

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
MESTRADO EM ANATOMIA PATOLÓGICA

**RELAÇÃO DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO COM HIPERPLASIA
PROSTÁTICA BENIGNA E ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO EM CASOS DE
PERNAMBUCO**

GRAÇAS HERMÍNIA CAVALCANTI FRANÇA FERRAZ

RECIFE - PE

2004

GRAÇAS HERMÍNIA CAVALCANTI FRANÇA FERRAZ

**RELAÇÃO DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO COM HIPERPLASIA
PROSTÁTICA BENIGNA E ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO EM CASOS DE
PERNAMBUCO**

Dissertação apresentada ao Mestrado de
Anatomia Patológica do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco para obtenção do
título de Mestre em Anatomia Patológica.

ORIENTADOR: PROF. CARLOS EDUARDO DE QUEIROZ LIMA

RECIFE - PE

2004

Ferraz, Graças Hermínia Cavalcanti França
Relação do antígeno prostático específico com hiperplasia prostática benigna e adenocarcinoma prostático em casos de Pernambuco / Graças Hermínia Cavalcanti França Ferraz. – Recife : O Autor, 2004.

52 folhas : fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Anatomia Patológica, 2004.

Inclui bibliografia.

1. Antígeno Prostático Específico (PSA) – Relação com hiperplasia e câncer. 2. Hiperplasia prostática benigna – Relação do PSA com idade. 3. Adenocarcinoma prostático - Relação PSA com Escore de Gleason. I. Título.

**616.65
616.65**

**CDU (2.ed.)
CDD (21.ed.)**

**UFPE
BC2004-122**



Universidade Federal de Pernambuco
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MESTRADO EM ANATOMIA PATOLÓGICA

AUTOR: GRAÇAS HERMINIA CAVALCANTI FRANÇA FERRAZ

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: MORFOLOGIA APLICADA

NOME DA TESE: "RELAÇÃO DO ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO COM HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA E ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO EM CASOS DE PERNAMBUCO".

ORIENTADOR: Prof. Carlos Eduardo de Queiroz Lima

TESE DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM ANATOMIA PATOLÓGICA.

DATA: 30/04/2004

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Alexandre Motta Bitencourt

Prof. Diógenes Luis da Mota

Prof. Maria Teresa Jansen de Almeida Catanho

Aos meus pais, **Francisco Jabel Inojosa França** e **Maria das Graças Cavalcanti França**, ao meu esposo **Sílvio Romero Ferraz**, ao meu irmão Jabelzinho, pelo incentivo, carinho e amor.

Aos meus avós, **José Isidoro da Silva Sobrinho**, **Hermínia de Siqueira Cavalcanti** e **Francisco França de Oliveira**, que hoje se encontram em outra dimensão, e a **Mariêta Inojosa de Oliveira** que aos 92 anos é exemplo de sabedoria, força e coragem.

Ao meu querido tio **Josias Inojosa** pelo seu carinho e exemplo de coragem e perseverança.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, símbolo de bondade e perfeição, que guia todos os meus passos e está presente em todas as minhas realizações. Obrigada senhor!

Aos meus pais, **Francisco Jabel e Maria das Graças**, que me fizeram crescer como pessoa através do vosso amor e dedicação.

Ao meu esposo, **Sílvio Romero**, cujo amor, carinho, dedicação e compreensão foram suficientes para fortalecer nossa união durante mais uma vitória.

Ao meu irmão, **Jabelzinho**, que me incentivou e acreditou na minha vida profissional.

Aos tios, primos e amigos, companheiros indispensáveis da vida.

Ao meu orientador, **Prof. Carlos Eduardo de Queiroz Lima**, que com toda sua sabedoria, incentivo, com tanta calma e confiança me ajudou a chegar até aqui.

Ao Professor de Estatística, **Tetsuo Tashiro**, pelos conhecimentos transmitidos e também pela compreensão e paciência.

Ao Prof. **Orlando Enedino da Silva**, que acreditou e me ajudou a concretizar essa jornada.

A todos os **colegas da Especialização de Morfologia e do Mestrado**, pela inesquecível companhia.

Aos **professores do Mestrado de Anatomia Patológica** e do **Departamento de Ciências Farmacêuticas**, pelos conhecimentos transmitidos durante as aulas.

Ao **Dr. José Romualdo Filho** por ceder gentilmente os resultados histopatológicos.

Aos **funcionários do CIAP** (Centro Integrado de Anatomia Patológica) – HUOC-UPE (Hospital Universitário Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco), pela colaboração durante a coleta de dados.

Enfim...

Aos que direta ou indiretamente participaram da realização de mais um passo desta longa caminhada.

Meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

O câncer de próstata é um dos cânceres de maior incidência no sexo masculino e tendo em vista a escassez de pesquisas com a população em Pernambuco, se faz necessário estudar a relação do PSA com a idade nos casos de hiperplasia prostática benigna (HPB) e adenocarcinoma prostático, bem como nestes a relação do antígeno prostático específico (PSA) com o escore de Gleason. Estudamos 55 casos de resultados histopatológicos (entre 1996 e 2002) do arquivo do Centro Integrado de Anatomia Patológica – Hospital Universitário Osvaldo Cruz, sendo 37 de HPB (média de idade 70,4 anos) e 18 de adenocarcinoma prostático (média de 73,2 anos). Os casos de HPB foram divididos em grupos pelos níveis de PSA total, sendo 37 em P1 (0 = PSA_t = 113 ng/mL), 7 em P2 (PSA_t = 4ng/mL), 15 em P3 (4,1 = PSA_t = 10,0 ng/mL), 15 em P4 (PSA_t = 10,1 ng/mL), 7 em P5 (PSA_t = 4,1 ng/mL) e 30 em P6 (PSA_t > 4,1 ng/mL); de acordo com a idade em grupos: 37 em I1 (de 55 a 89 anos), 9 em I2 (= 65 anos) e 28 em I3 (= 65 anos). Os casos de adenocarcinoma prostático foram divididos em grupos de acordo com o PSA total, sendo 18 em P1, 12 em P2, e 6 em P3; de acordo com a idade em grupos: 18 em I1, 4 em I2 e 14 em I3; de acordo com o escore de Gleason em grupos: 18 em G1 (2 a 10), 12 em G2 (2 a 6) e 6 em G3 (7 a 10). Para a análise estatística foram utilizados o teste Qui-quadrado, o teste exato de Fisher, o teste de Spearman e Pearson. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Nos casos de HPB não houve diferença entre proporções: Idade (grupos I2 e I3) *versus* PSA (grupos P2, P3, P4) ($p=0,550$), Idade (grupos I2 e I3) *versus* PSA (grupos P5 e P6) ($p=0,656$), isto pode ser devido a idade mínima em nossos casos ser de 55 anos; houve correlação significativa entre: Idade (grupo I1) *versus* PSA (grupo P1) ($p=0,027$). Nos casos de adenocarcinoma prostático não houve diferença entre as proporções: Idade (grupos I2 e I3) *versus* PSA (grupos P3 e P4) ($p=1,000$); Escore de Gleason (grupos G2 e G3) *versus* PSA (grupos P3 e P4) ($p= 0,615$); não houve correlação significativa entre: Idade (I1) *versus* PSA (P1) ($p=0,265$) isto também pode ter sido devido a idade mínima dos nossos casos; e Idade (I1) *versus* Escore de Gleason (G1) ($p=0,925$); houve correlação significativa entre: Escore de Gleason (G1) *versus* PSA (P1) ($p=0,016$). Nossos resultados permitem concluir que o PSA não pode ser utilizado como marcador preciso para o diagnóstico do câncer de próstata, nem para o diagnóstico diferencial deste com hiperplasia prostática benigna.

Palavras-chaves: Antígeno Prostático Específico. PSA. Hiperplasia Prostática Benigna. HPB. Escore de Gleason. Gleason. Câncer Prostático.

ABSTRACT

The prostate cancer is a type of cancer which have the most incidence disease in the male-sex (men), and sighting the failure of researching in the state in Pernambuco and the population of that state, it's necessary study the relation of the PSA with the age in cases of benign prostate hyperplasia (BPH) and prostatic adhenocarcinoma, as well as in these cases of histopatological results (between 1996 and 2002) from the file of Integrated Center of Patological Anatomy – Oswald Cruz University Hospital, 37 being of BPH (medium age 70,4 years) and 18 cases of prostatic adhenocarcinoma (medium of 73,4 years). The cases of BPH werw divided in groups by levels of total PSA (PSAt), being 37 cases in P1 (0 = PSAt = 113 ng/mL), 7 in P2 (PSAt = 4 ng/mL), 15 in P3 (4,1 = PSAt = 10 ng/mL), 15 in P4 (PSAt = 10,1 ng/mL), 7 in P5 (PSAt = 4,1 ng/mL) and 30 cases in P6 (PSAt > 4,1 ng/mL); in accord with the age by groups: 37 cases in I1 (of 55 to 89 years), 9 in I2 (= 65 years) and 28 in I3 (= 65 years). The cases of prostatic adhenocarcinoma were divided in groups in accord with the total PSA, being 18 of these cases in P1, 12 in P2, and 6 in P3; in accord to the age by groups: 18 cases in I1, 4 in I2 and 14 in I3; in accord to the Gleason score by groups: 18 cases in G1 (2 to 10), 12 in G2 (2 to 6) and 6 in G3 (7 to 10). For statistic analysis were used the Chi-Square test, the exact test by Fisher, the Spearman and Pearson test. Values of $P < 0,05$ were considered statistically significant. In the cases of BPH there weren't difference between proportions: age (groups I2 e I3) *versus* PSA (groups P2, P3, P4) ($p=0,550$), age (groups I2 e I3) *versus* PSA (groups P5 e P6) ($p=0,656$), this can be due to the minimum age in ours cases be of 55 years; there were a significant correlation between: age (groups I1) *versus* PSA (groups P1) ($p=0,027$). In the cases of prostatic adhenocarcinoma there weren't difference between the proportions: age (groups I2 e I3) *versus* PSA (groups P3 e P4) ($p=1,000$); The Gleason score (groups G2 e G3) *versus* PSA (groups P3 e P4) ($p= 0,615$); there weren't a significant correlation between: age (I1) *versus* PSA (P1) ($p=0,265$) this can be also due to the minimum age of ours cases studied; and age (I1) *versus* Gleason score (G1) ($p=0,925$); there were a significant correlation between: Gleason score (G1) *versus* PSA (P1) ($p=0,016$). Our results permit us conclude the PSA can not be used like accurate marker to the prostate cancer diagnosis, neither can not be used for a differential diagnosis from this with the BPH.

Keywords: Antigen Prostatic Especific. PSA. Benign Prostatic Hyperplasia. BPH. Gleason Score. Gleason. Prostatic Cancer.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- Distribuição dos casos de hiperplasia prostática benigna de acordo com a faixa etária	30
FIGURA 2	- Distribuição dos resultados das 37 sorologias de PSA total dos casos hiperplasia prostática benigna	31
FIGURA 3	- Distribuição dos resultados de PSA total de acordo com a faixa etária nos casos de hiperplasia prostática benigna	32
FIGURA 4	- Distribuição dos casos de adenocarcinoma prostático de acordo com a faixa etária	33
FIGURA 5	- Distribuição dos resultados de 18 sorologias de PSA total dos casos de adenocarcinoma prostático	34
FIGURA 6	- Distribuição dos casos de adenocarcinoma prostático de acordo com o escore de Gleason	35
FIGURA 7	- Distribuição dos resultados de PSA total de acordo com o escore de Gleason nos casos de adenocarcinoma prostático	36

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Casos de hiperplasia prostática benigna, idade e valores de PSA (n=37)	26
TABELA 2 - Casos de adenocarcinoma prostático, idade, valores de PSA, classificação da lesão de acordo com o escore de Gleason (n=18)	27
TABELA 3 - Níveis de PSA em casos com hiperplasia prostática benigna e adenocarcinoma prostático	37

LISTA DE SIGLAS

CL-EIA	Imunoensaios Enzimáticos Quimioluminescentes (sigla em inglês)
EIA	Imunoensaios Enzimáticos (sigla em inglês)
ELISA	Imunosorventes Enzima-Ligados (sigla em inglês)
FAP	Fosfatase Ácida Prostática
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
PSA	Antígeno Prostático Específico (sigla em inglês)
RIA	Radioimunoensaios
USTR	Ultrassonografia Trans-Retal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Justificativa	23
1.2	Objetivos	24
1.2.1	<i>Geral</i>	24
1.2.2	<i>Específicos</i>	24
2	MATERIAL E MÉTODO	25
3	RESULTADOS	30
3.1	Apresentação descritiva	30
3.1.1	<i>Hiperplasia Prostática Benigna</i>	30
3.1.2	<i>Adenocarcinoma Prostático</i>	32
3.2	Análise das proporções	38
3.3	Análise das correlações	40
4	DISCUSSÃO	42
5	CONCLUSÕES	48
	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A próstata é um órgão fibromuscular que contém glândulas cuja secreção confere odor característico ao sêmen e faz parte da composição do líquido seminal (D'ÂNGELO; FATTINI, 2000). Possui localização retroperitoneal que circunda o colo da bexiga e uretra e é desprovido de uma cápsula nítida. Classicamente, a próstata divide-se em cinco lobos, aos quais é atribuída importância significativa no desenvolvimento de tumores e aumentos benignos. Estes incluem os lobos posterior, médio, anterior e dois lobos laterais. Essas subdivisões, porém, são reconhecidas apenas no embrião (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

No adulto, está dividida anatomicamente em áreas e zonas. A parte caudal da próstata é constituída em torno de 95% de tecido glandular e está dividida em duas regiões: as zonas periférica e central, compreendendo aproximadamente 75% e 25% do volume, respectivamente. A parte superior consiste da zona de transição, que contém 5% de elementos glandulares, e a zona periuretral. Distinguir a zona de transição do resto da próstata tem importância clínica, pois nesta zona raramente desenvolve-se um tumor maligno, é o local exclusivo para o desenvolvimento da Hiperplasia Prostática Benigna - HPB (WARD; CATTO; HANDY, 2001).

Histologicamente, a próstata é constituída de tecido fibromuscular liso e tecido glandular. As glândulas são revestidas por duas camadas de células: uma camada basal de epitélio cubóide baixo coberto por uma camada de células glandulares secretoras de muco. Essas glândulas têm uma membrana basal nítida e são separadas por um estroma fibromuscular abundante. Os androgênios testiculares são claramente fundamentais no controle do crescimento prostático (COTRAN;

KUMAR; COLLINS, 2000). Numerosos folículos e papilas abrem-se dentro de 12 a 20 ductos excretores. A glândula como um todo é responsável pela produção e secreção do Antígeno Prostático Específico - PSA (WARD; CATTO; HANDY, 2001).

A membrana basal cria uma barreira, evitando que o PSA escape para a circulação periférica. Havendo ruptura desta barreira pelas doenças que acometem esta glândula, há um fluxo de PSA para a circulação sistêmica (BRAWER et al., 1989).

O fluído prostático compõe a primeira parte da ejaculação, aproximadamente 30% do volume total. É ácido e rico em fosfatases ácidas, zinco, magnésio, albumina e cálcio. Tem função de auxiliar o espermatozóide (WARD; CATTO; HANDY, 2001).

A hiperplasia e o carcinoma são processos patológicos que afetam a glândula próstata com freqüência.

A HPB é o crescimento tumoral não neoplásico, caracterizando-se por hiperplasia das células epiteliais e do estroma da próstata, resultando na formação de nódulos grandes e razoavelmente distintos na região periuretral da próstata. Quando grandes o suficiente, os nódulos comprimem e estreitam o canal uretral, causando obstrução parcial ou, às vezes, praticamente total da uretra (STEERS; ZORN, 1995).

O diagnóstico microscópico da HPB é feito pela presença de nódulos hiperplásicos que podem ser bem ou mal delimitados (BILLIS, 1997).

Os sintomas decorrem da compressão da uretra prostática e da retenção de urina. A compressão da uretra determina dificuldade em urinar, que se manifesta por um conjunto de sinais e sintomas denominado “prostatismo”: freqüência, noctúria (mais de uma vez por noite), urgência miccional, jato urinário fraco, hesitação, intermitência e esvaziamento incompleto (PARTIN et al., 1992 apud BILLIS, 1997).

Freqüência, noctúria e urgência são considerados sintomas de irritabilidade e os demais, obstrutivos (RIEHMANN; BRUSKEMITZ, 1993 apud BILLIS, 1997).

Os fatores de risco mais importantes relacionados para o desenvolvimento da hiperplasia prostática benigna são a idade e a ação de androgênios (DROLLER, 1997 apud COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

A incidência da Hiperplasia Prostática Benigna é fortemente influenciada pela idade. Um homem de 40 anos de idade tem uma probabilidade de cerca de 75% para desenvolver manifestações clínicas de Hiperplasia Prostática Benigna e, se sobreviver até os 80 anos de idade, uma chance de aproximadamente 30% para ser submetido a uma prostatectomia (BARRY, 1990).

As evidências histológicas de hiperplasia nodular são encontradas em cerca de 20% dos homens de 40 anos de idade, percentagem que aumenta para 70% aos 60 anos e 90% aos 70 anos (ARRIGHI et al., 1991).

A HPB é mais freqüentemente observada nas raças branca e negra do que na amarela (particularmente japoneses e chineses). A raça negra apresenta hiperplasia nodular com igual ou maior freqüência do que os brancos. Nos Estados Unidos, a moléstia aparece uma década mais cedo em negros do que em brancos (CINTRA; BILLIS, 1985 apud BILLIS, 1997).

A hiperplasia prostática benigna induz a um aumento no tamanho da próstata e um subseqüente aumento no soro da concentração do PSA.

O adenocarcinoma é o tipo anatomopatológico que representa 95% dos cânceres de próstata. O restante consiste de sarcomas, linfomas, carcinomas de células escamosas e metástases de outros locais. A maioria (80%) dos tumores origina-se na zona periférica da próstata e os 20% restantes na zona de transição. O câncer de próstata é uma doença multifocal em mais de 85% das amostras de

prostatectomia, com 70% atingindo bilateralmente o órgão (BYAR, 1972). Origina-se no ácino prostático e, por localizar-se na zona periférica, raramente causa sintomas. Por isso, paciente quando procura o médico, apresenta doença localmente avançada (obstrução urinária) ou metastática (dores ósseas) (PSA, 2003).

Segundo Brasil (2003), no mundo o número de casos novos diagnosticados de câncer de próstata é de aproximadamente 543 mil casos por ano (o que representa 15,3% de todos os casos incidentes de câncer em países desenvolvidos e 4,3% dos casos em países em desenvolvimento), confirmando que a maior parte dos casos novos ocorre nos países desenvolvidos. Com uma estimativa de 1,5 milhão de diagnósticos nos últimos cinco anos, o câncer de próstata é o mais prevalente nos homens.

Nos Estados Unidos, negros têm incidência e mortalidade elevadas, enquanto as taxas mais baixas são encontradas em grupos de origem asiática (japoneses, chineses e coreanos). As maiores taxas de incidência encontram-se na América do Norte, Austrália e países escandinavos (provavelmente devido ao rastreamento), além da parte sul da América do Sul, Caribe, e na África Sul-Saárica (BRASIL, 2003).

O aumento acentuado nas taxas de incidência tem sido influenciado pelo diagnóstico de casos latentes em indivíduos assintomáticos, seja pela detecção de casos novos através dos programas de rastreamento, seja pela detecção do câncer latente no tecido removido durante operações ou em necropsias. As taxas aumentaram especialmente em regiões onde o rastreamento através do teste PSA é comum como, por exemplo, nos Estados Unidos.

A mortalidade por câncer de próstata é relativamente baixa, o que reflete, em média, seu bom prognóstico.

O câncer de próstata é a quarta causa de morte por neoplasias no Brasil, correspondendo a 6% do total de óbitos por este grupo nosológico. A taxa de mortalidade bruta vem apresentando um ritmo de crescimento acentuado, passando de 3,73/100.000 homens em 1979 para 8,93/100.000 homens em 1999, o que representa uma variação percentual relativa de 139% (BRASIL, 2002). Para 2003, estimava-se a ocorrência de 35.240 casos novos e 8.230 mortes por este câncer, sendo superado apenas pelo câncer de pulmão (BRASIL, 2003).

Essa diferença entre incidência e mortalidade deve-se a uma característica peculiar deste tipo de câncer. Ele é encontrado em um grande número de indivíduos sem lhes causar nenhum mal, não sendo muitas vezes esta patologia a causa morte. Ao mesmo tempo, em alguns casos, a doença exibe rápido desenvolvimento metastático, levando a morte rapidamente (BRASIL, 2003).

Os maiores valores das taxas médias anuais de incidência ajustadas por 100 mil homens foram encontrados no Distrito Federal (1996-1998: 112,1); Goiânia (1996-2000: 99,3) e São Paulo (1997-1998: 86,4). As menores taxas foram encontradas na cidade de Belém (1996-1998), com 16,7/100.000 homens (BRASIL, 2003).

Em Pernambuco, as mortes por câncer de próstata, nos anos de 1999, 2000 e 2001 corresponderam a 1%; 1,14%; 0,96% do total de óbitos do sexo masculino, respectivamente (PERNAMBUCO, 2003). O ano de 2000 apresentou a maior taxa de mortalidade por neoplasia maligna de próstata (9,02 óbitos por grupo de 100.000 homens) seguido pelos anos de 1998 (8,31/100.000), 1999 (8,26/100.000) e 1997 (8,00/100.000). O crescimento médio anual da taxa de mortalidade no período 1996-2000 foi de 5,28%, observando-se o maior incremento no período 1999/2000 (9,12%). De acordo com os dados de Pernambuco (2003), ocorreram 3.713 casos

novos de câncer de próstata no período 1996/2000, média de 743 casos/ano, representando a maior taxa de incidência por neoplasia no sexo masculino no período (20 casos por 100.000 homens). A estimativa para o ano de 2003 em homens, segundo localização primária do câncer de próstata era: taxa bruta de incidência por 100.000 homens = 26,34; taxa bruta de mortalidade por 100.000 homens = 9,05; número de casos novos = 1.040 e o número de óbitos = 360 (BRASIL, 2003).

Na cidade do Recife, os óbitos por câncer da próstata, nos anos de 1999, 2000 e 2001 corresponderam a 1,6%; 1,8%; 1,6% do total de óbitos do sexo masculino, respectivamente (PERNAMBUCO, 2003). Esta patologia respondeu por 8,07% do total de casos novos de neoplasias no período de 1996 a 2000 com uma média de 224 casos/ano, figurando em primeiro lugar no sexo masculino. Apresentou uma taxa de incidência de 35,04 por 100.000 homens no período e uma variação de 47,4%, passando de 28,19/100.000 em 1996 para 41,56/100.000 em 2000. A taxa de mortalidade no mesmo período foi de 14,77 óbitos por 100.000 homens variando de 14,58/100.000 em 1996 até 16,02/100.000 homens em 2000 (BRASIL, 2002). A estimativa para o ano de 2003 em homens, segundo localização primária do câncer de próstata era: taxa bruta de incidência por 100.000 homens = 48,26; taxa bruta de mortalidade por 100.000 homens = 16,58; número de casos novos = 330 e o número de óbitos = 110 (BRASIL, 2003).

O aumento observado tanto nas taxas de incidência como nas de mortalidade, no Brasil, pode ser parcialmente justificado pela evolução dos métodos diagnósticos, pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento da expectativa de vida do brasileiro (BRASIL, 2003).

Sabe-se pouco sobre as causas do câncer da próstata. Suspeita-se que vários fatores de risco estão implicados, como: a idade, a raça, a história familiar, os níveis hormonais e as influências ambientais (EKMAN et al., 1997 apud COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

Assim como em outros cânceres, a idade é um marcador de risco importante, ganhando um significado especial no câncer da próstata, uma vez que tanto a incidência como a mortalidade aumenta exponencialmente após a idade de 50 anos. Mais do que em qualquer outro tipo de câncer, este é considerado o câncer da terceira idade, uma vez que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos (BRASIL, 2003).

História familiar de câncer da próstata antes dos 60 anos de idade pode aumentar o risco de câncer em 2,2 vezes, quando for parente de 1º grau, 4,9 vezes quando dois parentes de 1º grau são portadores do tumor e de 10,9 vezes quando três parentes de 1º grau têm a doença, podendo refletir tanto fatores hereditários quanto hábitos alimentares ou estilo de vida. Conforme Catalona et al. (2002), homens com uma história familiar de câncer de próstata podem ter 75% a 80% de chance de desenvolver a doença.

A migração de populações (japoneses, chineses e coreanos) de países considerados de baixo risco para países considerados de alto risco (América do Norte, Austrália e países escandinavos, entre outros) segue-se um claro aumento na incidência. As diferenças na incidência entre grupos étnicos sugerem que fatores genéticos podem contribuir no desenvolvimento do câncer de próstata, embora estas diferenças possam também refletir variabilidade micro-ambiental (BRASIL, 2003).

O diagnóstico do câncer de próstata é feito pelo exame clínico (toque retal) e pela dosagem de substâncias produzidas pela próstata: a fração prostática da

fosfatase ácida (FAP) e pelo PSA, que podem sugerir a existência da doença e indicarem a realização de ultrasonografia, por sua vez, poderá mostrar a necessidade de se realizar a biópsia prostática transretal (BRASIL, 2003).

O PSA é uma glicoproteína com peso molecular de 28.400 Daltons, compreendendo 237 aminoácidos residuais e constituinte da família das kaliceínas. Foi descoberto inicialmente no plasma seminal por Hara, Inorre e Fukuyama em 1971. Sendo pela primeira vez detectado no epitélio da próstata por Wang e cols. em 1979. É produzido pelas células epiteliais dos ductos e ácinos na próstata normal, bem como nos eventos de hiperplasia ou câncer (WANG et al., 1981).

A função do PSA é de liquefazer o coágulo seminal por proteólises, com a função de liberar e nutrir o espermatozóide (LILJA et al., 1987).

Situações como hiperplasia benigna da próstata, prostatite, biópsia prostática, ressecção transuretral da próstata, ultra-sonografia transretal, dentre outras podem elevar o PSA (PSA, 2003).

O PSA é facilmente detectado e mensurado na circulação sanguínea, sendo um importante marcador tumoral. Este dado faz com que apresente uma grande utilidade clínica, servindo para a realização de diagnóstico precoce do câncer de próstata em pacientes assintomáticos, o estadiamento, e a monitorização da doença nos pacientes em tratamento e também no prognóstico. Porém, sozinho não é suficiente para determinar o estágio clínico do câncer de próstata, pode se elevar já em fases iniciais da doença e os níveis séricos nem sempre são proporcionais à extensão da neoplasia. (CORRÊA et al., 2003; ERCOLE et al., 1987; FONSECA et al., 1998).

Uma das limitações do PSA como marcador tumoral é o fato de ser não específico do câncer prostático nem da próstata. Pode estar elevado em casos de

câncer de mama e de rim, e já foi detectado em tecido pancreático e de glândulas salivares, em baixas concentrações no endométrio, no leite humano, em glândulas anais e sudoríparas (POLASCİK; OESTERLING; PARTIN, 2000).

A especificidade do PSA aumenta quando associado ao toque retal e a ultrassonografia trans-retal – USTR, a mesma somente deverá ser indicada após a realização do PSA e do toque retal (PSA, 2003).

Considera-se que o tecido neoplásico produza níveis de PSA 10 vezes maiores por grama de tecido que o hiperplásico e o normal: 1 g de próstata normal ou hiperplásica produz 0,31 ng/mL de PSA, enquanto o câncer de próstata produz 3,1 ng/mL (POLASCİK; OESTERLING; PARTIN, 2000).

O PSA é capaz de levar a produção tanto de anticorpos monoclonais quanto policlonais, permitindo uma detecção quantitativa dessa protease no soro usando a tecnologia dos imunoenaios, sendo os mais utilizados os Radioimunoenaios - RIA, os Imunoenaios Enzimáticos - EIA, os ensaios Imunosorventes Enzima-Ligados - ELISA e os Imunoenaios Enzimáticos Quimioluminescentes - CL-EIA (HENRY, 1999).

Aceitam-se como valores limites normais até 4 ng/mL, porém podem existir tumores com PSA total abaixo deste valor. Quando o PSA estiver acima de 10 ng/mL, são altamente sugestivos de neoplasia, havendo indicação formal para biópsia. Para valores entre 4 -10 ng/mL deve-se também levar em consideração a velocidade do PSA e a relação PSA livre/total (BRASIL, 2002).

Para pacientes assintomáticos, com mais de 80 anos e toque retal normal, não se deve realizar a dosagem do PSA, pois não haveria benefício algum em se diagnosticar neoplasia prostática nesta idade. Sabe-se que até 80% destes

pacientes apresentam câncer da próstata, confirmados em análises de autópsias, e que chega a 100% dos casos com os idosos na nona década de vida (PSA, 2003).

Os carcinomas da próstata, à semelhança da maioria das outras formas de câncer, são classificados em graus e estágios. Descreveram-se vários sistemas de graduação, dos quais o sistema de Gleason é o mais bem conhecido (MOSTOFI et al., 1992 apud COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

De acordo com o Consenso de Câncer de Próstata do INCA (BRASIL, 2002), o diagnóstico de certeza do câncer da próstata e da hiperplasia prostática benigna é feito pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da próstata, que deve ser considerada sempre que houver anormalidades no toque retal ou na dosagem do PSA. O relatório anatomopatológico fornece a graduação histológica do sistema de Gleason, no caso de carcinoma, cujo objetivo é informar sobre a provável taxa de crescimento do tumor e sua tendência à disseminação, além de ajudar na determinação do melhor protocolo de tratamento para o paciente.

Na graduação histológica do sistema de Gleason, as células do câncer são comparadas às células prostáticas normais. Quanto mais diferentes das células normais forem às células do câncer, mais agressivo será o tumor e mais rápida será sua disseminação.

A escala de graduação do câncer da próstata varia de 1 a 5, com o grau 1 sendo a forma menos agressiva:

- Grau 1 – as células são, geralmente, uniformes e pequenas e formam glândulas regulares, com pouca variação de tamanho e forma, com bordos bem definidos, densamente agrupadas, distribuídas homoganeamente e com muito pouco estroma entre si.

- Grau 2 – as células variam ainda mais em tamanho e forma e as glândulas, ainda uniformes, mostram-se frouxamente agrupadas e com bordos irregulares.
- Grau 3 – as células variam ainda mais em tamanho e forma, constituindo glândulas muito pequenas, uniformes, anguladas ou alongadas, individualizadas e anarquicamente espalhadas pelo estroma. Podem formar também massas fusiformes ou papilíferas, com bordas lisas.
- Grau 4 – Muitas das células estão fusionadas em grandes massas amorfas ou formando glândulas irregulares, que são distribuídas anarquicamente, exibindo infiltração irregular e invadindo os tecidos adjacentes. As glândulas podem apresentar, ainda, células pálidas e grandes, com padrão hipernefróide.
- Grau 5 – Tumor anaplásico. A maioria das células está agrupada em grandes massas que invadem os órgãos e tecidos vizinhos. As massas de células podem exibir necrose central, com padrão de comedocarcinoma. Muitas vezes, a diferenciação glandular pode não existir: padrão de crescimento infiltrativo cordonal ou de células soltas.

Ainda de acordo com o Consenso de Câncer de Próstata do INCA, para se obter o escore total da classificação de Gleason, que varia de 2 a 10, o patologista gradua de 1 a 5 as duas áreas mais freqüentes do tumor e soma os resultados. Quanto mais baixo é o escore de Gleason, melhor será o prognóstico do paciente. Escores entre 2 e 4 significam que o câncer provavelmente terá um crescimento lento. Escores intermediários, entre 5 e 7, podem significar um câncer de crescimento lento ou rápido. Escores do final da escala, entre 8 e 10, significam um câncer de crescimento muito rápido.

- Gleason de 2 a 4 – existe cerca de 25% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos, afetando a sobrevida.
- Gleason de 5 a 7 – existe cerca de 50% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos, afetando a sobrevida.
- Gleason de 8 a 10 – existe cerca de 75% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com dano em outros órgãos, afetando a sobrevida.

O sistema de Gleason tem sido introduzido também para ajudar a prever a evolução e predizer o estágio patológico. Sabe-se que lesões com escore de Gleason 2 a 6 (bem diferenciados – baixo grau) têm um comportamento menos agressivo e as de escore 7 a 10 (indiferenciados – alto grau) são agressivos, respondendo mal às diferentes opções de tratamento (CALVETE et al., 2003).

1.1 Justificativa

O câncer de próstata é um dos cânceres de maior incidência no sexo masculino e tendo em vista a escassez de pesquisas com a população de Pernambuco, se faz necessário estudar a relação do PSA com a idade nos casos de hiperplasia prostática benigna e adenocarcinoma, bem como nestes a relação do PSA com o escore de Gleason, de maneira que esses dados sejam confrontados com as literaturas disponíveis no Brasil e em outros países.

1.2 Objetivos

1.2.1 Geral

- Contribuir para o melhor conhecimento da relação entre o PSA, a Hiperplasia Prostática Benigna e Adenocarcinoma Prostático em casos de Pernambuco.

1.2.2 Específicos

- Correlacionar o PSA e a idade nos casos com resultados histopatológicos de hiperplasia prostática benigna e adenocarcinoma prostático;
- Nos casos de adenocarcinoma prostático correlacionar idade e escore de Gleason;
- Correlacionar o PSA e o escore de Gleason nos casos com resultados histopatológicos de adenocarcinoma prostático;
- Verificar a ocorrência de proporções entre:
 - Idade (grupos I2 e I3) versus valores de PSA (grupos P2, P3, P4) nos casos com resultados histopatológicos de hiperplasia prostática benigna.

- Idade (grupos I2 e I3) versus valores de PSA (grupos P5 e P6) nos casos com resultados histopatológicos de hiperplasia prostática benigna.
- Idade (grupos I2 e I3) versus valores de PSA (grupos P3 e P4) nos casos com resultados histopatológicos de adenocarcinoma prostático.
- Escore de Gleason (grupos G2 e G3) versus valores de PSA (grupos P3 e P4) nos casos com resultados histopatológicos de adenocarcinoma prostático.

2 MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados de modo retrospectivo 55 resultados de exames histopatológicos diagnosticados pela equipe do Centro Integrado de Anatomia Patológica – CIAP do Hospital Universitário Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco – HUOC – UPE , cedidos pelo Dr. José Romualdo Filho.

Os casos selecionados foram referentes ao período de 28/02/1996 a 06/09/2002, sendo que 37 foram de hiperplasia prostática benigna (Tabela 1) e 18 de adenocarcinoma prostático (Tabela 2).

O valor do PSA total pré-operatório foi coletado das fichas de requisição de exames sendo os mesmos realizados pelo laboratório do HUOC – UPE, utilizando o método CL-EIA.

TABELA 1 - Casos de hiperplasia prostática benigna, idade e valores de PSA (n=37)

Identificação	Idade (em anos)	PSA (ng/mL)
77456	71	3,60
77739	70	11,00
77808	70	5,25
78623	60	22,50
79528	65	13,00
79884	75	9,49
79936	82	12,60
80245	66	9,00
80274	57	11,00
80405	66	9,00
80625	75	2,00
80829	66	1,50
81187	56	13,00
81257	80	13,80
81418	78	2,75
81529	71	5,25
81744	78	7,30

Continua

TABELA 1 - Casos de hiperplasia prostática benigna, idade e valores de PSA (n=37)
Continuação

Identificação	Idade (em anos)	PSA (ng/mL)
82346	74	8,22
83344	83	5,64
83403	66	11,00
83529	67	1,75
83623	68	10,70
84288	63	5,10
84852	60	7,00
84940	62	2,50
84950	86	28,50
85031	77	1,90
85129	71	7,35
85917	74	5,64
86297	72	29,50
86305	60	6,21
86306	62	7,82
86553	55	5,95
80883	75	13,60
83402	89	61,00
84840	74	55,00
79469	79	16,00

TABELA 2 - Casos de adenocarcinoma prostático, idade, valores de PSA, classificação da lesão de acordo com o escore de Gleason (n=18)

Identificação	Idade (em anos)	PSA (ng/mL)	Escore de Gleason
71916	68	6,40	6.0 = 6
72209	69	9,00	3.4 = 7
73437	75	37,50	3.3 = 6
73737	82	16,25	3.1 = 4
73884	72	32,97	3.4 = 7
78271	62	20,22	3.3 = 6
79029	73	11,00	3.3 = 6
79579	62	12,60	3.3 = 6
81520	81	46,30	3.4 = 7
83453	64	7,50	3.3 = 6
83482	62	23,00	3.3 = 6
86739	75	113,00	4.5 = 9
86799	68	100,00	3.4 = 7
87059	82	28,80	3.3 = 6
87656	80	108,00	4.3 = 7
78374	84	8,60	3.3 = 6
83282	72	6,40	3.3 = 6
73327	86	63,93	3.3 = 6

A idade dos pacientes variou nos casos de hiperplasia prostática benigna entre 55 a 89 anos (média de 70,4 anos; desvio padrão = 8,50) e nos de adenocarcinoma prostático entre 62 a 86 anos (média de 73,2 anos; desvio padrão = 8,00).

Nos casos dos adenocarcinomas prostáticos o escore de Gleason variou entre 4 a 9 (média de 6,3; desvio padrão = 0,97).

O nível sérico de PSA total variou de 1,50 a 61,00 ng/mL (média de 11,96 ng/mL; desvio padrão = 12,96) nos casos de hiperplasia prostática benigna e de 6,4 a 113,0 ng/mL (média de 36,19 ng/mL; desvio padrão = 36,12) nos casos de adenocarcinomas prostáticos.

O critério utilizado para inclusão dos resultados histopatológicos foi que os mesmos possuíssem as seguintes informações: a identificação do paciente, idade, diagnóstico histopatológico de hiperplasia prostática benigna ou adenocarcinoma prostático, valor de PSA, e no caso de carcinoma o escore de Gleason.

Foram excluídos os resultados histopatológicos deste mesmo intervalo de tempo que apresentassem mais de um tipo de diagnóstico histopatológico, ausência de uma das informações mencionadas no parágrafo anterior.

As análises foram realizadas de acordo com os seguintes parâmetros:

- Idade: grupo 1 (I1) para a faixa etária de 55 a 89 anos, grupo 2 (I2) faixa etária de menores que 65 anos e grupo 3 (I3) para maiores que 65 anos.
- Antígeno Prostático Específico (PSA): grupo 1 (P1) para os valores de PSA total de 0 a 113,0 ng/mL, grupo 2 (P2) – valores entre 0 e 4 ng/mL, grupo 3 (P3) – valores entre 4,1 e 10 ng/mL, grupo 4 (P4) –

- valores maiores que 10,1 ng/mL, grupo 5 (P5) – valores menores que 4,1 ng/mL e grupo 6 (P6) – valores maior que 4,1 ng/mL.
- Escala de Gleason: grupo 1 (G1) – escore entre 2 e 10, grupo 2 (G2) – escores entre 2 e 6 e grupo 3 (G3) – escore entre 7 e 10, em conformidade com Calvete et al., (2003).

Para a análise estatística foram utilizados o teste Qui-quadrado e o teste exato de Fisher para avaliar a diferença entre as proporções e o teste de Spearman e Pearson para a correlação entre as variáveis. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3 RESULTADOS

3.1 Apresentação descritiva

3.1.1 Hiperplasia Prostática Benigna

Dos casos de hiperplasia prostática benigna, 9 (24,30%) apresentaram idade menor que 65 anos e 28 (75,7%) idade maior que 65 anos (Figura 1).

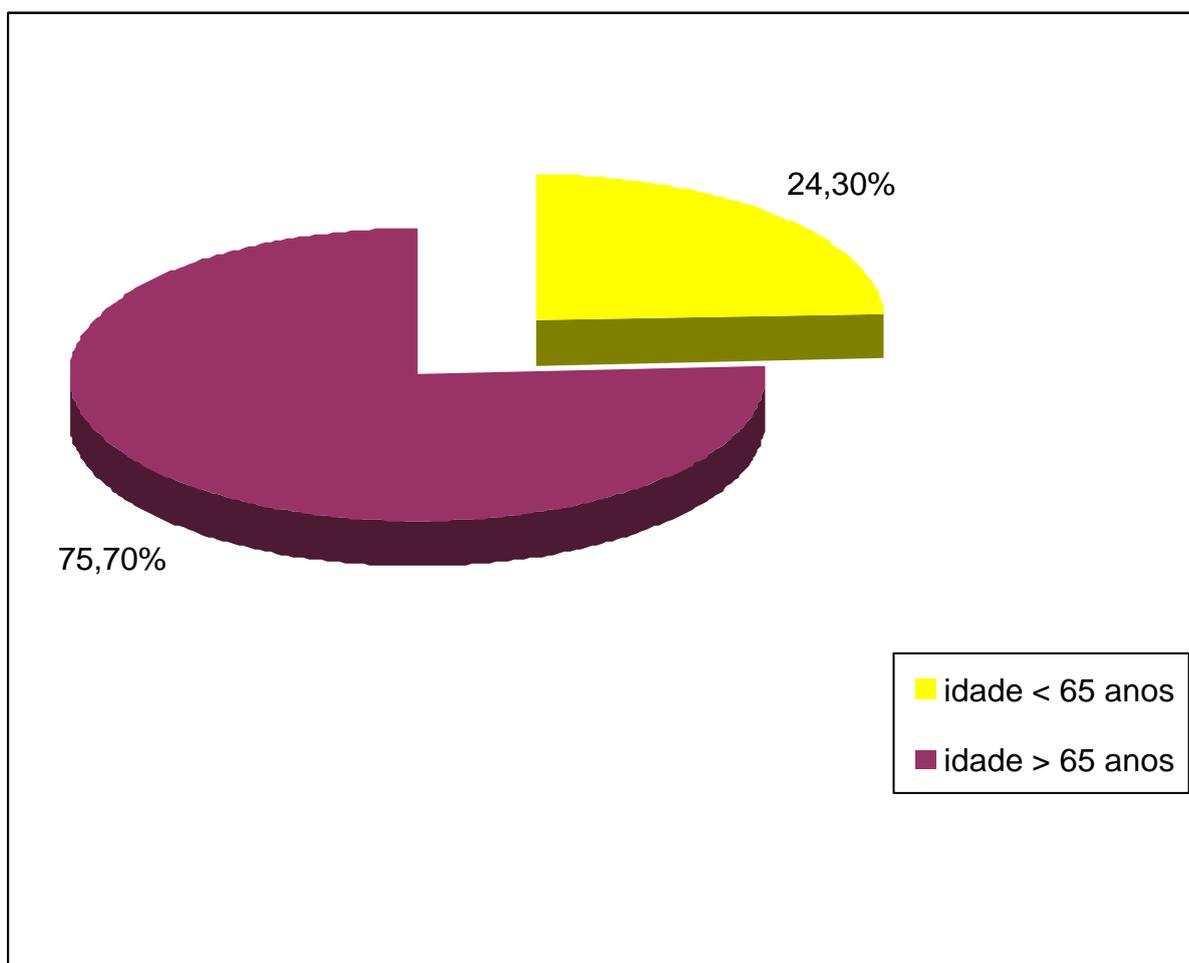


FIGURA 1 – Distribuição dos casos de hiperplasia prostática benigna de acordo com a faixa etária

Com relação aos valores de PSA total, 07 (18,92%) casos apresentavam valores de antígeno prostático específico entre 0 e 4,0 ng/mL, 15 (40,54%) casos, valores entre 4,1 e 10 ng/mL, 15 (40,54%) casos, valores de PSA > 10,1 ng/mL (Figura 2).

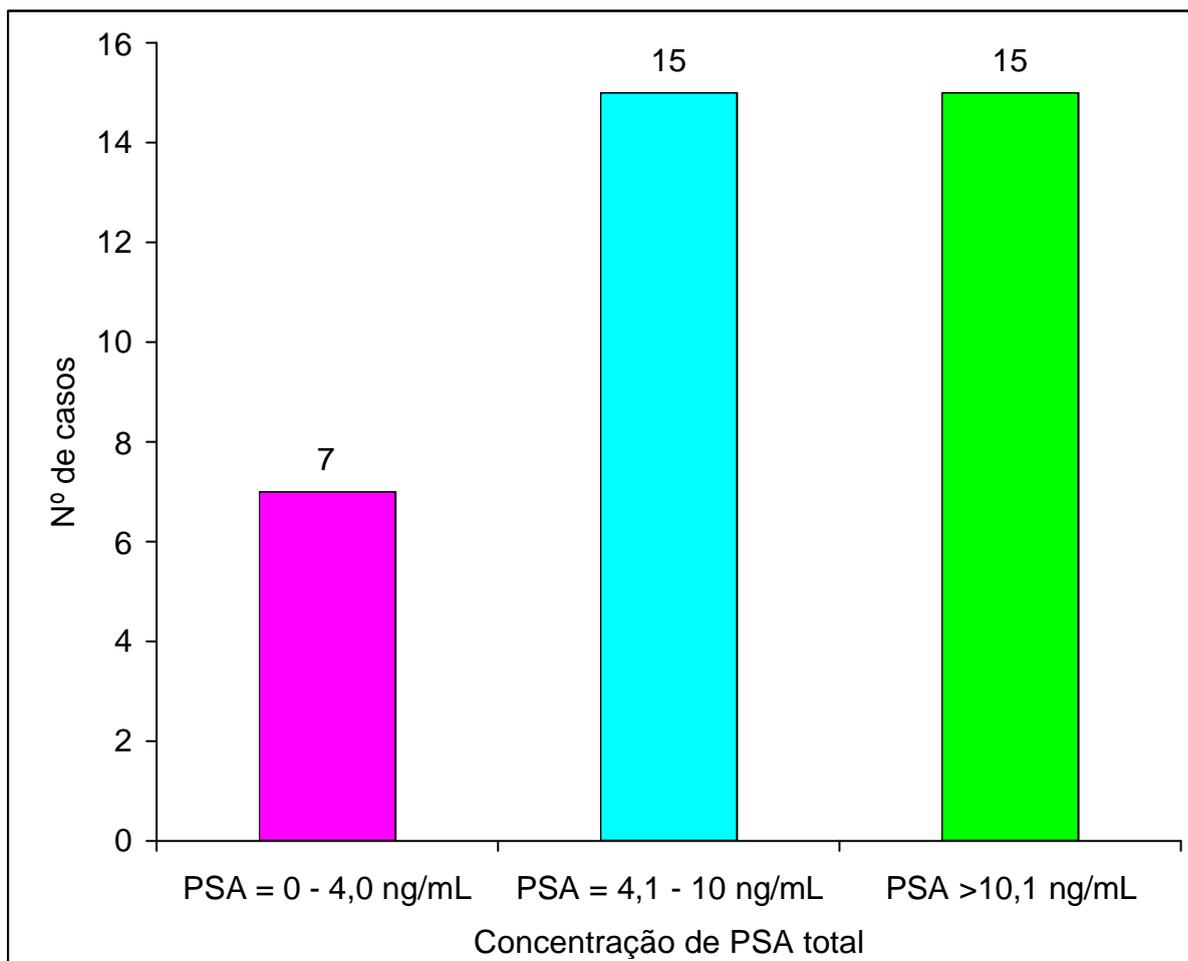


FIGURA 2 – Distribuição dos resultados das 37 sorologias de PSA total dos casos hiperplasia prostática benigna

Hiperplasia prostática benigna com níveis de PSA menor que 4,1 ng/mL foram observados em 07 (18,92%) dos casos, com apenas 01 (14,29%) na faixa etária inferior a 65 anos, seguidos de 06 (85,71%) na faixa de maior que 65 anos. Apresentaram sorologia de PSA total maior que 4,1 ng/mL 30 (81,08%) casos,

sendo que 08 (26,67%) na faixa etária inferior a 65 anos e 22 (73,33%) na faixa superior a 65 anos (Figura 3).

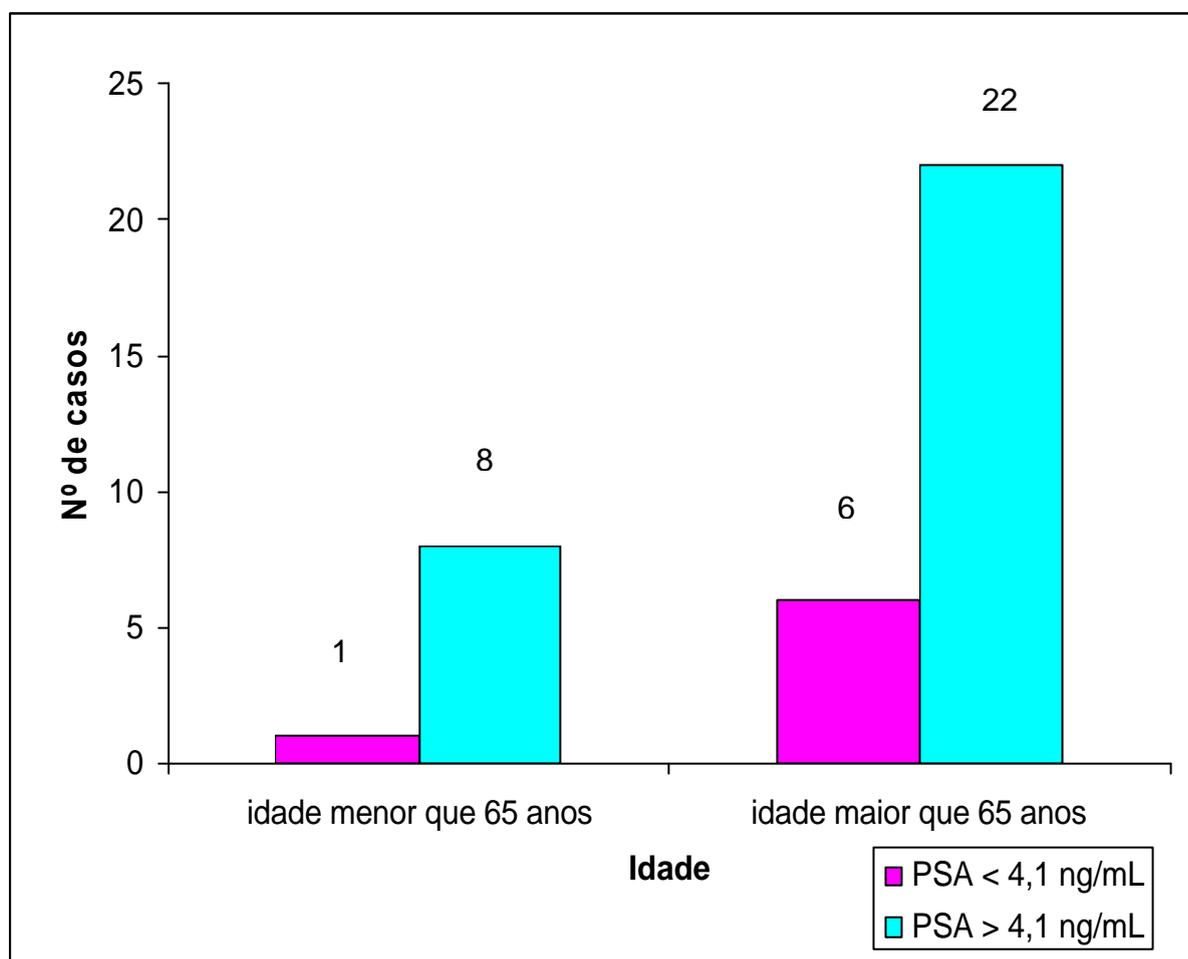


FIGURA 3 – Distribuição dos resultados de PSA total de acordo com a faixa etária nos casos de hiperplasia prostática benigna

3.1.2 Adenocarcinoma Prostático

Entre os casos de adenocarcinoma prostático, 04 (22,2%) apresentaram idade menor que 65 anos e 14 (77,8%) maior que 65 anos (Figura 4).

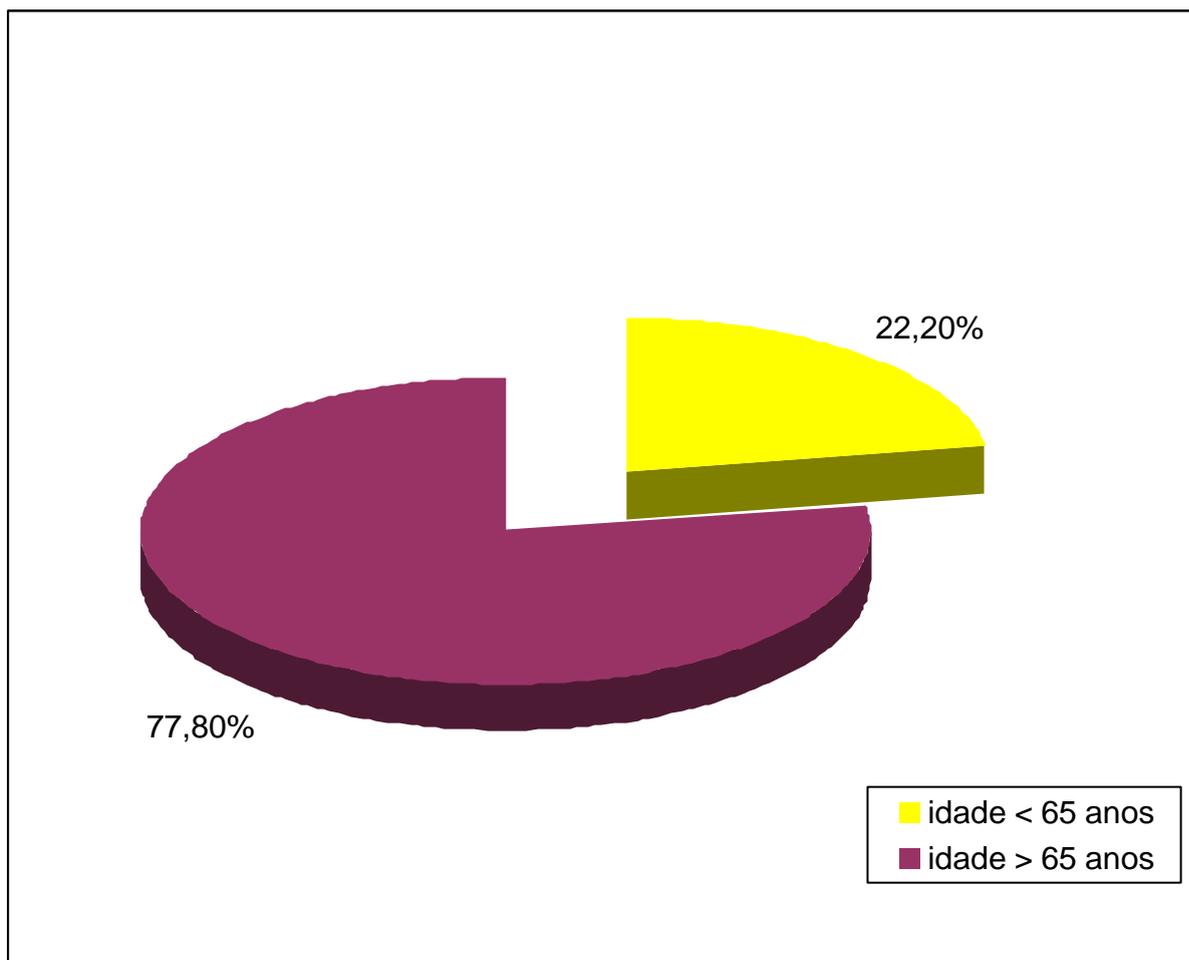


FIGURA 4 – Distribuição dos casos de adenocarcinoma prostático de acordo com a faixa etária

O PSA total observado nos casos de adenocarcinoma prostático apresentaram valores entre 4,1 e 10 ng/mL em 12 (66,7%) casos e, valores de PSA > 10,1 ng/mL em 06 (33,3%) casos (Figura 5).

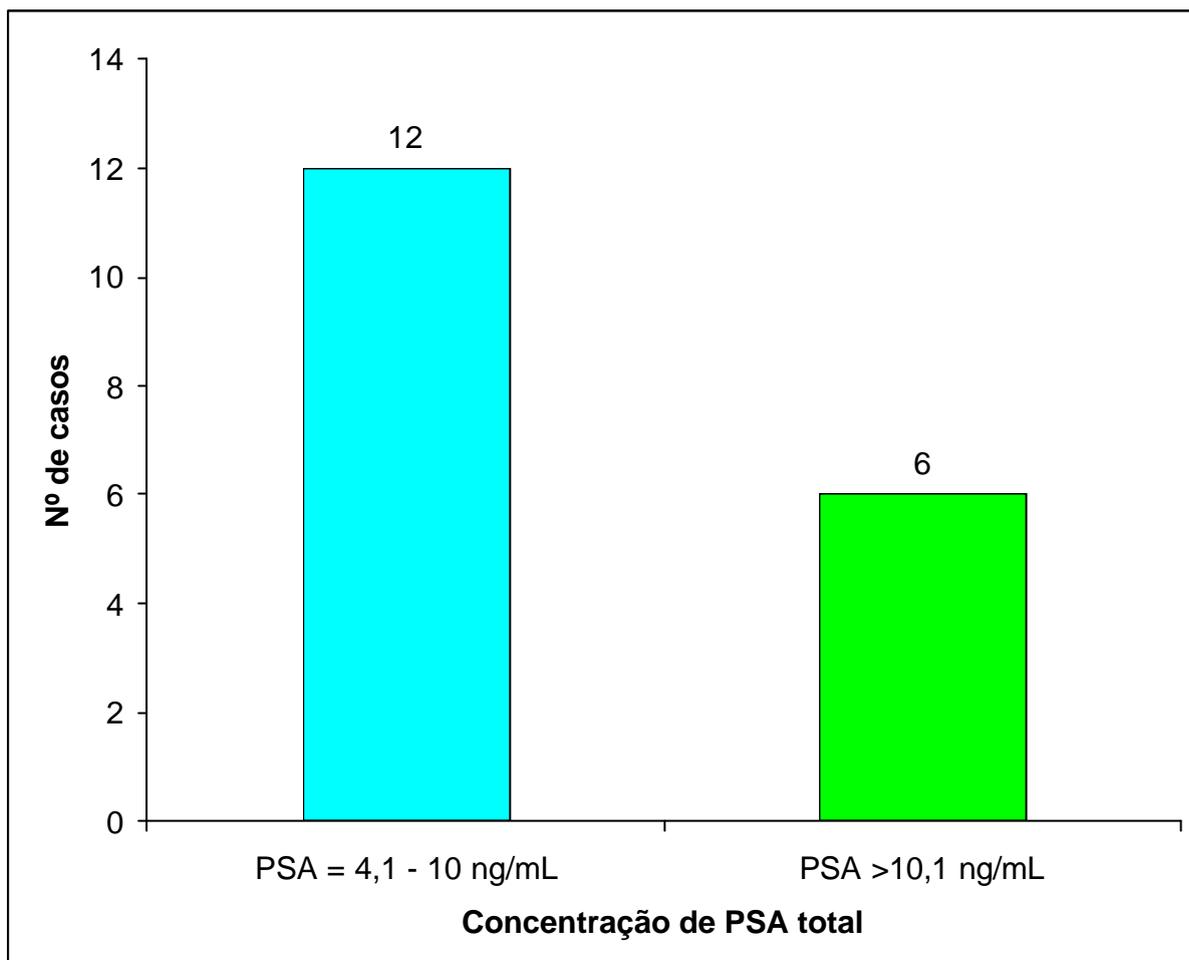


FIGURA 5 – Distribuição dos resultados de 18 sorologias de PSA total dos casos de adenocarcinoma prostático.

Com relação ao escore de Gleason, 12 (66,7%) casos apresentaram escore de 2 a 6 e 06 (33,3%) casos portavam o escore de Gleason de 7 a 10 (Figura 6).

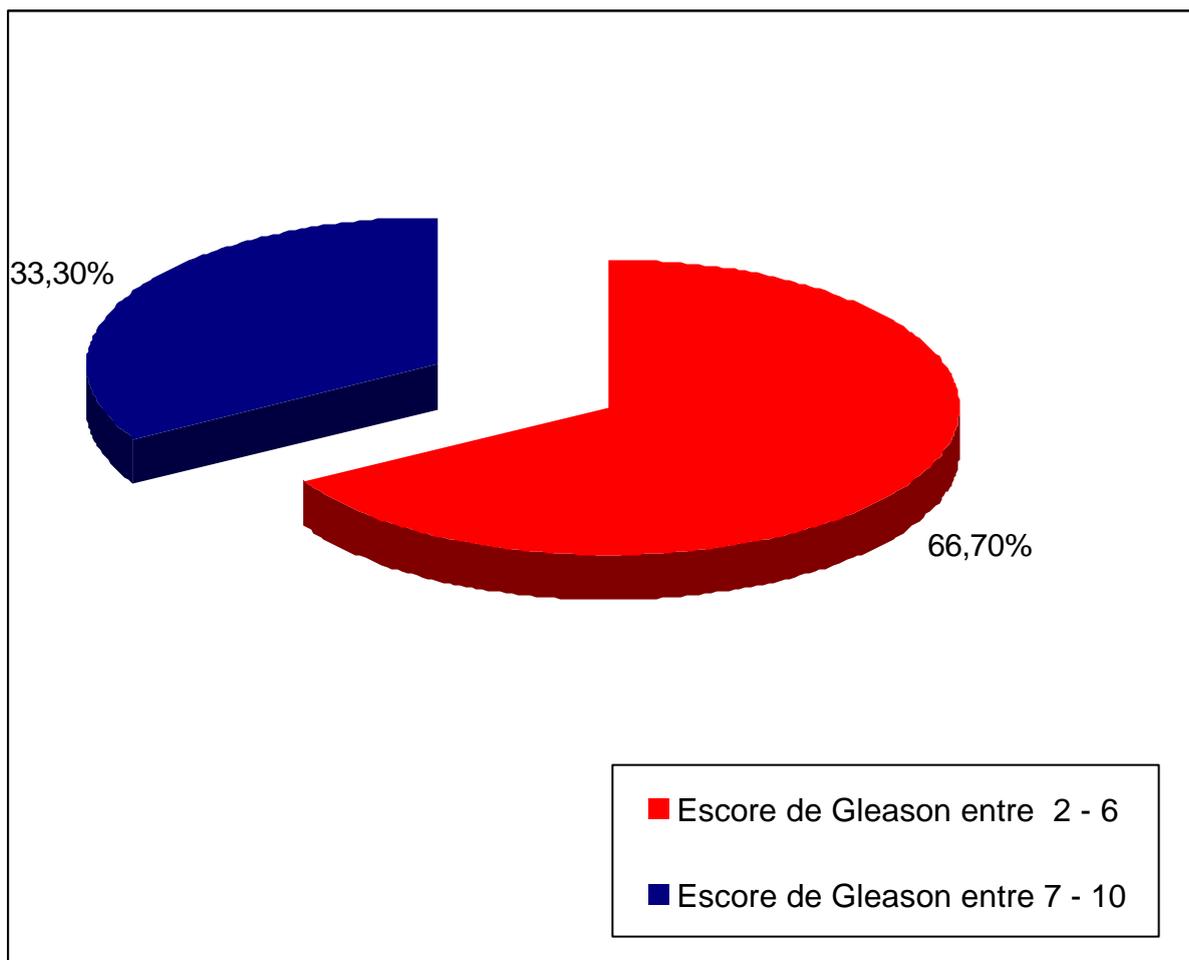


FIGURA 6 – Distribuição dos casos de adenocarcinoma prostático de acordo com o escore de Gleason

Dos casos com Escore de Gleason entre 2 e 6 , 4 (33,3%) casos apresentaram valores de PSA entre 4,1 e 10 ng/mL e 8 (66,7%) valores de PSA maior que 10,1 ng/mL, com Escore de Gleason entre 7 e 10, 1 (16,7%) apresentou valor de PSA entre 4,1 e 10 ng/mL e 5 (83,3%) valores de PSA maior que 10,1 ng/mL (Figura 7).

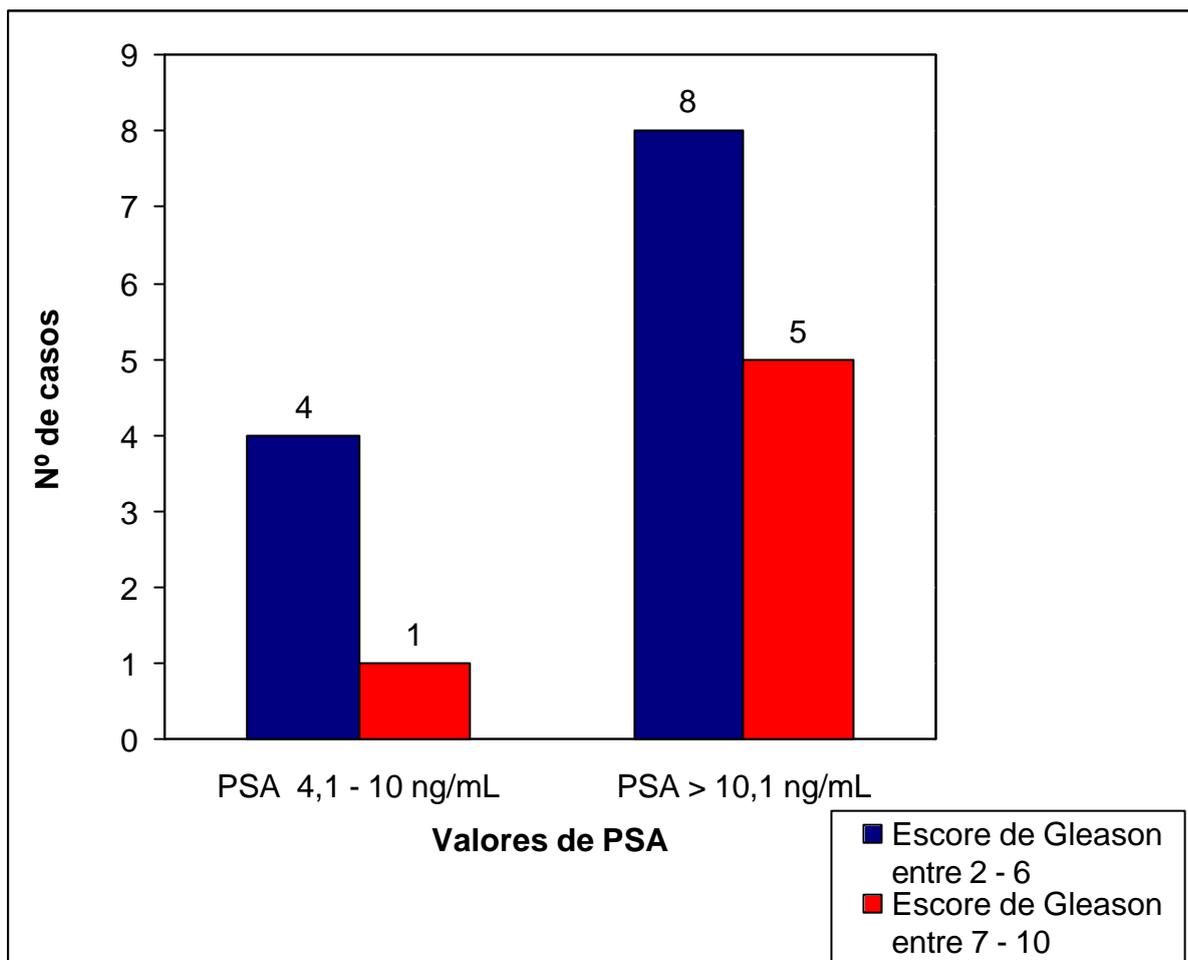


FIGURA 7 – Distribuição dos resultados de PSA total de acordo com o escore de Gleason nos casos de adenocarcinoma prostático.

A Tabela 3 mostra os níveis séricos de PSA (ng/mL) em casos de Hiperplasia Prostática Benigna e em casos de adenocarcinoma prostático.

TABELA 3 – Níveis de PSA em casos de hiperplasia prostática benigna e adenocarcinoma prostático

Grupo	Nº de Casos	Níveis de PSA (ng/mL)		
		0 – 4	4,1 – 10	> 10,1
HPB	37	18,92%	40,54%	40,54%
Adenocarcinoma	18	0,00%	66,70%	33,30%

3.2 Análise das proporções

➤ **Idade (grupos I2 e I3) versus valores de PSA (grupos P2, P3, P4) dos resultados histopatológicos de hiperplasia prostática benigna**

Nos casos com hiperplasia prostática benigna divididos em grupos I2 (faixa etária menor que 65 anos) e I3 (faixa etária maior que 65 anos), e de acordo com os valores de PSA divididos em grupos P2 (0 a 4 ng/mL), P3 (4,1 a 10 ng/mL) e P4 (maior que 10,1 ng/mL), utilizou-se o teste de Qui- quadrado sendo observado que não houve diferença entre as proporções (Qui-quadrado=1,197; graus de liberdade-GL=2; $p=0,550$).

➤ **Idade (grupos I2 e I3) versus valores de PSA (grupos P5 e P6) dos resultados histopatológicos de hiperplasia prostática benigna**

Nos casos histopatológicos com hiperplasia prostática benigna divididos em grupos I2 (faixa etária menor que 65 anos) e I3 (faixa etária maior que 65 anos), e de acordo com os valores de PSA divididos em grupos P5 (menor que 4,1 ng/mL) e P6 (maior que 4,1 ng/mL), utilizando o teste exato de Fisher observou-se que não houve diferença entre as proporções ($p=0,656$).

➤ **Idade (grupos I2 e I3) versus valores de PSA (grupos P3 e P4) dos resultados histopatológicos de adenocarcinoma prostático**

Nos casos com adenocarcinoma prostático divididos em grupos I2 (faixa etária menor que 65 anos) e I3 (faixa etária maior que 65 anos), e de acordo com os valores de PSA divididos em grupos P3 (4,1 a 10 ng/mL) e P4 (maior que 10,1 ng/mL), utilizando o teste exato de Fisher observou-se que não houve diferença entre as proporções ($p=1,000$).

➤ **Escore de Gleason (grupos G2 e G3) versus valores de PSA (grupos P3 e P4) dos resultados histopatológicos de adenocarcinoma prostático**

Os casos histopatológicos com adenocarcinoma prostático divididos de acordo com o escore de Gleason, em grupos G2 (entre 2 e 6) e G3 (entre 7 e 10), sendo de acordo com os valores de PSA divididos nos grupos P3 (entre 4,1 e 10 ng/mL) e P4 (maior que 10,1 ng/mL), utilizando o teste exato de Fisher, observou-se que não houve diferença entre as proporções ($p = 0,615$).

3.3 Análise das correlações

➤ **Idade (grupo I1) versus valores de PSA (grupo P1) nos casos de hiperplasia prostática benigna**

O grupo I1 (faixa etária de 55 a 89 anos) foi correlacionado com os valores do PSA, grupo P1 (0 a 113,00 ng/mL) nos casos de hiperplasia prostática benigna, utilizando o teste de Pearson observou-se uma correlação significativa entre estes fatores ($r = 0,363$; $p = 0,027$; $n = 37$).

➤ **Idade (I1) versus valores de PSA (P1) nos casos de adenocarcinoma prostático**

O grupo I1 (faixa etária dos 55 aos 89 anos) também foi correlacionado com o grupo P1 (0 a 113,00 ng/mL) dos valores de PSA nos casos de adenocarcinoma prostático, utilizando o teste de Pearson observou-se que não houve correlação entre estes fatores ($r = 0,277$; $p = 0,265$; $n = 18$).

➤ **Escore de Gleason (G1) versus valores de PSA (P1) nos casos de adenocarcinoma prostático**

O Escore de Gleason grupo G1 (entre 2 e 10) foi correlacionado com o PSA grupo P1 (0 a 113,00 ng/mL) nos casos de adenocarcinoma prostático, pelo teste de

correlação de Spearman mostrando que houve correlação entre estes fatores ($r = 0,558$; $p = 0,016$; $n = 18$).

➤ **Idade (I1) versus Escore de Gleason (G1) nos casos de adenocarcinoma prostático**

O grupo I1 (faixa etária entre 55 e 89 anos) foi correlacionado com o Escore de Gleason, grupo G1 (entre 2 e 10) nos casos de adenocarcinoma prostático, pelo teste de correlação de Spearman mostrando que não houve correlação entre estes fatores ($r = - 0,24$; $p = 0,925$; $n = 18$).

4 DISCUSSÃO

Neste estudo, nos casos de hiperplasia prostática benigna, houve predominância de casos da faixa etária superior a 65 anos (75,7%) quando comparados aos pertencentes da faixa inferior a 65 anos (24,3%), fato este observado por Cintra; Billis (1985 apud COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000), Barry (1990), Billis (1997) e Kirby (2000), quando relatam proporções próximas. Billis (1997) relata que a incidência da hiperplasia prostática benigna é fortemente influenciada pela idade, bem como Kirby (2000) demonstra em seus estudos que a idade é um fator de risco determinante da HPB.

Stamey et al. (1987) realizaram a dosagem do PSA em amostras de soro de 321 pacientes com hiperplasia prostática benigna e encontraram aumento do PSA em 86% destes. No presente estudo, demonstramos que 81,08% dos casos apresentaram um valor de PSA total maior que 4,1 ng/mL. Porém, isto se põe contra aos relatos de Brawer et al. (1989) que nos seus estudos analisaram os níveis de PSA de 81 homens com doença na próstata, desses 26 estavam com hiperplasia prostática benigna e apenas 1 (3,85%) apresentou níveis do PSA maior que 4, 1 ng/mL. Os níveis de PSA podem estar aumentados na hiperplasia prostática benigna, mas segundo Stamey et al. (1987), o mesmo não é um marcador específico, reforçando a idéia de que o PSA pode estar aumentado em diversas situações além da hiperplasia benigna da próstata. Como exemplo: na prostatite, no câncer de próstata, após a biópsia prostática, a ressecção transuretral da próstata, a ultra-sonografia transretal, dentre outras que podem elevar o PSA segundo o PSA (2003).

Mochtar et al. (2003), analisaram dados de 1859 pacientes com hiperplasia prostática benigna e verificaram que os níveis de PSA aumentaram no soro com aumento da idade. Hochberg; Armenakas; Fracchia (2000), descreveram a relação do aumento dos níveis de PSA e volume da próstata com a idade, semelhante ao encontrado no nosso trabalho, onde nos 37 casos de hiperplasia prostática benigna, os níveis de PSA menor que 4,1 ng/mL foram observados em 7 (18,9%) dos casos, sendo apenas 01 (14,29%) na faixa etária inferior a 65 anos, seguidos de 06 (85,71%) na faixa de maior que 65 anos. Apresentaram sorologia de PSA total maior que 4,1 ng/mL 30 (81,1%) casos, sendo que 08 (26,27%) na faixa etária inferior a 65 anos e 22 (73,33%) na faixa superior a 65 anos.

Segundo o Brasil (2002), a dosagem do PSA surgiu como teste promissor na detecção precoce do câncer da próstata, porém a relação custo-benefício deve ser cuidadosamente avaliada. A primeira dificuldade na avaliação da sensibilidade e especificidade do teste é a falta de consenso sobre o ponto de corte ideal e clinicamente significativo, com autores propondo valores que vão de 3 a 10 ng/mL. Considerando um ponto de corte em 4,0 ng/mL, a sensibilidade estimada varia de 35% a 71% e a especificidade de 63% a 91%. Estudos que estimaram seu valor preditivo positivo apontam para valores em torno de 28%, o que significa que cerca de 72% dos pacientes com dosagem do PSA alterada são submetidos à biópsias desnecessárias.

Punglia et al. (2003) em seus estudos, chegaram a conclusão que se os valores de tomada de decisão para biópsias fosse dependente apenas da concentração do PSA > 4,1 ng/mL, o câncer não seria diagnosticado em 83% dos indivíduos jovens e 65% dos indivíduos idosos.

Em nossa casuística, nos casos de hiperplasia prostática benigna divididos em grupos I1 (faixa etária de 55 a 89 anos) e P1 (PSA =0 a 113 ng/mL), obtivemos uma correlação significativa. Fato este observado por Furuya et al. (2001) quando relatam correlação significativa entre o PSA e a idade para a população japonesa e também por Mochtar et al. (2003).

Encontramos nos casos de hiperplasia prostática benigna, que tanto na classificação da faixa etária em dois grupos (I2 e I3) com os valores de PSA em três grupos (P2, P3, P4) ou em dois grupos (P5 e P6), as ocorrências dos casos parecem não depender da classificação da faixa etária. Isto pode ser devido ao fato de nossa amostra compreender uma idade mínima de 55 anos, já que outros autores como Li et al. (2003) analisaram pessoas com faixa etária menor ou igual a 55 anos à maior ou igual a 70 anos e conseguiram obter correlação entre os fatores.

Nas conclusões de Billis (1986), a freqüência do carcinoma prostático é maior com a idade. Para Ward; Catto; Handy (2001), a média de idade dos homens que são afetados por esta doença é em torno de 72 anos e a prevalência do câncer de próstata é proporcional ao aumento da idade. Os nossos achados estão em concordância com estes autores, de modo que a média de idade foi de 73,2 anos nos casos de adenocarcinoma prostático, sendo a incidência de 22,2% na faixa etária menor que 65 anos e 77,8% na faixa maior que 65 anos.

Slongo et al. (2003), através de pesquisa em biópsias de 54 pacientes com PSA < 10 ng/mL, observaram que 22 (20,9%) apresentaram câncer de próstata, confirmando uma alta incidência da doença com estes valores de PSA. O nosso trabalho está de acordo com Slongo, onde a maioria (66,7%) dos casos de adenocarcinoma prostático apresentaram valores de PSA entre 4,1 – 10 ng/mL e o restante (33,3%), valores de PSA > 10,1 ng/mL; não observamos casos com PSA

menor que 4,1 ng/mL. Segundo Dearnaley (1994 apud WARD; CATTO; HANDY, 2001), na Inglaterra, um terço dos pacientes diagnosticados com câncer de próstata se apresentaram ao urologista com somente o nível de PSA elevado.

Oesterling et al. (1993), realizaram um estudo prospectivo em pacientes de câncer da próstata com faixa etária de 40 a 79 anos e mostraram que a concentração no soro do PSA é diretamente correlacionado com a idade do paciente, diferentemente dos dados encontrados em nosso estudo que quando correlacionamos o grupo I1 (faixa etária dos 55 aos 89 anos) com o grupo P1 (PSA = 0 a 113,0 ng/mL) nos casos de adenocarcinoma prostático, não observamos uma correlação significativa. Isto pode ser devido à faixa etária de nosso estudo.

Agrupamos os casos de adenocarcinoma prostático nos grupos I2 (faixa etária menor que 65 anos) e I3 (faixa etária maior que 65 anos), e de acordo com os valores de PSA em grupos P3 (4,1 a 10 ng/mL) e P4 (maior que 10,1 ng/mL), observamos então, que não houve diferença entre as proporções, indicando independência de ocorrências nas faixas etárias estudadas.

Partin et al. (1997) sugeriram que a combinação do PSA do soro com o escore de Gleason e o estágio clínico originavam uma melhor previsão do estágio patológico do tumor.

Wills et al. (1998) encontraram correlações significantes entre o escore de Gleason e níveis de PSA com estádios, nos casos de prostatectomia radical.

Billis; Magna; Ferreira, (2003) mostraram que existe correlação entre a extensão do tumor com os níveis de PSA e escore de Gleason. Cecchi et al. (1998), utilizando biópsias por agulhas para determinação do escore de Gleason encontraram uma baixa correlação entre o estadiamento clínico e o grau do tumor.

Calvete et al. (2003) quando compararam os três parâmetros: o valor do PSA, a porcentagem dos fragmentos positivos e a escala de Gleason para avaliar a ordem de eficiência em prever doença extraprostática, verificaram que o PSA pré-operatório foi o mais discriminante, seguido pela escala de Gleason da biópsia prostática e pela porcentagem de biópsias positivas.

Brawer et al. (1989) compararam níveis de PSA pré-operatório no soro de 81 paciente com doenças da próstata e obstrução urinária, sendo que 5 grupos patológicos foram encontrados: carcinoma incidental de alto grau (n=3), carcinoma de baixo grau (n=11); inflamação aguda (n=16) com ou sem inflamação crônica, neoplasia intraepitelial (n=25) e hiperplasia benigna da próstata (n=26) em que os níveis de PSA foram significativamente elevados em carcinoma de baixo e alto grau, inflamação aguda e neoplasia intraepitelial, estando em concordância com nossos dados onde observamos valores de PSA altos (> 10,1 ng/mL) tanto em escore de Gleason de baixo grau quanto em escore de Gleason de alto grau, como também PSA entre 4,1 e 10 ng/mL em escore de Gleason de baixo e alto graus. Isto pode ser confirmado pelo estudo realizado por Schroder et al. (2000), onde a metade dos carcinomas analisados apresentavam um nível de PSA entre 0 e 4 ng/mL e um escore de Gleason igual ou maior que 7. Segundo Cohen et al. (1994) são descritos também, pacientes com carcinoma prostático avançado e com valores normais de PSA e a maioria destes casos correspondem a formas indiferenciadas (Gleason 5.5) ou de células pequenas com ou sem diferenciação neuroendócrina.

Nossos resultados nos testes de proporções entre os grupos de escore de Gleason (G2 e G3) e níveis de PSA (P3 e P4) não foi observado proporções significativas. As ocorrências são praticamente as mesmas entre os fatores, conforme os resultados encontrados por Schroder et al. (2000).

No presente trabalho, o escore de Gleason grupo G1 (entre 2 e 10) foi correlacionado com o PSA grupo P1 (0 a 113 ng/mL), mostrando que houve correlação entre estes fatores, estando em consonância com Horninger et al. (1999) que em seu estudo correlaciona significativamente os níveis de PSA total pré-operatório no soro de pacientes com o escore de Gleason, penetração capsular, e volume do câncer em amostras de prostatectomias.

Segundo Sweat et al. (2002), a estimativa de morte devido ao câncer de próstata aumenta com o escore de Gleason independentemente da idade do paciente. Demonstramos numa correlação não significativa entre os grupos I1 (faixa etária entre 55 e 89 anos) e G1 (escore de Gleason entre 2 e 10) que assim como os achados de Sweat et al. (2002) onde o escore de Gleason mostrou-se ser independente da idade.

Por causa da sobreposição dos valores de PSA entre pacientes com hiperplasia prostática benigna e câncer da próstata, novos métodos têm sido propostos numa busca por uma maior especificidade: densidade de PSA, velocidade de PSA, PSA ajustado à idade e relação PSA livre/PSA total (valores inferiores a 0,15 indicariam carcinoma). Para a determinação da densidade de PSA leva-se em conta o volume prostático; para a determinação da velocidade de PSA considera-se o tempo em que ocorrem as variações nos valores de PSA (Billis, 1997). Formas (2003), relatou a incapacidade do PSA de diferenciar claramente a hiperplasia prostática benigna do câncer de próstata, principalmente quando o valor do PSA sérico é apenas ligeiramente elevado, podendo resultar na realização desnecessária de biópsias ou de testes adicionais ou retardar um diagnóstico precoce de câncer.

5 CONCLUSÕES

Nossos estudos indicaram que:

- A incidência da hiperplasia prostática benigna têm freqüência crescente com a idade;
- Os níveis de PSA podem estar aumentados na hiperplasia prostática benigna, não sendo um marcador específico de malignidade.
- Nos casos de hiperplasia prostática benigna, há relação da elevação dos níveis de PSA com o aumento da Idade.
- As variáveis Idade versus PSA quando classificadas por grupos não mostraram proporções significativas tanto nos casos de Hiperplasia Prostática Benigna como Adenocarcinoma Prostático.
- Nos casos de adenocarcinoma prostático não foi observado correlação entre idade e PSA, isto pode ser devido a faixa etária estudada.
- Existe ocorrências significantes de adenocarcinoma prostático com valores de PSA entre 4,1 e 10 ng/mL;
- Os níveis de PSA total correlacionaram com o escore de Gleason, mas não houve ocorrências dependentes entre os graus baixo e alto quando divididos de acordo com os níveis séricos de PSA;
- Não houve correlação entre o escore de Gleason e a idade;
- O PSA não pode ser utilizado como marcador preciso para o diagnóstico do câncer de próstata, nem para o diagnóstico diferencial destes com hiperplasia prostática benigna.

REFERÊNCIAS

ARRIGHI, H. M. et al.. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Urology**, New Jersey, v. 38, p. 4-8, 1991. Supplement.

BARRY, M. J.. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. **Urol. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 17, n. 3, p. 495-507, Aug. 1990.

BILLIS, A.. Latent carcinoma and atypical lesions of the prostate. An autopsy study. **Urology**, New Jersey, v. 28, p. 324-329, Oct. 1986.

_____. **Uropatologia: próstata: guia prático para o diagnóstico anatomopatológico**. Goiânia: Editora da UFG, 1997. 210 p.

BIILLIS, A.; MAGNA, L. A.; FERREIRA, U.. Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: application of a new practical method for tumor extent evaluation. **Int. Braz. J. Urol.**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p. 113-120, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Vigilância – Conprev. **Câncer da próstata: consenso**. Rio de Janeiro: INCA, 2002. 15 p.

_____. **Câncer da Próstata**. Disponível em:
<<http://www.inca.gov.br/cancer/prostata>>. Acesso em: 03 de dez. 2003.

BRAWER, M. K. et al.. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 92, n. 6, p. 760-764, Dec. 1989.

BYAR, D. P.. Survival of patients with incidentally found microscopic cancer of the prostate: results of a clinical trial of conservative treatment. **J. Urol.**, Rio de Janeiro, v. 108, p. 908-913, 1972.

CALVETE, A. C. et al.. Avaliação da extensão da neoplasia em câncer da próstata: valor do PSA, da percentagem de fragmentos positivos e da escala de Gleason. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, [S.l.], v. 49, n. 3, p. 250-254, 2003.

CATALONA, W. et al.. Screening for prostate cancer in high risk populations. **J. Urol.**, Baltimore, v. 168, n. 5, p. 1980-1983, Nov. 2002.

CECCHI, M. et al.. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy tissue. **Int. Urol. Nephrol.**, [S.l.], v. 30, n. 5, p. 575-580, 1998.

COHEN, R. et al.. Advanced prostate cancer with normal serum prostate-specific antigen values. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v. 118, p. 1123-1126, Nov. 1994.

CÔRREA, N. A. B. et al.. Diagnóstico precoce de carcinoma de próstata: Antígeno Prostático Específico (PSA): um marcador quase ideal. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 2, p. 63-64, 2003.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T.. **Robbins Patologia Estrutural e Funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1251 p.

D'ÂNGELO, J. J.; FATTINI, C. A.. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**: para o estudante de medicina. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 671 p.

ERCOLE, C. J. et al.. Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v. 138, p. 1181-1184, Nov. 1987.

FONSECA, F. P. et al.. Evaluation of prostate specific antigen in the prognosis of patients with advanced prostate cancer. **Rev. Paul. Med.**, [S.l.], v. 116, n. 5, p. 1798-1802, 1998.

FORMAS Moleculares do Antígeno Específico da Próstata e a Família de Genes Humanos da Calicreína: uma Nova Era. Disponível em: <<http://www.uronews.org.br/molpsa7.htm>>. Acesso em: 3 de dez. 2003.

FURUYA, Y. et al.. Prostate-specific antigen, prostate volume and transition zone volume in Japanese patients with histologically proven benign prostatic hyperplasia. **Int. Urol. Nephrol.**, [S.l.], v. 33, n. 4, p. 645-648, 2001.

HENRY, J. B.. **Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais**. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1999. 1552 p.

HOCHBERG, D. A.; ARMENAKAS, N. A.; FRACCHIA, J. A.. Relationship of prostate-specific antigen and prostate volume in patients with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. **The Prostate**, New York, v. 45, n. 4, p. 315-319, Nov. 2000.

HORNINGER, W. et al.. Correlation between preoperative predictors and pathologic features in radical prostatectomy specimens in PSA-based screening. **The Prostate**, New York, v. 40, n. 1, p. 56-61, May. 1999.

KIRBY, R. S.. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? **Urology**, New Jersey, v. 56, p. 3-6, Nov. 2000. (Supplement, 1).

LI, Y. et al.. Measurement and analysis of different serum PSA in patients with benign prostatic hyperplasia. **Zhonghua Nan Ke Xue**, [S.l.], v. 9, n. 5, p. 361-366, Aug. 2003. Resumo.

LILJA, H. et al.. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 80, p. 281-285, Aug. 1987.

MOCHTAR, C. A. et al.. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. **Eur. Urol.**, [S.l.], v. 44, n. 6, p. 695-700, Dec. 2003.

OESTERLING, J. E. et al.. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. **JAMA**, Chicago, v. 270, n. 7, p. 860-864, Aug. 1993.

PARTIN, A. W. et al.. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. **JAMA**, Chicago, v. 277, n. 18, p. 1445-1451, May. 1997.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde (SES/PE). Gerência de Epidemiologia. Unidade de Informações Epidemiológicas. **Sistema de Informação de Mortalidade**. Recife, 2003.

POLASCIOK, T. J.; OESTERLING, J. E.; PARTIN, A. W.. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. **J. Urol.**, Baltimore, v. 163, n. 4, p. 1259-1260, Apr. 2000.

PSA e o Câncer de Próstata. Disponível em:

<http://www.espacorealmedico.cim.br/informacoes/artigos/geral/artigos/tpl_Artigo_loq2165.shtm>. Acesso em: 3 de dez. 2003.

PUNGLIA, R. S. et al.. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. **N. Engl. J. Med.**, Londres, v. 349, n. 4, p. 335-342, Jul. 2003.

SCHRODER, F. H. et al.. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. **J. Urol.**, Baltimore, v. 163, n. 3, p. 806-812, Jul. 2000.

SLONGO, L. E. et al.. Efficiency of 6- and 12 – punctures biopsies to detect prostate cancer in patients with PSA = 10 ng/mL and normal digital rectal examination. **Int. Braz. J. Urol.**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 1, p. 24-29, 2003.

STAMEY, T. A. et al.. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. **N. England. J. Med.**, London, v. 317, n. 15, p. 909-916, Oct. 1987.

STEERS, W. D.; ZORN, B.. Benign prostatic hyperplasia. **Dis. Mon.**, Chicago, v. 41, n. 7, p. 437-497, Jul. 1995.

SWEAT, S. D. et al.. Cometing risk analysis after radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age. **J. Urol.**, Baltimore, v. 168, n. 2, p. 525-529, Aug. 2002.

WANG, M. C. et al.. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic câncer. **The Prostate**, New York, v. 2, p. 89-96, Sep. 1981.

WARD, A. M.; CATTO, J. W. F.; HANDY, F. C.. Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. **An. Clin. Biochem.**, [S.l.], v. 38, p. 633-651, 2001.

WILLS, M. L. et al.. Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. **Urology**, New Jersey, v. 51, n. 5, p. 759-764, May. 1998.