advanced and recurrent prostate cancer. **Clin Chem.** 2007; 53:233-40.
- 71 ó STEPHENS, R.W. et al. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. **J Natl Cancer Inst.** 1999; 91:869-74.
- 72 ó SHARIAT, S.F. et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. **J Clin Oncol.** 2007; 25:349-55.
- 73 ó STEUBER, T. et al. Free PSA isoforms and intact and cleaved forms of urokinase plasminogen activator receptor in serum improve selection of patients for prostate cancer biopsy. **Int J Cancer.** 2007; 120:1499-504.

74 ó ELGAMAL, A.A. et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA): current benefits and future value. **Semin Surg Oncol.** 2000; 18:10-6.

75 ó PAUL, B. et al. Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen. **Cancer Res.** 2005; 65:4097.

76 ó DHIR, R. et al. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. **J Urol.** 2004; 171:1419-23.

77 ó HANSEL, D.E. et al. Early prostate cancer antigen expression in predicting presence of prostate cancer in men with histologically negative biopsies. **J Urol.** 2007; 177(5):1736-1740.

78 ó LEMAN, E.S. et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. **Urology.** 2007; 69:714-720.

79 ó WALSH, P.C. Editorial Comment. Urological oncology: Prostate cancer. **J Urol.** 2007; 178(4):1316-1319.

80 ó UETSUKI, H. et al. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. **J Urol.** 2005; 174(2):514-518.

81 ó LEMAN, E.S. et al. Analysis of a second EPCA-2 epitope as a serum test for prostate cancer. **J Urol.** 2008; 179(4):704.

82 ó ZIELIE, P.J. et al. A novel diagnostic test for prostate cancer emerges from the determination of alpha-methylacyl-coenzyme A racemase in prostatic secretions. **J Urol.** 2004; 172:1130-3.

83 ó SREEKUMAR, A. et al. Humoral immune response to alpha-methylacyl-CoA racemase and prostate cancer. **J Natl Cancer Inst.** 2004; 96:834.

84 ó RUBIN, M.A. et al. Alpha-methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. **JAMA** 2002; 287:1662.

85 ó HARDEN, S.V. et al. Quantitative GSTP1 methylation clearly distinguishes benign prostatic tissue and limited prostatic adenocarcinoma. **J Urol.** 2003; 169:1138-42.

86 ó HARDEN, S.V. et al. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. **J Natl Cancer Inst.** 2003; 95:1634.

87 ó GOESSL, C. et al. Fluorescent methylation specific polymerase chain reaction for DNA-based detection of prostate cancer in bodily fluids. **Cancer Res.** 2000; 60:5941-5.

88 ó CAIRNS, P. et al. Molecular detection of prostate cancer in urine by GSTP1 hypermethylation. **Clin Cancer Res.** 2001; 7:2727-30.

89 ó JERONIMO, C. et al. Quantitative GSTP1 hypermethylation in bodily fluids of patients with prostate cancer. **Urology.** 2002; 60:1131-5.

90 ó GONZALGO, M.L. et al. Prostate cancer detection by GSTP1 methylation. Analysis of postbiopsy urine specimens. **Clin Cancer Res** 2003; 9:2673-2.

91 ó CROCITTO, L.E. et al. Prostate cancer molecular markers GSTP1 and hTERT in expressed prostatic secretions as predictors of biopsy results. **Urology.** 2004; 64:821-5.

THIAGO AYUPE MOTA

**BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA
REVISÃO DA LITERATURA ATUAL**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Urologia do Hospital
Universitário Cassiano Antônio de Moraes, da Universidade Federal de Espírito Santo, como
requisito parcial para obtenção do título de especialista em Urologia.

Aprovada em _____ de _____ de 2009, por:
