



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**[MARIA FRANCISCA MANSO PRETO TEIXEIRA LOPES]**

***[RASTREIO OU DIAGNÓSTICO PRECOCE DO  
CANCRO DA PRÓSTATA- QUAL A MELHOR  
ESTRATÉGIA? ]***

**[ARTIGO DE REVISÃO]**

**ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**[PROFESSOR DOUTOR ALFREDO MOTA]**

**[DR. PEDRO NUNES]**

**[JANEIRO/2011]**

# ***RASTREIO OU DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CANCRO DA PRÓSTATA – QUAL A MELHOR ESTRATÉGIA?***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**Maria Francisca Manso Preto Teixeira Lopes <sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

## Agradecimentos

Ao Professor Doutor Alfredo Mota pela forma como orientou o meu trabalho. Agradeço as recomendações para o desenvolvimento do mesmo, assim como a cordialidade com que sempre me recebeu.

Ao Dr. Pedro Nunes, co-orientador desta tese, pela paciência e disponibilidade que sempre demonstrou e por todos os conselhos úteis que me deu. Agradeço ainda a simpatia e o apoio com que sempre pude contar ao longo deste trabalho.

Ao Dr. Rogério Ramos, bom amigo e que me inspirou a seguir o curso de Medicina, um muito obrigada pelos conselhos já dados (e por aqueles que estou certa, ainda irei receber).

Aos meus pais e irmãs, um muito obrigada pelo apoio incondicional e por todas as palavras de força e de carinho que sempre me transmitiram. Queria agradecer ainda a paciência com que me aturaram nos últimos seis anos, ajudando-me a manter a minha sanidade mental.

Ao David, pelo apoio informático prestado, mas principalmente pela calma que sempre me transmitiu e pela confiança que tem em mim.

## Índice

Índice de Tabelas.....	5
Abreviaturas .....	5
Abstract .....	6
Resumo.....	8
INTRODUÇÃO .....	10
O carcinoma da próstata, sua incidência e mortalidade .....	10
Definição de rastreio e diagnóstico precoce.....	11
O Antígeno Específico da Próstata como marcador tumoral .....	12
Toque rectal.....	13
Controvérsias em relação ao rastreio com o Antígeno Específico da Próstata total.....	13
Guidelines.....	14
Novas Alternativas ao doseamento do PSA.....	16
Os Ensaio Clínicos Randomizados e Controlados Europeu e Americano .....	16
Objectivo do estudo.....	17
MATERIAL E MÉTODOS .....	18
Material .....	18
Estudos considerados para esta revisão.....	18
Métodos.....	19
Métodos de procura para a identificação dos estudos .....	19
RESULTADOS.....	22
1 - Valor <i>cut-off</i> de PSA, sensibilidade e especificidade .....	22

2 - Taxa de diagnóstico .....	26
3 - Taxa de mortalidade.....	26
4 – Sobrediagnóstico e sobretratamento.....	27
5 - Custos.....	29
6 – Outros marcadores.....	29
7 - Os Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados Europeu e Americano: .....	34
8 – Toma de decisão informada: .....	37
9 – Indicação para biópsia: .....	39
DISCUSSÃO.....	40
Valor <i>cut-off</i> de PSA .....	40
Taxa de mortalidade .....	41
Desvantagens do rastreio.....	42
Rastreio ou não? .....	43
E depois do doseamento - Indicação para biópsia?.....	44
CONCLUSÃO .....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	49

## Índice de Tabelas

Tabela I - Sensibilidade e Especificidade do Doseamento do PSA .....	23
Tabela II - Valores de PSA ajustados à Idade .....	25
Tabela III - Eficácia do DPSA .....	30
Tabela IV - Eficácia do PCA3 e do PSA .....	34
Tabela V - Resultados do primeiro relatório do PLCO e do ERSPC.....	36
Tabela VI - Taxa de Contaminação no Grupo não-rastreado do PLCO .....	37

## Abreviaturas

<b>CaP</b>	Carcinoma da da Próstata
<b>PSA</b>	Antigénio Específico da Próstata total
<b>HBP</b>	Hipertrofia Benigna da Próstata
<b>AAU</b>	Associação Americana de Urologia
<b>AEU</b>	Associação Europeia de Urologia
<b>VPSA</b>	Velocidade do Antigénio Específico da Próstata
<b>DPSA</b>	Densidade do Antigénio Específico da Próstata
<b>%fPSA</b>	Relação entre Antigénio Específico da Próstata livre e Antigénio Específico da Próstata total
<b>PLCO</b>	Ensaio Clínico sobre o <i>Screening</i> do Carcinoma da Próstata, Pulmão, Colorectal e dos Ovários
<b>ERSPC</b>	Estudo Europeu Randomizado sobre o <i>Screening</i> do Cancro da Próstata
<b>hK2</b>	Caliceína Humana tipo 2
<b>PCA3</b>	Gene do Cancro da Próstata 3
<b>LUTS</b>	Sintomas do Tracto Urinário Inferior
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>pPSA</b>	Forma Percusora de Antigénio Específico da Próstata
<b>SNP</b>	Polimorfismo de Nucleótido Único

## Abstract

**Introduction:** Prostate Cancer is a very frequent tumour. It is the second cause of cancer mortality in Portuguese men. Since total prostate specific antigen (PSA) is used for screening, Prostate cancer incidence is rising along with overdiagnosis and overtreatment. However it remains uncertain if PSA-based screening leads to a decrease in Prostate cancer mortality.

**Goal:** The purpose of this study is to understand if screening leads to a reduction in the mortality rate of Prostate cancer, which PSA cut-off value should be used, at what ages should be performed and the time interval between each PSA determination. I will try to elucidate if we should recommend screening or early detection of Prostate cancer.

**Methods:** A review of the literature was made using MEDLINE. Only studies written in english or portuguese and published between 2008 and 2010 were included. The search provided 366 references of which I selected 62 full articles, with a result of 41 included studies.

**Results:** The traditional PSA cut-off value (4 ng/ml) must be decreased in order to raise the number of diagnosed people. However none of the included studies obtained a cut-off value with perfect sensibility and specificity. The majority of the studies believe that PSA-based screening leads to overdiagnosis and overtreatment. Concerning Prostate cancer mortality they haven't reached an agreement. Some alternative biomarkers seem promising in increasing the effectiveness of PSA-based screening. The patient informed decision has an important role.

**Conclusion:** Despite the doubts about the effect on mortality rate, PSA-based screening remains very important for diagnosing possible Prostate cancer. I recommend an early detection policy rather than screening. The patient should do a biopsy if PSA value is between the age specific median value and 2,5 ng/ml. PSA test should be offered to men between 40

and 75 years old. Time interval between each PSA determination should be decided for each patient according to his clinical information.

**Keywords:** Prostate Cancer, Prostate Specific Antigen, Screening, Early Detection, Mortality Rate



## Resumo

**Introdução:** O Carcinoma da Próstata (CaP) é um tumor muito frequente, constituindo a segunda causa de morte por carcinoma nos homens portugueses. Desde que se implementou o doseamento do antigénio específico da próstata total (PSA) como método de rastreio, a incidência do CaP tem vindo a aumentar, bem como o seu sobrediagnóstico e sobretratamento. Contudo, continua a incerteza sobre se o doseamento leva a uma diminuição da mortalidade específica por CaP. **Objectivo:** O objectivo deste estudo é perceber se o rastreio permite reduzir a mortalidade específica por CaP, qual o valor *cut-off* de PSA que se deve utilizar, bem como em que idades se deve realizar o doseamento e a periodicidade com que este deve ser feito. Procurarei esclarecer se é preferível realizar rastreio ou diagnóstico precoce para o CaP.

**Material e Métodos:** Realizei uma revisão da bibliografia existente através de pesquisa pela MEDLINE. Só incluí artigos escritos em inglês ou português e publicados entre 2008 e 2010. A procura forneceu-me 366 artigos, dos quais seleccionei 62 para leitura integral, tendo incluindo no final 41 artigos.

**Resultados:** O valor *cut-off* de PSA tradicionalmente utilizado (4ng/ml) deve ser diminuído com o intuito de aumentar o número de pessoas diagnosticadas. Contudo, nenhum dos artigos incluídos obteve um valor *cut-off* de PSA que nos forneça um sensibilidade e especificidade ideais. A grande maioria dos estudos defende que o rastreio leva a sobrediagnóstico e sobretratamento e não chegou ainda a um consenso em relação ao seu impacto na mortalidade por CaP. Alguns marcadores parecem ser promissores em relação ao aumento da eficácia do rastreio. A toma de decisão informada pelo doente tem um papel importante.

**Conclusão:** Apesar das dúvidas em relação ao efeito na mortalidade específica por CaP, o doseamento do PSA continua a ser muito importante na identificação de possíveis casos de

carcinoma, mesmo em comparação com outros marcadores. Defendo a utilização do diagnóstico precoce em vez do rastreio à população geral. Se obtiver um valor de PSA entre o valor médio ajustado à idade e 2,5 ng/ml, o doente deve realizar biópsia. O doseamento do PSA deve ser iniciado aos 40 anos e suspenso nos homens assintomáticos com mais de 75 anos. O intervalo de tempo entre os doseamentos deve ser decidido de acordo com a informação clínica de cada doente.

**Palavras chave:** Carcinoma da Próstata, PSA, Rastreio, Diagnóstico Precoce, Taxa de Mortalidade

## INTRODUÇÃO

### O carcinoma da próstata, sua incidência e mortalidade

O Carcinoma da Próstata (CaP) é um dos tumores mais frequentes nos homens Europeus (representando cerca de 12% de todos os cancros), tendo sido estimado que em Portugal aparecem cerca de 4000 novos casos por ano. Em relação à mortalidade, constitui a segunda causa de morte por carcinoma nos homens portugueses, logo após o carcinoma do pulmão (Nunes et al, 2010).

Este carcinoma pode apresentar-se sob duas formas clínicas: forma clinicamente significativa (tumores que já causaram sintomas ou com forte probabilidade de vir a causar) e forma latente (pequenos focos tumorais de baixo grau e com crescimento lento).

A incidência deste tumor tem vindo a aumentar desde a década de 1990, parcialmente devido ao aumento da população envelhecida, mas também graças à implementação nessa mesma década do doseamento sérico do Antígeno Específico da Próstata total (PSA) como um método de rastreio deste carcinoma.

Mas se por um lado a incidência desta doença aumentou, por outro tem havido um declínio gradual mas firme na mortalidade por CaP tanto nos Estados Unidos como na maioria dos países europeus. Esta tendência começou logo após a introdução do doseamento do PSA e há evidências estatísticas em alguns estudos realizados provando que o rastreio com o PSA desempenhou um papel importante para tal, assim como a subsequente estratégia adequada de tratamento.

Nos últimos anos tem havido um debate aceso em relação ao papel do PSA como ferramenta diagnóstica.

## Definição de rastreio e diagnóstico precoce.

O rastreio ou *screening* define-se como um processo de selecção (através de exames clínicos ou biológicos) que é oferecido à população em geral (previamente definida) e é realizado com a finalidade de detectar formas precoces da doença (Grilo et al, 2004; Cardoso, 2005). Os responsáveis pelo rastreio são as autoridades de saúde e enquadra-se em estratégias de saúde pública. Os indivíduos são procurados activamente.

Já o diagnóstico precoce tem a mesma finalidade do rastreio, diferindo deste apenas em relação à população alvo. Neste caso, a população a estudar engloba indivíduos com sintomas e sinais ou que façam parte de grupos de risco. Os responsáveis são o médico e o doente que o procura (Grilo et al, 2004; Albertsen et al, 2009).

Para se decidir sobre se deve ser realizado um rastreio para uma determinada doença, devem ser estudados determinados factores tais como a importância e a frequência da doença, possibilidade de ser curada e existência de técnicas de rastreio eficazes e facilmente aplicadas que sejam aceites pela população a rastrear e cuja relação custo/eficácia seja razoável (Grilo et al, 2004).

Tendo isto em conta, o CaP parece, à primeira vista, adequar-se à realização de um rastreio, uma vez que é uma doença bastante frequente, à qual está associada uma elevada taxa de mortalidade e para a qual existem tratamentos e técnicas de rastreio válidas, nomeadamente doseamento do PSA total sérico e realização de toque rectal. No entanto, todos estes pontos apresentam controvérsias e por isso o rastreio não é aceite universalmente.

O objectivo do rastreio para o CaP, é reduzir a mortalidade e morbilidade derivadas da doença, encontrando os indivíduos que têm a doença, sem incluir aqueles sem CaP, mas que por outras razões tenham um PSA elevado (falsos positivos), ou que nunca progrediriam para carcinoma de alto grau ou metastático (cancro latente).

## O Antígeno Específico da Próstata como marcador tumoral

Identificado inicialmente no fluído seminal em 1966, o PSA era utilizado na altura para identificação de sémen em casos de abuso sexual. Desde o seu isolamento do tecido prostático em 1979, a utilização do doseamento do PSA sérico para o diagnóstico de cancro da próstata, evoluiu drasticamente (Pienta, 2009).

O PSA é uma glicoproteína (com peso molecular de 33 KD), produzida pelas células epiteliais prostáticas. Encontra-se em grande quantidade no tecido prostático e os seus níveis séricos são normalmente bastante baixos (Albertsen et al, 2009).

O aumento do PSA no sangue ocorre em situações que provoquem lesão prostática tais como, CaP, Hipertrofia Benigna da Próstata (HBP), Prostatites ou Retenção Urinária, ou ainda em situações de manipulação prostática vigorosa, biópsia ou exercício físico intenso (Albertsen et al, 2009; Pienta, 2009; Benko et al, 2009).

O PSA engloba a forma livre de PSA e a forma complexa. A forma predominante encontrada no sangue é a forma complexa, na qual o PSA se encontra ligado a um inibidor da protease sérica. O PSA restante está inactivo e circula na forma livre.

No início da década de 1990, o teste do PSA era essencial para o Rastreio do CaP e foi estabelecido um valor *cut-off* de 4 ng/l. Pensava-se que este valor permitia detectar um grande número de cancros curáveis, limitando ao mesmo tempo o número de falsos positivos e a necessidade de submeter os homens a testes mais invasivos. Desde aí este valor tem sido muito debatido, uma vez que foram detectados CaP em percentagens não desprezíveis em homens com valor de PSA inferior a 4 ng/l (Roobol e Schroder, 2009). Além disso também foi defendido por vários estudos que é impossível definirmos um valor de referência para o PSA, abaixo do qual o risco de ter CaP seja zero (Bergh et al, 2009; Basuita et al, 2009; Alexandre et al, 2010).

Por outro lado, também não se chegou a um consenso em relação à idade em que se deve iniciar o rastreio nem à altura em que se deve parar o doseamento do PSA. Apesar dos dados que nos dizem que os homens mais velhos sem carcinomas agressivos provavelmente não beneficiam com o diagnóstico e tratamento, o doseamento do PSA continua a ser comum nestas idades.

### **Toque rectal**

Considero que devo escrever uma pequena nota sobre o toque rectal, embora não seja este o tema do meu trabalho. Actualmente o doseamento do PSA é o teste mais eficaz (quando utilizado de forma isolada) para o rastreio do CaP (Pienta, 2009). Contudo, o toque rectal também é considerado um teste válido para ser utilizado no rastreio. Há evidências de alguns estudos que sugerem que combinar o PSA com o toque rectal leva a uma melhoria na taxa de detecção de CaP quando comparado a qualquer um desses testes sozinhos, o que nos faz concluir que o rastreio deve incluir os dois exames (Albertsen et al, 2009; Skolarikos e Stamatiou, 2009; Howard et al, 2009; Catalona et al, 2009).

### **Controvérsias em relação ao rastreio com o Antígeno Específico da Próstata total**

Aqueles que defendem o rastreio com o PSA realçam o declínio na incidência da doença metastática, a redução na mortalidade específica por cancro e o aumento do número de doentes com carcinomas de menor grau, volume e estágio.

Contudo, há quem tenha ainda muitas reservas em relação a este rastreio. Vários estudos consideram que ainda não há evidências suficientes que demonstrem a eficácia do rastreio com o PSA, na redução da mortalidade por CaP (Green e Ilic, 2009; Pignone, 2009).

Por outro lado, há uma grande preocupação com as consequências desse mesmo rastreio, tais como o sobrediagnóstico e o sobretratamento (Pignone, 2009; Albertsen e Welch, 2009; Ito, 2009).

Efectivamente, os esforços para ser feita uma detecção precoce têm estado associados a aumentos dramáticos na incidência da doença, aumentando o sobrediagnóstico (detecção de cancros que nunca irão causar a morte, nem sintomas durante a vida do doente).

Além disso, ao tratar cancros latentes (tendo em conta a morbilidade potencial associada à terapêutica), poder-se-á, eventualmente, diminuir a qualidade de vida, ou mesmo a esperança média de vida dos doentes, quando se pretende o oposto.

Outros problemas associados ao sobrediagnóstico e sobretratamento incluem um aumento dos custos (devido a doseamentos repetidos de PSA, biópsias e tratamentos) e aumento da ansiedade do doente e da sua família (Pignone, 2009; Draisma et al, 2009).

Outra área de controvérsia diz respeito ao que deve ser feito em pacientes que descubram ter um CaP latente, através do rastreio. Falta consenso em relação à melhor terapêutica nesta situação (tratamento médico/cirúrgico ou vigilância activa?) (Pienta, 2009).

## **Guidelines**

Todas as Linhas de Orientação que aqui refiro, estão de acordo em relação a um aspecto: não recomendam rastreio generalizado. Propõem um diagnóstico precoce do CaP, que deve ser

realizado em homens devidamente informados pelos profissionais de saúde, sobre as vantagens e desvantagens do mesmo.

Tanto a Associação Americana de Urologia (AAU) (Albertsen et al, 2009), como a Sociedade Americana de Cancro (Cokkinides, 2006), defendem que o doseamento do PSA se inicie aos 50 anos. Já para grupos de alto risco (como homens de raça negra ou com história familiar de cancro da próstata), o doseamento deverá iniciar-se aos 40 anos. A AAU, baseada nos trabalhos de Becker et al (2007) aconselha a determinação de um valor único de PSA aos 40 anos e consoante o valor estabelecer um programa de doseamento periódico mais ou menos agressivo. Além disso, considera ainda que a decisão de se realizar biópsia não se deve basear apenas num único valor de PSA e no toque rectal, mas também em múltiplos factores tais como idade do doente, história familiar, raça, resultados de biópsias anteriores, comorbilidades, PSA total e livre, velocidade e densidade do PSA.

A AAU (Albertsen et al, 2009) recomenda ainda que o intervalo de tempo entre os doseamentos se baseie nos resultados de testes do PSA anteriores.

As guidelines da National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice (Babaian et al, 2009) defendem um protocolo agressivo, oferecendo toque rectal e doseamento de PSA aos 40 anos e subsequente estratificação do risco, baseada no resultado do teste inicial (em que um valor de PSA entre 1 e 4 ng/ml leva a que seja feito um follow up anual com doseamento do PSA e toque rectal). Estas guidelines defendem ainda que o doseamento do PSA em homens com mais de 75 anos poderá ser realizado em situações específicas.

Já a United States Preventive Services Task Force (Calonge et al, 2008), concluiu que os dados actuais são insuficientes para recomendar a favor ou contra o rastreio com o PSA. Contudo defende que não há vantagens em realizar o rastreio em homens com  $\geq 75$  anos.



Do mesmo modo, a Associação Europeia de Urologia (AEU) (Bolla et al, 2010) concluiu que há falta de dados que suportem o rastreio em massa, mas afirma que a utilização do PSA em combinação com o toque rectal, em doentes bem informados como forma de diagnóstico precoce, é válida. O tempo de intervalo entre os doseamentos, deve depois ser pensado caso a caso, de acordo com o valor de PSA de cada doente. O diagnóstico precoce deve ser iniciado aos 40 anos e a AEU (Bolla et al, 2010) considera que não deve ser realizado em homens com mais de 75 anos e um valor de PSA inferior ou igual a 3 ng/ml. Desde 2008 (Aus et al, 2008) que a AEU recomenda um valor *cut-off* de PSA  $\geq 2,5 - 3$  ng/ml como indicativo para biópsia, em homens entre os 50 e os 66 anos.

### **Novas Alternativas ao doseamento do PSA**

Com o objectivo de tentar aumentar a especificidade do teste do PSA, continuam a ser estudadas outras formas de dosear o PSA como a velocidade do PSA (VPSA), a densidade do PSA (DPSA) e a relação entre PSA livre/PSA total (%fPSA). Da mesma forma os investigadores também se encontram a estudar novos biomarcadores.

### **Os Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados Europeu e Americano**

Neste momento estão ainda a decorrer dois grandes ensaios clínicos randomizados e controlados que têm como objectivo determinar se o Rastreio do CaP, através do doseamento do PSA, poderá ter algum efeito na mortalidade específica por este tipo de cancro: o Ensaio Clínico sobre o *Screening* dos Cancros da Próstata, Pulmão, Colorectal e dos Ovários (PLCO) (Andriole et al, 2009) que decorre nos EUA e o Estudo Europeu Randomizado sobre *Screening* do Cancro da Próstata (ERSPC) (Ciatto et al, 2009). Em Março de 2009, o New England Journal of Medicine publicou os primeiros artigos sobre estes dois ensaios (Andriole

et al, 2009; Ciatto et al, 2009). Estes artigos (apesar de ainda não terem todos os dados) permitem-nos conhecer já alguns resultados sobre estes estudos e tentar retirar conclusões dos mesmos.

## **Objectivo do estudo**

O objectivo principal deste estudo é realizar uma revisão da literatura existente sobre as vantagens e desvantagens do doseamento do PSA como método de rastreio do CaP, tentando chegar a uma conclusão sobre a sua eficácia em termos de redução da mortalidade e morbidade específicas deste carcinoma.

Outros objectivos são tentar perceber qual o valor *cut-off* de PSA que deve ser utilizado para minimizar o sobrediagnóstico e o sobretratamento, chegar a uma conclusão sobre a idade para início e término do rastreio, e sobre a periodicidade aconselhável.

Irei procurar chegar a uma conclusão sobre se deve ser recomendado rastreio ou detecção precoce do CaP através da interpretação dos resultados dos artigos revistos, nomeadamente após leitura dos relatórios sobre o PLCO e o ERSPC.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Material**

#### **Estudos considerados para esta revisão**

##### **Tipos de estudos**

Estudos analíticos sobre a eficácia do doseamento do PSA sérico para o diagnóstico do CaP ou que tenham dados sobre outras formas válidas de realizar o rastreio. Só foram considerados estudos realizados e publicados em língua inglesa ou língua portuguesa, nos últimos três anos (2008, 2009 e 2010).

##### **Participantes**

Homens entre os 40 e os 83 anos, que participaram em estudos sobre o método de rastreio utilizado para o diagnóstico do CaP, na Europa, Estados Unidos da América, Austrália ou Índia.

##### **O que foi medido**

Doseamento do PSA sérico, do PSA livre, de parcelas de PSA complexo ou cálculo da DPSA ou da VPSA. Foi ainda doseada a calicreína humana 2 (hK2) e o gene do cancro da próstata 3 (PCA3). O valor *cut-off* do PSA utilizado como indicação para biópsia variou de 2,5 ng/ml até 5 ng/ml.

##### **O que se procurou**

Diagnóstico de novo de CaP e sua mortalidade específica, independentemente do Grau de Gleason ou do estadiamento TNM. Ainda custos de um sistema de rastreio, taxas de sobrediagnóstico e sobretratamento.

## **Confirmação do diagnóstico**

Confirmação histológica de CaP por biópsia prostática.

## **Métodos**

### **Métodos de procura para a identificação dos estudos**

Em Junho de 2010 fiz uma pesquisa através da base de dados electrónica da MEDLINE, utilizando palavras-chave como Prostate-Specific Antigen, Prostatic Neoplasms, Screening ou Early Diagnosis.

### **Recolha dos dados e análises**

Compilei uma lista de artigos que reuniam os critérios de inclusão através da leitura dos seus títulos e resumos. Pedi ao Serviço de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra esses mesmos artigos, assim como aqueles que me suscitaram dúvidas em relação à sua inclusão, em formato pdf ou em papel.

Retirei a seguinte informação sobre cada estudo:

- Participantes (número e intervalo de idades)
- Desenho do estudo
- Características do doseamento do PSA
- Resultados dos estudos (i.e. especificidade, sensibilidade, taxas de mortalidade, taxas de sobrediagnóstico e tratamento)

## **Resultados**

A procura forneceu-me 366 citações. Através da leitura do título seleccionei 92 artigos e incluí 62 após leitura do *abstract* (os critérios de exclusão são referidos em seguida). Após

leitura integral destes, incluí 41 artigos. Os estudos excluídos não iam de encontro aos critérios de inclusão, ou não continham toda a informação necessária para a minha análise.

### **Critérios de inclusão**

Estudos realizados em homens com pelo menos 40 anos, escritos em inglês ou português;

- Estudos sobre a eficácia (sensibilidade e especificidade) do doseamento do PSA sérico como método de rastreio para o CaP;
- Estudos que tenham como objectivo, definir o valor *cut-off* de PSA que deve ser utilizado, a idade ideal para o início e término do rastreio e intervalo de tempo adequado entre cada doseamento.
- Comparação deste método de rastreio com outros, como o toque rectal, utilização de derivados do PSA (PSA livre, complexos de PSA, DPSA, etc), informação genética ou outros biomarcadores, etc;
- Estudos sobre custos e taxas de sobrediagnóstico, sobretratamento e mortalidade específica do CaP quando se utiliza o doseamento do PSA como método de rastreio;

### **Critérios de exclusão**

- Estudos que falem do doseamento do PSA não como método de rastreio, mas como método de seguimento após diagnóstico ou como tendo algum valor prognóstico;
- Estudos que relacionem o doseamento do PSA não com o CaP, mas com outras patologias que também possam dar valores elevados de PSA, tais como prostatites, hipertrofia benigna da próstata, ou procedimentos como o toque rectal ou exercício físico vigoroso;
- Artigos de revisão que defendam guidelines obsoletas sobre o rastreio do CaP;
- Estudos que relacionem valores séricos de PSA com consumo de determinados produtos ou com distúrbios de ansiedade, não relacionando os mesmos com os procedimentos a seguir em relação ao rastreio nesses indivíduos;
- Estudos que pesquisem a relação do valor de PSA, com o grau histológico do carcinoma e, não com a sua detecção propriamente dita;
- Estudos sobre procedimento laboratorial a ter para se dosear o PSA sérico;

### **Estudos incluídos**

O número de participantes nos estudos incluídos variou de 40 a 229 574. A população total foi de 807 628 homens. Cinco artigos eram editoriais ou cartas ao Editor e oito eram estudos

de revisão. Doze eram estudos de coorte prospectivos (onde se incluíam três que utilizaram um programa informático que simulou uma determinada população e três que se basearam em populações que responderam a determinados inquéritos) e dez eram estudos caso-controlo retrospectivos. Finalmente, seis eram guidelines ou recomendações de Associações Europeias ou Americanas.

Inclui ainda na minha revisão, a leitura de três artigos anteriores a 2008 (um de 1993, outro de 2004 e um de 2006). O primeiro foi referenciado várias vezes nos artigos escritos a partir de 2008, tendo dado contribuições importantes em relação ao tema abordado. O seguinte é uma revisão realizada em Portugal sobre este tema, contendo ainda, informação actual sobre o mesmo e o último engloba as Guidelines ainda em vigor da Sociedade Americana de Cancro.

## RESULTADOS

### 1 - Valor *cut-off* de PSA, sensibilidade e especificidade

Em 1991, Catalona et al defenderam que um valor *cut-off* de PSA de 4,0 ng/ml deveria ser utilizado para o Rastreio do CaP (Roobol e Schroder, 2009). Sete anos depois, o mesmo grupo sugeriu um valor *cut-off* mais baixo, de 2,5 ng/ml, após demonstrar que, no intervalo de PSA de 2,5 a 4,0 ng/ml, houve uma taxa de detecção de CaP de cerca de 22% (Roobol e Schroder, 2009).

O Ensaio sobre a Prevenção do Cancro da Próstata concluiu que cerca de 15% dos homens com um valor de PSA inferior a 4,0 ng/ml e um toque rectal normal, tinham CaP detectável por biopsia (Roobol e Schroder, 2009).

Na última década, vários estudos utilizaram valores *cut-off* de PSA inferiores a 4,0 ng/ml, chegando mesmo aos 2,5 ng/ml, na tentativa de diagnosticar e caracterizar aqueles 15 a 25% de doentes com CaP que possuíam valores de PSA inferiores a 4,0 ng/ml. Alguns estudos chegaram mesmo à conclusão que um valor *cut-off* de 1 ng/ml poderá ser útil na identificação de homens com muito baixo risco de vir a ter CaP (Bergh et al, 2009; Green e Ilic, 2009).

Contudo, todos se depararam com os mesmos problemas. Ao diminuir o valor *cut-off* de PSA, a sensibilidade do teste poderá aumentar (Albertsen et al, 2009), contudo também haverá uma diminuição da especificidade e do valor preditivo positivo (Green e Ilic, 2009), resultando num aumento substancial de biópsias desnecessárias devido aos falsos positivos.

Ao mesmo tempo, esta redução no valor *cut-off*, poderá também aumentar o diagnóstico de cancros latentes, o que poderá aumentar consequentemente o sobretratamento de muitos doentes (Ficarra et al, 2008; Albertsen et al, 2009; Pienta, 2009; Basuita et al, 2009; Green e Ilic, 2009).

Basuita et al. (2009) consideraram, no entanto, que ainda não foi encontrada nenhuma alternativa viável para ser utilizada na prática clínica.

Roobol e Schroder (2009) concluíram na sua revisão que deve continuar a ser utilizado um valor *cut-off* de PSA como indicação para biópsia. Este valor poderá ser modificado de acordo com os dados disponíveis, como por exemplo valores de doseamentos anteriores do PSA, volume prostático, idade ou história familiar de carcinoma.

Na Tabela I, podemos ver os resultados de alguns estudos, em relação à sensibilidade e especificidade obtida com determinados valores *cut-off* de PSA.

<b>Artigo</b>	<b>Valor <i>cut-off</i> (ng/ml)</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Especificidade (%)</b>	<b>Doentes com CaP</b>
Albertsen et al (2009)	4,0	20	60-70	-
Basuita et al (2009)	-	78-100	< 40	-
Bergh et al (2009)	5,0	33	95	-
Bergh et al (2009)	1,0	-	-	6 (1,2%)

**Tabela I - Sensibilidade e Especificidade do Doseamento do PSA**

Outro factor a ter em conta, é a variabilidade dos resultados de acordo com cada laboratório se situar entre 20 a 25%, dependendo do tipo de standardização utilizada (Organização Mundial de Saúde ou Hybritech).

Em 1999 a Organização Mundial de Saúde estabeleceu um doseamento standardizado do PSA. Desde aí, as diferenças entre os valores obtidos por diferentes métodos de doseamento têm diminuído (Basuita et al, 2009).

É necessário utilizar o mesmo laboratório para uma monitorização longitudinal e para não chegarmos a conclusões erradas (Albertsen et al, 2009).



O valor do PSA varia de acordo com alguns factores, tais como uma biópsia realizada há pouco tempo ou a utilização de inibidores da 5 -  $\alpha$  - reductase. Outros factores que levam a variações do valor do PSA são os seguintes:

#### **Pacientes com Sintomas do Tracto Urinário Inferior (LUTS):**

Um estudo realizado em pacientes com LUTS (Chavan et al, 2009), mostra que estes doentes possuem valores mais altos de PSA do que a população normal, sendo que o intervalo de normalidade de 0-4 ng/ml de PSA não pode ser aplicado. Foi então necessário um valor bastante superior. Um valor *cut-off* superior a 20 ng/ml forneceu óptimos níveis de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos para detecção de CaP em pacientes com LUTS.

Este estudo concluiu contudo que será necessário um estudo prospectivo, com uma amostra maior de pacientes com LUTS, para se provar que o valor de PSA que deve ser utilizado em pacientes com LUTS é de 20ng/ml (Chavan et al, 2009).

#### **Pacientes com diferentes Índices de Massa Corporal (IMC):**

Usando um valor de referência de 4,0 ng/ml, percebemos que homens obesos caucasianos não hispânicos tiveram uma probabilidade significativamente diminuída (46%) de terem um valor de PSA anormal, em relação aos que têm um IMC normal (Culp e Porter, 2009).

Os resultados mostraram que a relação inversa entre o PSA e o IMC, poderá influenciar os resultados do rastreio (Culp e Porter, 2009).

## PSA e idade:

Outra forma de melhorar a sensibilidade foi propor intervalos de referência para o PSA ajustados à idade, acima dos quais seria recomendado biópsia prostática (Chute et al, 1993; Albertsen et al, 2009).

Na Tabela II podemos ver os intervalos de referência ajustados à idade, assim como os valores médios para cada intervalo.

<b>Intervalo de Idades</b>	<b>Intervalo de Referência (Chute et al, 1993) (ng/ml)</b>	<b>Valor Médio do PSA (Nadler, 2008) (ng/ml)</b>
40-49	0-2,5	0,7
50-59	0-3,5	0,9
60-69	0-4,5	1,2
70-79	0-6,5	1,5

**Tabela II - Valores de PSA ajustados à Idade**

Nadler (2008) referiu no seu estudo que um PSA, entre o valor médio ajustado à idade e 2,5 ng/ml, foi um melhor marcador para a eventualidade de desenvolver CaP, do que o toque rectal, história familiar positiva e ser de raça negra.

Nadler (2008) também defendeu que o rastreio deve ser iniciado aos 40 anos, com doseamentos anuais de PSA e cálculo da VPSA, com o intuito de identificar precocemente carcinomas em pessoas jovens.

Já em relação ao rastreio realizado em homens com mais de 75 anos, Carter et al (2009) referiram que, quando estes têm um valor de PSA inferior a 3 ng/ml, é pouco provável que desenvolvam um tumor prostático agressivo que lhes cause a morte, sugerindo que o

doseamento com o PSA pode ser suspenso de forma segura nestes homens. Da mesma forma, Crabtree et al (2009) sugeriram que o tratamento em pessoas com mais de 75 anos de idade, não melhorou substancialmente nem a esperança média de vida, nem a qualidade de vida destes homens.

## **2 - Taxa de diagnóstico**

Barratt et al (2009) defenderam, no seu estudo, que a participação no rastreio aumenta consideravelmente a probabilidade de um diagnóstico de CaP. Nos seus resultados, o risco de ser diagnosticado com este carcinoma aumentou cerca de 2 a 4 vezes na população rastreada em relação àqueles que não foram rastreados.

Na simulação de uma população sujeita a rastreio com o doseamento do PSA, realizada com o programa informático MISCAN (Draisma et al, 2009), estimou-se que no período entre 2008-2033, mais 2578 homens extra em cada 100 000, seriam diagnosticados com CaP.

## **3 - Taxa de mortalidade**

Barratt et al (2009) chegaram à conclusão que são poucos os homens, não sujeitos a rastreio, que morrem de CaP e as taxas de mortalidade (gerais, não apenas devido a CaP) foram semelhantes nas duas populações (rastreada e não rastreada).

O mesmo estudo concluiu ainda que o rastreio a partir dos 60 anos, em homens com baixo/médio risco de desenvolver CaP, poderia reduzir a mortalidade devido a cancro em 10 anos, mas também iria aumentar substancialmente o número de homens com o diagnóstico e sujeitos a tratamento, com os consequentes efeitos adversos (Barratt et al, 2009).

Contudo, houve vários estudos que defenderam uma diminuição na taxa de mortalidade, por CaP, na população rastreada.

No estudo de Tyrol (*Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project*) (Bartsch, 2008; Ito, 2009), a taxa de mortalidade por CaP, diminuiu cerca de 54% na população rastreada, quando comparada com a taxa de mortalidade esperada na zona na população não rastreada.

No estudo de coorte baseado nas informações retiradas do primeiro ensaio randomizado e controlado sobre o doseamento do PSA, realizado no Quebec (Ito, 2009), concluiu-se que houve uma redução de 64% na taxa de mortalidade dos homens rastreados, comparando com aqueles que não foram rastreados.

Houve ainda estudos ecológicos fiáveis que demonstraram um efeito positivo do rastreio em relação à redução na incidência de CaP metastático e da taxa de mortalidade devido a CaP (Amling e Colloi, 2008; Ito, 2009).

Além de todas estas evidências, a fiabilidade dos estudos que rejeitaram ou não conseguiram demonstrar uma relação positiva entre o rastreio com PSA e uma diminuição na taxa de mortalidade por CaP, é duvidosa. Houve sérias falhas nos seus protocolos, com tempos de seguimento insuficientes e pequenas diferenças na taxa de exposição ao rastreio com PSA nas regiões que foram comparadas (Ito, 2009).

#### **4 – Sobrediagnóstico e sobretratamento**

A maioria dos estudos chegou a um consenso em relação ao sobrediagnóstico. O rastreio resulta em sobrediagnóstico, ou seja, detecta mais CaP do que aqueles que são clinicamente detectáveis (Pignone, 2009; Albertsen e Welch, 2009; Draisma et al, 2009).

Albertsen e Welch (2009), estimaram que mais de um milhão extra de homens foram diagnosticados e tratados para CaP devido à introdução do rastreio com o PSA. Este aumento foi mais dramático em homens com menos de 50 anos. A grande maioria deste milhão adicional de homens não beneficiou com a detecção precoce. Todos os doentes sobrediagnosticados estão sujeitos a efeitos secundários, às implicações financeiras deste diagnóstico e à ansiedade associada a tornar-se um doente com cancro.

Um valor de PSA elevado afecta o doente física e mentalmente, mesmo que este escolha não prosseguir com a biópsia. Se optar pela biópsia, fica sujeito a efeitos secundários pouco frequentes, mas significativos, tais como hemorragia ou infecção (1 a 4% dos casos). Contudo a morbidade associada ao doseamento do PSA está maioritariamente relacionada com o tratamento realizado (Albertsen et al, 2009).

Alguns dos efeitos secundários, a que os homens estão sujeitos através da realização da cirurgia, são disfunção erétil ou incontinência. Já com a radioterapia, poderão desenvolver também urgência, defecação dolorosa e enterite radica (Albertsen e Welch, 2009).

Também Draisma et al (2009), relataram que em cada 100 000 homens diagnosticados com CaP, cerca de 2102 homens faziam parte dos que foram sobrediagnosticados, o que corresponderá a cerca de 39% dos custos totais com rastreio e tratamento.

A vigilância activa é uma opção de tratamento para carcinomas pequenos, localizados e bem diferenciados e tem como objectivo diminuir o sobretratamento em homens cuja probabilidade de morrer, devido ao CaP, é inferior à probabilidade de morrer por outras causas (Mancuso et al, 2009).

Apesar de ainda não ter sido definido um protocolo ideal para a vigilância activa, este poderá incluir doseamentos periódicos de PSA e exames físicos ou ainda biópsias periódicas (Pienta, 2009).

## **5 - Custos**

Alguns estudos defenderam que os possíveis benefícios do rastreio com o PSA, estavam aliados a um grande custo em relação ao diagnóstico e tratamento de carcinomas latentes (Pienta, 2009; Pignone, 2009).

Em 2009, Draisma et al (2009) através da simulação de uma população por um programa informático, concluíram que após a introdução do rastreio, os custos do diagnóstico e tratamento teriam um aumento de 60 695 000 € (100% de aumento). No total, apenas 10% dos custos adicionais na população rastreada poderiam ser atribuídos ao rastreio em si e 23 669 000 € (39% dos custos totais) foram atribuídos a cancros sobredetectados. Mesmo sem contabilizar custos indirectos (como custos administrativos, custo de um dia de salário para os doentes que tenham de faltar ao emprego, custos de viagens e de tempo dispendido, de complicações pós-biópsia e pós-tratamento), os custos da sobredeteccção já foram bastante altos.

## **6 – Outros marcadores**

Vários estudos foram realizados na última década, com o objectivo de identificar outros parâmetros do PSA ou novos biomarcadores que fossem capazes de aumentar a sensibilidade e a especificidade do doseamento do PSA, principalmente para os doentes com valores de PSA inferiores a 10 ng/ml.

## a) Outros parâmetros do PSA

### - Densidade do PSA:

A DPSA é definida como a relação entre o valor do PSA e o volume da glândula prostática.

Benko et al (2009) tiveram como objectivo determinar se a DPSA poderia ajudar a decidir sobre a necessidade ou não de fazer uma biópsia prostática, em casos em que o valor de PSA estivesse entre 4-10 ng/ml. De acordo com os dados disponíveis neste estudo, ao utilizar um valor referência de DPSA de 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup>, poderiam ser evitadas até 33% de biópsias desnecessárias, falhando apenas cerca de 7% de diagnósticos de carcinoma.

Na Tabela III encontram-se as restantes informações sobre este estudo (Benko et al, 2009).

	<b>Valor Referência (ng/ml/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>	<b>Especificidade (%)</b>	<b>Valor Preditivo Positivo (%)</b>	<b>Valor Preditivo Negativo (%)</b>
<b>DPSA</b>	0,15	86,7	45,3	33,3	91,5

Tabela III - Eficácia do DPSA

Albertsen et al (2009) também concordaram com as vantagens de se utilizar a DPSA para evitar biópsias desnecessárias.

### - Velocidade do PSA:

A VPSA também pode ser importante em pacientes com valores de PSA entre 4 e 10 ng/ml, ajudando a decidir sobre uma eventual biópsia prostática. Para medir correctamente a VPSA, é recomendada a utilização de pelo menos três valores de PSA medidos durante pelo menos 18 meses (Albertsen et al, 2009).

Alguns artigos defenderam que os homens devem ser enviados para realizar biópsia quando têm menos de 60 anos e uma VPSA  $\geq$  0,4 ng/ml/ano, ou mais de 60 anos e VPSA  $\geq$  0,75 ng/ml/ano (Nadler, 2008). Por outro lado, numa revisão da literatura realizada sobre este

assunto (Mancuso et al, 2009), vários artigos consideraram que o valor do PSA como marcador não melhora ao ser interpretado juntamente com a VPSA. Por tudo isto, concluíram que há poucas evidências sobre se a VPSA traz benefícios em relação ao doseamento do PSA sozinho.

#### **- Relação PSA livre/PSA total:**

É a percentagem de PSA livre que se encontra no PSA.

Albertsen et al (2009) defenderam que pacientes com CaP costumam ter valores baixos de %fPSA, enquanto homens com doenças benignas têm uma %fPSA mais alta, excepto no caso da prostatite. Usar esta percentagem de PSA livre, poderia diminuir o número de biópsias em homens com valores de PSA entre 4.0 e 10.0 ng/ml, melhorando a especificidade deste método de rastreio.

Em 2008, Briganti et al (2008) demonstraram que a %fPSA poderia ser útil mesmo em pacientes com um PSA  $\leq 2,5$  ng/ml. Neste estudo um valore *cut-off* de %fPSA de  $\leq 14\%$  correspondeu a uma probabilidade de ter CaP de cerca de 59%, enquanto uma %fPSA  $\geq 28\%$ , correspondeu a uma probabilidade de cerca de 9% de ter CaP.

Um valor normal de %fPSA ( $>10 - 25\%$ ) poderia ser reconfortante e impedir eventuais biópsias desnecessárias (Briganti et al, 2008).

Contudo, não deveremos esquecer que a %fPSA é inútil em pessoas cujo doseamento de PSA seja  $> 10$  ng/mL (Briganti et al, 2008).

#### **- Isoforma precursora de PSA (pPSA):**

A pPSA encontra-se inactiva no tecido prostático, sendo secretada para o lúmen seminal e activada tornando-se no PSA. Bangma et al (2009) concluíram que a fracção de pPSA



(%pPSA) poderia ser útil como marcador adicional no rastreio e diagnóstico precoce do CaP, para o intervalo de PSA entre 2 a 10 ng/ml.

#### **- Subformas de PSA livre:**

Aleixandre et al (2010), obtiveram subformas de PSA livre sérico através de electroforese bidimensional. Foram detectadas 5 subformas (F1, F2, F3, F4 e F5). Em seguida, compararam os valores dessas subformas nos doentes com CaP, em relação a doentes com HBP. A percentagem de F3 estava significativamente diminuída ( $P < 0.001$ ) nos doentes com CaP em relação aos doentes com HBP, enquanto a percentagem de F4 se comportou de forma oposta, embora não de forma estatisticamente significativa. Já a percentagem de F2 não foi significativamente diferente.

Esta diminuição da quantidade de F3, nos doentes com CaP, pode estar associada à perda de ácido siálico nas subformas de PSA dos doentes com este tipo de cancro (Aleixandre et al, 2010).

Logo, este estudo sugeriu que a percentagem de F3 poderá ser uma candidata para melhorar a discriminação entre HBP e CaP (Aleixandre et al, 2010).

#### **b) Novos Biomarcadores**

##### **- Calicreína humana 2:**

A hK2 faz parte da família das calicreínas tecidulares, assim como o PSA (denominado por calicreína humana 3). O gene da hK2 é expresso principalmente no tecido prostático, sendo a hK2 responsável pela transformação do pPSA em PSA activo (Bangma et al, 2008).

Alguns estudos defenderam que a hK2, assim como a relação da hK2 para o PSA livre (%hK2), poderiam ser uma mais-valia como marcadores adicionais para seleccionar entre os doentes com um PSA entre 4 a 10 ng/ml, aqueles que deviam ser submetidos a biopsia (Ficarra et al, 2008; Bangma et al, 2008; Botchorishvilia et al, 2009).

Já para valores inferiores a 4 ng/ml a hK2 parece ter um valor limitado (Ficarra et al, 2008).

No processo de desenvolvimento deste novo biomarcador, ainda só foram completadas as primeiras duas fases (descoberta e análise preditiva), ficando ainda por realizar as últimas três (refinamento do trabalho, caracterização cega e avaliação retrospectiva/longitudinal) (Ficarra et al, 2008).

### **- Gene do cancro da próstata 3:**

O PCA3 é altamente específico para o CaP. Recentemente foi desenvolvido um teste urinário, não invasivo, para detectar o PCA3. Fitzpatrick et al (2009) realizaram uma revisão da bibliografia existente sobre o PCA3 como método de rastreio ou diagnóstico precoce. Alguns artigos por eles revistos, mostraram uma expressão génica baixa, mas quantificável, de PCA3 em tecido prostático benigno, mas níveis indetectáveis em tecidos normais dos outros órgãos. Foi também impossível detectar este gene em tumores da mama, colo do útero, endométrio, ovários ou testículos ou ainda em linhas celulares cancerígenas da bexiga, mama, rins e ovários.

Outros estudos defenderam que o PCA3 teria um valor preditivo superior ao do PSA para a detecção de carcinoma prostático (Fitzpatrick et al, 2009).

Um dos estudos, inseridos na revisão, comparou ambos os marcadores em 70 homens que realizaram uma biópsia prostática devido a factores de risco pré-existentes e ainda em 52

homens aparentemente saudáveis e sem factores de risco conhecidos (Fitzpatrick et al, 2009).

Na Tabela IV encontramos os resultados desse estudo (Fitzpatrick et al, 2009).

	<b>Valor Referência</b>	<b>Sensibilidade</b> (%)	<b>Especificidade</b> (%)
<b>PCA3</b>	50	69	79
<b>PSA</b>	2,5	69	60

**Tabela IV - Eficácia do PCA3 e do PSA**

Apesar do valor potencial do PCA3 para identificar homens com CaP que tenham biópsias negativas anteriores, a determinação do gene permanece experimental. Num futuro próximo, vários testes diagnósticos moleculares poderão surgir com valor para a clínica.

#### **- Variações genéticas, história familiar e idade**

Recentemente, através de vários estudos genéticos, alguns Polimorfismos de Nucleótido Único (SNP), foram associados a um risco aumentado de desenvolver CaP. Gao et al (2009) encontraram cerca de doze SNPs associados a um aumento do risco de desenvolver o CaP, numa determinada população sueca.

Utilizando estes polimorfismos juntamente com a história familiar e a idade como marcadores para o CaP, a performance geral preditiva destes marcadores, é semelhante à do PSA (Gao et al, 2009).

## **7 - Os Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados Europeu e Americano:**

O primeiro relatório do PLCO (Andriole et al, 2009) forneceu informação sobre a incidência, estadiamento e mortalidade do CaP nos dois grupos de caso/controlo, durante os primeiros 7 a 10 anos de estudo.

Neste estudo, foram randomizados 76 693 homens entre os 55 e os 74 anos de 1993 a 2001, em 10 centros de estudo dos EUA. No grupo dos casos, os homens realizaram doseamento anual de PSA durante 6 anos e toque rectal durante 4 anos. O acompanhamento do grupo de controlo incluiu algumas vezes rastreio (devido às organizações que o recomendavam) (Andriole et al, 2009).

O valor de PSA sérico definido como *cut-off* para a realização de biópsia foi de 4 ng/ml (Andriole et al, 2009).

Já o ERSPC (Ciatto et al, 2009), iniciou-se no início da década de 1990 e tinha como objectivo determinar se o rastreio com o PSA conseguiria levar a uma redução, na mortalidade específica por CaP, de cerca de 25%.

Foram submetidos a randomização 182 000 homens entre os 50 e os 74 anos. Desses, 162 243 encontravam-se no grupo etário necessário (55 aos 69 anos) (Ciatto et al, 2009).

Os homens incluídos no estudo, foram escolhidos através de registos de 7 países europeus (Finlândia, Suécia, Itália, Suíça, Espanha, Holanda e Bélgica). De salientar que Portugal iniciou juntamente com estes países este estudo mas, devido à incapacidade de fornecer a informação necessária, abandonou o ERSPC em Outubro de 2000 (Ciatto et al, 2009).

Os homens foram distribuídos de forma randomizada, para um grupo ao qual foi oferecido rastreio com doseamento do PSA de 4 em 4 anos e para um grupo de controlo que não foi sujeito ao rastreio (Ciatto et al, 2009).

A maioria dos centros utilizou um valor cutoff de PSA de 3,0 ng/ml, como indicador para biópsia (Ciatto et al, 2009).

Os resultados principais de ambos os estudos encontram-se na Tabela V.

Estudo		Valor <i>cut-off</i> (ng/ml)	Incidência CaP (nº de Cancros)	Mortalidade (nº pessoas)
PLCO (Andriole et al, 2009)	Rastreados (38343 homens)	4,0	2820	50
	Não rastreados (38350 homens)	-	2322	44
ERSPC (Ciatto et al, 2009)	Rastreados (72890 homens)	3,0	5990	214
	Não rastreados (89353 homens)	-	4307	326

**Tabela V - Resultados do primeiro relatório do PLCO e do ERSPC**

No PLCO (Andriole et al, 2009) aos 7 anos de estudo, o rastreio estava associado a um aumento relativo de 22% na taxa de diagnóstico de CaP, quando comparado ao grupo de controlo.

Em relação à taxa de mortalidade, não se verificou nenhuma redução no grupo do rastreio durante os primeiros 7 anos, com resultados semelhantes aos 10 anos (com 67% dos dados completos). Contudo o PLCO falhou como estudo randomizado e controlado devido a uma contaminação incontrolável do grupo de controlo no qual uma grande parte dos homens já tinha sido testada com o PSA (quase metade dos participantes já tinham realizado o teste de PSA pelo menos uma vez nos 3 anos anteriores ao início do ensaio) (Andriole et al, 2009).

Na Tabela VI encontramos as taxas de contaminação do grupo de controlo deste estudo (Andriole et al, 2009).

	<b>1º Ano de Seguimento</b>	<b>6º Ano de Seguimento</b>
	(%)	(%)
<b>Doseamento do PSA</b>	40	52
<b>Toque Rectal</b>	41	46

**Tabela VI - Taxa de Contaminação no Grupo não-rastreado do PLCO**

Em relação ao ERSPC, houve uma redução relativa de 20%, na taxa de mortalidade por CaP, no grupo do rastreio (Ciatto et al, 2009, Cuzick et al, 2009). Contudo, este benefício do rastreio só foi demonstrado para o grupo de homens entre os 55 e os 69 anos.

Por outro lado, a taxa de sobrediagnóstico de CaP (definida como diagnóstico em homens que não virão a ter sintomas durante a sua vida), foi estimada como sendo de cerca de 50% no grupo de rastreio (Ciatto et al, 2009; Cuzick et al, 2009).

## **8 - Toma de decisão informada:**

A maioria dos estudos considera que, devido às muitas dúvidas que ainda persistem sobre a relação risco/benefício deste exame, o rastreio do CaP com o doseamento do PSA, só deve ser realizado após uma discussão entre o médico e o doente, sobre os riscos e potenciais benefícios deste exame. O médico deve elucidar devidamente o doente, de modo a fornecer-lhe a informação necessária para que este possa decidir tomar uma decisão consciente (Albertsen et al, 2009; Basuita et al, 2009; Skolarikos e Stamatiou, 2009; Green e Ilic, 2009; Pignone, 2009; Albertsen e Welch, 2009; Ito, 2009; Barratt et al, 2009; Avila et al, 2009; Boscolo-Berto, 2009).

Em relação ao tipo de informação que deve ser fornecida pelos médicos, Ito (2009) no seu estudo de revisão, considerou importante informar que o rastreio poderá detectar muitos casos de cancros clinicamente significativos que ainda se encontrem num estado curativo.

Também defendeu porém, que se deve dizer aos doentes que a sobredeteccção é um dos riscos do rastreio com o PSA. Contudo, considera que deve ser referido que o risco de sobredeteccção também diminui para valores mais altos de PSA (Ito, 2009).

Este estudo defendeu ainda, que é importante referir que a probabilidade de ter um cancro latente poderá ser um problema, principalmente para homens com valores de PSA entre 4 e 10 ng/ml. Contudo, a probabilidade de ter um carcinoma latente poderá ser esclarecida após a realização de biópsia prostática. O risco de tratamento excessivo é um problema essencialmente para homens com um baixo volume e um carcinoma de baixo grau, que tenha um valor de PSA inferior a 10 ng/ml (Ito, 2009).

Ito (2009), defendeu também, que é muito importante mostrar aos homens que ponderam ser rastreados, um fluxograma do sistema de rastreio, diagnóstico e tratamento, incluindo a biópsia prostática, TC, cintigrama ósseo e opções de tratamento. Além disso, é importante referir os efeitos adversos dos tratamentos e as diferentes probabilidades de cada um acontecer. Contudo, é ainda mais importante, mostrar aos pacientes que se se detectar um carcinoma numa fase precoce da sua evolução, é o próprio doente que irá seleccionar o tratamento, de acordo com os seus desejos e com a recomendação de um especialista. Também é necessário mostrar que o risco de detectar carcinomas em estadios avançados, aumenta em homens que não se submeteram ao rastreio, quando comparados com os homens que o fizeram. Também deve ser referido que é muito difícil tratar um CaP metastizado.

Já Green e Ilic (2009) e Barratt et al (2009), consideraram que os médicos devem ponderar a utilização de taxas de probabilidade juntamente com os factores de risco individuais de cada paciente para a doença, para explicar os potenciais benefícios e riscos do teste do PSA, permitindo aos doentes contribuir para a decisão.

Skolarikos e Stamatou (2009) defenderam ainda que não nos devemos esquecer que ao estabelecer um programa de decisão informada, devemos ter em conta a possibilidade de acesso a essa informação por parte da população rural.

## **9 – Indicação para biópsia:**

Ankerst et al (2008), defenderam a utilização de uma calculadora de risco que utilize os factores de risco conhecidos para CaP (tais como a idade, história familiar de CaP, rastreios ou biópsias prévias, toque rectal anormal, descobertas da eco trans-rectal, volume prostático, entre outros), em vez da interpretação exclusiva do valor do PSA, como indicação para biópsia.

A utilização de alguns dos novos biomarcadores referidos no ponto 6, também parece contribuir para a decisão (Ficarra et al, 2008; Briganti et al, 2008; Albertsen et al, 2009; Benko et al, 2009; Bangma et al, 2009; Botchorishvilia et al, 2009; Fitzpatrick et al, 2009; Aleixandre et al, 2010).



## DISCUSSÃO

Para perceber se é desejável uma introdução do rastreio para todos os homens, devo considerar a relação custo-eficácia, o ganho/perda de qualidade de vida, a taxa de mortalidade, o sobrediagnóstico e o sobretratamento.

### Valor *cut-off* de PSA

Vários estudos chegaram à conclusão que cerca de 15 a 25% dos doentes com valores de PSA inferiores a 4ng/ml, teriam CaP. Para tentar diagnosticar esses doentes, a maioria desses estudos defendeu um valor *cut-off* entre 2,5 a 3 ng/ml, apesar de isso levar a uma diminuição da especificidade, com um aumento do número de falsos positivos, o que poderá desencadear biópsias desnecessárias e sobretratamentos a carcinomas latentes.

Nenhum valor *cut-off* de PSA tem a sensibilidade e especificidade ideais para um teste de rastreio.

Considero que será mais sensato utilizar um valor *cut-off* de PSA que seja ajustado aos factores de risco de cada indivíduo, nomeadamente idade, raça, história familiar de carcinoma ou doseamentos de PSA anteriores. Vários estudos já foram realizados em relação ao valor *cut-off* de PSA ajustado à idade. Defendo que se o doente tiver um valor entre o valor médio ajustado à idade e 2,5 ng/ml, deverá realizar biópsia.

Verificou-se que nos doentes com LUTS o valor do PSA é sempre bastante superior a 4 ng/ml (independentemente dos doentes terem ou não CaP).

São necessários mais ensaios clínicos com populações maiores de forma a chegar a um consenso em relação ao valor *cut-off* de PSA que deve ser utilizado nestes doentes, como indicativo de biópsia.

De forma oposta, alguns estudos chegaram à conclusão que o IMC pode influenciar o valor do PSA, descendo-o para valores inferiores a 4 ng/ml nos obesos. Contudo estes homens podem ter um valor mais baixo de PSA, simplesmente porque a média dos homens obesos terá um menor risco de desenvolver CaP. Se quisermos aplicar o rastreio a homens com diferentes IMCs, talvez o valor *cut-off* de PSA deva ser ajustado ao valor de IMC, da mesma forma que o valor de PSA é interpretado de forma diferente consoante o consumo crónico de inibidores da 5 alfa reductase.

Será então necessário realizar mais estudos que provem esta relação e que nos digam quais são os melhores valores ajustados aos diferentes IMCs.

Tem sido sugerido por vários estudos realizar uma determinação inicial do valor do PSA sérico aos 40 anos de idade e a partir da interpretação do mesmo, recomendar um determinado intervalo de tempo para novo doseamento. Um intervalo de 8 anos entre doseamentos de PSA pode ser suficiente em homens com valores de PSA sérico inferiores a 1ng/ml.

O doseamento deve ser realizado apenas até aos 75 anos de idade, em homens assintomáticos, uma vez que já foi provado que em homens mais velhos o tratamento do CaP, não melhoraria a sua esperança média de vida, podendo mesmo piorar a qualidade de vida do doente através dos efeitos adversos do tratamento.

## **Taxa de mortalidade**

Vários estudos realizados nos últimos anos (onde se inclui o ERSPC) concluíram que a taxa de mortalidade devida ao CaP é inferior na população rastreada, quando comparada à população não rastreada, o que demonstraria então a vantagem principal do rastreio. Contudo, outros estudos (onde se inclui o PLCO) não observaram diferenças nas taxas de mortalidade

entre as duas populações. Esses estudos, porém, têm alguns vieses (nomeadamente no PLCO uma contaminação importante do grupo de controlo) que poderão ter influenciado os resultados.

Mesmo após a realização dos dois grandes ensaios clínicos randomizados e controlados, americano e europeu, ainda não há provas suficientes que nos mostrem que o rastreio com o PSA reduz a mortalidade específica por CaP, apesar de a maioria dos estudos realizados defender essa ideia. No ERSPC o benefício real do rastreio, só será evidente após 10-15 anos de seguimento, especialmente devido ao impacto que terá nessa altura a redução que houve de 41% nos carcinomas metastáticos do grupo do rastreio.

Seria então importante realizar um novo ensaio clínico americano randomizado e controlado que evitasse vieses, como a contaminação, para nos dar resultados fidedignos. Dever-se-á ainda, esperar alguns anos para se poder estudar os efeitos dos dois ensaios na taxa de mortalidade a longo prazo.

### **Desvantagens do rastreio**

Praticamente todos os estudos chegaram à conclusão que, após a introdução do rastreio com o PSA, houve uma grande quantidade de carcinomas latentes diagnosticados, que não beneficiaram com tratamentos agressivos. Aliado ao sobrediagnóstico está o impacto a nível económico, com um grande aumento dos custos com o CaP e, ainda, um aumento dos efeitos secundários e da ansiedade dos doentes diagnosticados.

Uma tentativa de reverter as desvantagens do sobrediagnóstico, é a aplicação de uma política de vigilância activa para os carcinomas latentes diagnosticados, em vez da aplicação dos tratamentos tradicionais. Seria também importante estabelecer juntamente com a política de

vigilância activa, um acompanhamento psicológico para estes doentes de forma a reduzir a ansiedade aliada a esta condição.

Outra forma de tentar diminuir o sobrediagnóstico que ocorre com o Rastreio do CaP, é o estudo mais aprofundado sobre um dos novos biomarcadores que surgiram para o diagnóstico do CaP - o PCA3. Este parece ter uma maior especificidade do que o doseamento do PSA para detectar carcinomas prostáticos. Vale a pena investir em mais estudos que nos proponham testes diagnósticos que utilizem este gene e sejam válidos para a prática clínica.

Assim talvez conseguíssemos diminuir as desvantagens do rastreio, conseguindo implementá-lo eficazmente.

### **Rastreio ou não?**

Considero que devido às incertezas que persistem, mesmo após a realização dos estudos Americano e Europeu, sobre os benefícios do rastreio do CaP, o doseamento do PSA só deve ser realizado após discussão com o médico e toma de decisão partilhada entre médico-doente. Essa decisão partilhada deve ser tomada após esclarecimento por parte do médico em relação aos riscos do doseamento do PSA nomeadamente: sobrediagnóstico de cancros latentes e seu impacto psicológico para o doente, sobretratamento, probabilidade de ocorrência de efeitos secundários da biópsia ou dos tratamentos. Deve ainda ser informado dos benefícios: diminuição da taxa de mortalidade específica por CaP, detecção precoce de situações que poderiam progredir para estádios mais avançados e mais difíceis de tratar e diminuição do número de carcinomas metastizados.

Contudo, os homens com mais de 50 anos acreditam nos benefícios de um diagnóstico precoce, necessitando ter um teste digno de confiança e manifestando o desejo de ter um

sistema de rastreio para o CaP, semelhante aos rastreios existentes para as mulheres (nomeadamente para o cancro da mama ou cancro do colo do útero).

Um paciente ansioso por ser rastreado para o CaP, poderá ter uma influência poderosa na decisão do médico, cujo julgamento clínico poderia inclinar-se para a não realização do doseamento do PSA.

### **E depois do doseamento - Indicação para biópsia?**

Os novos biomarcadores estudados nos artigos revistos poderão dar-nos indicações importantes sobre se se deve ou não realizar biópsia em doentes com valores de PSA dentro do intervalo 4-10 ng/ml. Dentro dos biomarcadores estudados, considero que a densidade do PSA e a percentagem de PSA livre serão os que estão mais perto de nos ajudar neste problema. Ou seja, ao utilizar um valor de referência de DPSA de 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup> poderíamos conseguir prever uma biópsia prostática negativa para carcinoma. Da mesma forma, se obtivermos um valor  $\leq 14\%$  para a percentagem de PSA livre, haverá uma maior probabilidade de ser um CaP.

Por outro lado, não se verificou a mesma vantagem em relação a outros marcadores, tais como a velocidade do PSA ou a utilização de SNPs associados a maior risco de desenvolver CaP.

Deverão ser realizados mais estudos retrospectivos/ longitudinais sobre as subformas de PSA (nomeadamente em relação a F3), a isoforma precursora de PSA e a calicreína humana 2, em populações grandes e representativas, antes de podermos concluir o papel das mesmas na indicação para biópsia.

Após o doseamento do PSA, a decisão de se realizar biópsia prostática não deve depender apenas do valor do PSA total, mas antes de um conjunto de dados onde entram os factores de risco relacionados com este carcinoma.

A utilização de um modelo com múltiplas variáveis, uma “calculadora de risco”, que tenha em conta não só o valor do PSA sérico ajustado à idade, mas também os outros factores de risco para CaP, assim como a informação clínica do doente (toques rectais/biópsias realizados previamente), são essenciais para se decidir em relação à realização ou não de biópsia.

A maior barreira para a utilização deste modelo, será o facto de tanto médicos como doentes já estarem habituados a considerar que uma pessoa com um valor de PSA inferior a 4 ng/ml (independentemente dos factores de risco existentes), tenha uma baixa probabilidade de sofrer de CaP.

## CONCLUSÃO

Mesmo após comparação com outros marcadores, o PSA continua a fornecer taxas de probabilidade extremamente altas de um possível diagnóstico de CaP. O doseamento do PSA ainda tem um papel muito importante sendo relativamente não invasivo e barato.

O valor de PSA tradicionalmente utilizado como *cut-off* (4 ng/ml), deve ser substituído por valores inferiores (2,5 a 3 ng/ml) de forma a serem identificadas mais situações de CaP.

Para tentar que essa diminuição do valor de *cut-off* não aumente a taxa de sobrediagnóstico, devem ser utilizados valores de PSA ajustados à idade. Um doente com um valor de PSA entre o valor médio ajustado à idade e 2,5 ng/ml, deve realizar biópsia.

Apesar destes progressos, considero que não há nenhum valor *cut-off* de PSA que transforme o seu doseamento num teste de rastreio com sensibilidade e especificidade ideais.

São também necessários mais ensaios clínicos que nos permitam estabelecer valores *cut-off* de PSA ajustados aos diferentes factores que podem levar a alteração do valor do PSA nos doentes, nomeadamente sintomas de LUTS e IMC.

Defendo que o doseamento de PSA deve ser iniciado aos 40 anos e, de acordo com o valor do mesmo, deve ser estabelecido um intervalo de tempo para novo doseamento. O intervalo de tempo deve ser decidido pela equipa médica de acordo com a especificidade de cada situação.

Considero que deve ser suspenso o doseamento de PSA em homens assintomáticos com mais de 75 anos, uma vez que já foi provado por diversos estudos que nestes indivíduos, o tratamento do carcinoma não melhora a sua esperança média de vida, podendo mesmo piorar a sua qualidade de vida.

Não nos devemos esquecer também, que para cada doente, devemos fazer o doseamento do PSA sempre através do mesmo laboratório, para evitarmos interpretações erradas dos valores.

Apesar de já terem sido publicados os primeiros resultados do ERSPC e do PLCO, continua a não haver evidências suficientes que nos provem que o rastreio com o doseamento do PSA reduz a mortalidade específica por CaP.

A maioria dos estudos realizados sobre esta problemática foram enviesados (incluindo o PLCO), não nos permitindo chegar a uma conclusão que seja cientificamente válida, apesar de quase todos afirmarem que o rastreio leva a uma redução (mesmo que mínima) da taxa de mortalidade.

Enquanto esperamos por resultados mais concretos do ERSPC (nomeadamente em relação ao impacto que terá na taxa de mortalidade e na redução dos cancros metastáticos no grupo rastreado), poderia ser realizado de forma rigorosa um novo ensaio clínico randomizado e controlado que evite enviesamentos para chegarmos a conclusões válidas.

Existe um consenso em relação às desvantagens do rastreio. O sobrediagnóstico e o sobretratamento levam a um aumento dos efeitos secundários, com uma possível diminuição da sobrevida e qualidade de vida dos doentes, tendo ainda um grande impacto psicológico nos mesmos.

Foi também provado que estabelecer uma política de rastreio para o CaP levaria a um aumento avassalador das despesas com este carcinoma.

Defendo que devem ser realizados estudos sobre a importância de uma política de vigilância activa aliada a um sistema de acompanhamento psicológico dos doentes, na diminuição das desvantagens associados ao rastreio do CaP.

Por outro lado, também se deve apostar em estudos que pesquisem formas de introduzir com eficácia um teste para o PCA3 que seja válido para a prática clínica.



Talvez no futuro os resultados desses mesmos estudos nos permitam defender categoricamente o rastreio.

Por tudo isto, não defendo a introdução do rastreio à população de homens a partir dos 40 anos, mas antes a elaboração de um diagnóstico precoce, realizado em homens com factores de risco conhecidos para CaP, ou que exprimam desejo de realizar o doseamento do PSA. Este teste só deve ser realizado após uma discussão entre médico/ doente, que permita ao doente tomar uma decisão informada.

Seria interessante elaborar um documento, de livre acesso a todos os Médicos de Medicina Geral e Familiar, com toda a informação que é necessária oferecer ao doente, para que este tome uma decisão informada em relação ao doseamento do PSA.

Após o doseamento, se for considerada a realização de biópsia, deve ser calculada a DPSA e a %fPSA, tendo em conta os factores de risco e a informação clínica do doente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nunes P, Pimentel FL, Pina F, Rolo F. (2010) Registo Nacional de Cancro da Próstata em Portugal. *Acta Urológica*, 3: 39–45.
- Grilo MCA, Oliveira MAPM, Rosa AFM, Sousa NMA. (2004) Papel do antigénio específico da próstata no rastreio do carcinoma da próstata; *Acta Urológica*, 21; 2: 27-33.
- Cardoso SM. (2005) Rastreios. Em: *Notas e Técnicas Epidemiológicas*, pp 269-274. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra -Instituto de Higiene e Medicina Social.
- Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Greene KL, Han M, et al. (2009) Prostate Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. *The Journal of urology*, 182: 2232-2241.
- Pienta KJ. (2009) Critical Appraisal of Prostate-specific Antigen in Prostate Cancer Screening: 20 Years Later. *Urology*, 73: 11–20.
- Benko G, Car S, Filipan Z, Dujmović T, Lodeta B, Stajcar D. (2009) Prostate Specific Antigen density can help avoid unnecessary prostate biopsies at prostate specific antigen range of 4-10 ng/dl. *Acta Clin Croat*, 48:153-155.
- Roobol MJ, Schroder FH. (2009) Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Current Opinion in Urology*, 19:227–231.
- Bergh A, Holmström B, Johansson M, Stenman U, Hallmans G, Stattin P. (2009) Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ*, 339:b3537.
- Basuita A, Curtis B, Endersby D, Harvey P, Iacovidou A, Walker M. (2009) A systematic review of the diagnostic accuracy of prostate specific antigen. *BMC Urology*, 9:14.
- Alexandre RN, Comet J, de Llorens R, Ramírez M, Sarrats A, Tabare´s G, et al. (2010) Differential Percentage of Serum Prostate-Specific Antigen Subforms Suggests a New Way to Improve Prostate Cancer Diagnosis. *Prostate*, 70(1):1-9.
- Skolarikos A, Stamatou K. (2009) Rural residence and prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *Rural and Remote Health*, 9: 1227.
- Howard DL, Richardson LC, Ross LE, Taylor YJ. (2009) Patterns in Prostate-Specific Antigen Test Use and Digital Rectal Examinations in the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002-2006. *J Natl Med Assoc*.101:316-324.
- Catalona WJ, Helfand BT, Kan D, Loeb S, Meeks JJ, Smith ND. (2009) Characteristics of Prostate Cancers Detected at Prostate Specific Antigen Levels Less Than 2.5 ng/ml. *The Journal of Urology*, 181, 2515-2519.
- Green S, Ilic D. (2009) Prostate specific antigen for detecting early prostate cancer - editorial. *BMJ*, 339:b5336.
- Pignone M. (2009) Weighing the benefits and downsides of prostate-specific antigen screening – editorial. *Arch Intern Med/Vol*, 169.
- Albertsen PC, Welch GH. (2009) Prostate Cancer Diagnosis and Treatment After the Introduction of Prostate-Specific Antigen Screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst*, 101:1325-1329.
- Ito K. (2009) Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: Evidence, controversies and future perspectives. *International Journal of Urology*, 16:458–464.

- Draisma G, Heijnsdijk EAM, Kinderen A, Kooning HJ, Roobol MJ, Wever EM. (2009) Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 101:1833-1838.
- Cokkinides V, Eyre HJ, Smith RA. (2006) American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin*, 56:11–25.
- Becker C, Björk T, Lilja H, Nilsson J, Serio AM, Ulmert D, et al. (2007) 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. *Journal of Clinical Oncology*, 25: 431-436.
- Babaian RJ, Bahnson RR, Barry M, Busby JE, Carrol PR, Kawachi MH, et al. (2010) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer early detection. Disponível em [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/prostate\\_detection.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf).
- Calonge N, DeWitt TG, Dietrich AJ, Gregory KD, Harris R, Petitti DB, et al. (2008) Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement, U.S. Preventive Services Task Force, *Ann Intern Med*, 149:185 – 191.
- Bolla M, Heidenreich A, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. (2010) Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. Disponível em <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>.
- Aus G, Bolla M, Heidenreich A, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. (2008) EAU Guidelines on Prostate Cancer. *European urology*, 53: 68–80.
- Andriole G, Buys S, Chia D, Church T, Crawford E, Grubb III R, et al. (2009) Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med*, 360:1310-9.
- Ciatto S, Hugosson J, Nelen V, Roobol M, Schröder F, Tammela T, et al. (2009) Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med*, 360:1320-8.
- Ficarra V, Galfano A, Novara G. (2008) Precursor Isoform of Prostate-Specific Antigen and Human Kallikrein 2: Two New Promising Biomarkers for the Unsolved Challenge of Early Prostate Cancer Detection. *J EurUro*, 11.040.
- Chavan PR, Chavan SV, Chavan NR, Trivedi VD. (2009) Detection rate of prostate cancer using prostate specific antigen in patients presenting with lower urinary tract symptoms: A retrospective study. *J P*, 55:17-21.
- Culp S, Porter M. (2009) The effect of obesity and lower serum prostate-specific antigen levels on prostate cancer screening results in American men. *BJU International*, 104: 1457-1461.
- Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Jacobsen SJ, Oesterling JE, Panser LA, et al. (1993) Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 270:860- 864.
- Nadler RB. (2008) The Case for Prostate-Specific Antigen Screening Starting at Age 40. *Cancer*: 113, 1278-1281.
- Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Loeb S, Schaeffer EM, et al. (2009) Prostate Specific Antigen Testing Among the Elderly—When To Stop? *The Journal of Urology*, 181: 1606-1614.
- Crabtree BF, Ferrante JM, Hudson SV, Lu-Yao G, Ohman-Strickland P, Orzano AJ. (2009) Prostate-Specific Antigen Testing among the Elderly in Community-Based Family Medicine Practices. *J Am Board Fam Med* 22:257– 65.

- Barratt A, Howard K, Mann GJ, Patel MI. (2009) A model of Prostate-Specific Antigen Screening Outcomes for Low-to High-Risk Men. *Arch Intern Med*, 169:1603-1610.
- Bartsch G, Horninger W, Klocker H *et al.* (2008) Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int*, 101: 809–16.
- Amling CL, Colloi JL. (2008) Prostate cancer mortality rates compared to urologist population densities and prostate-specific antigen screening levels on a state-by-state basis in the United States of America. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 11: 247–51.
- Mancuso P, Rashid P, Thanigasalam R, Tsao K. (2009) Prostate-specific antigen velocity (PSAV): a practical role for PSA? *ANZ J Surg*, 79: 703-706.
- Briganti A, Chun F, Haese A, Scattoni V, Steuber T, Walz J, et al. (2008) Percent Free Prostate-Specific Antigen (PSA) is an accurate predictor of prostate cancer risk in men with serum PSA 2,5 ng/ml and lower. *Cancer*, 113: 2695-2703.
- Bangma CH, Jansen FH, Jenster G, Roobol R, Schröder FH. (2009) Screening for Prostate Cancer in 2008 II: The Importance of Molecular Subforms of Prostate-Specific Antigen and Tissue Kallikreins. *European Urology*, 55: 563–574.
- Botchorishvilia G, Liljaa H Matikainen MP. (2009) Early prostate-specific antigen changes and the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Current Opinion in Urology*, 19:221–226.
- Fitzpatrick JM, Irani J, Kirby RS. (2009) Prostate cancer diagnosis in the new millennium: strengths and weaknesses of prostate-specific antigen and the discovery and clinical evaluation of prostate cancer gene 3 ( *PCA3* ). *BJU International*, 103: 441-445.
- Gao Z, Purcell LD, Sun J, Stattin P, Wiklund F, Zheng SL, et al. (2009) Genetic Variants and Family History Predict Prostate Cancer Similar to Prostate-Specific Antigen. *Clin Cancer Res*, 15(3).
- Cuzick J, Kerkhof M, Hakama M, Roobol MJ, Sasieni P, Schroder FH, et al. (2009) Prostate Cancer Mortality Reduction by Prostate-Specific Antigen–Based Screening Adjusted for Nonattendance and Contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European Urology*, 56: 584-591.
- Avila CC, Caan B, Haque R, Jacobsen SJ, Slezak J, Van Den Eeden SK, et al. (2009) Correlates of Prostate Specific Antigen Testing in a large Multiethnic Cohort. *Am J Manag Care*, 15:793-799.
- Boscolo-Berto R. (2009) Upcoming evidences on prostate-specific antigen-based screening for men at risk of prostate cancer. *International Journal of Urology*, 16:711–712.
- Ankerst D P, Etzioni R, Thompson I M, Wang T. (2008) It’s Time to abandon an Upper Limit of Normal for Prostate Specific Antigen: Assessing the Risk of Prostate Cancer. *The Journal of Urology*, 180: 1219-1222.