

# ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA DENSIDADE DO PSA > 0,15 NA PROGRESSÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA NOS PACIENTES EM VIGILÂNCIA ATIVA

**Sandro Ribeiro Gomes**

TISBU, Capitão Urologista, médico assistente e coordenador da residência de Urologia

**Daniel Almeida Melo**

TISBU, Tenente Urologista e médico assistente do Serviço de Urologia do HCA

**Claudio Pessoa de Araujo Soares**

TISBU, Tenente Urologista e médico assistente do Serviço de Urologia do HCA

**Carlos Eduardo Motta**

TISBU, Tenente Urologista e médico assistente do Serviço de Urologia do HCA

**Neliane Ramalho Alves Benchimol**

TISBU, Tenente Urologista e médico assistente do Serviço de Urologia do HCA

**Carlos Alberto Carvalho Rainho**

TISBU, Major Urologista e Chefe do Serviço de Urologia do HCA

**Endereço para correspondência**

Sandro Ribeiro Gomes  
Hospital Central da Aeronáutica  
Rua Barão de Itapagipe, 167.  
Rio Comprido - RJ - CEP: 20261-000  
TEL.: (21)3501-3370 - (21) 99373-5716  
E-MAIL: sandroribeirogomes@hotmail.com

## RESUMO

A densidade do PSA (DPSA) é uma das estratégias para incrementar a acurácia do PSA. O ponto de corte estabelecido tem sido de 0,15, com valores inferiores indicando hiperplasia benigna (favorável) e valores superiores a 0,15 sugerindo doença neoplásica (desfavorável). Com o objetivo de verificar se a DPSA < 0,15 deve ser um critério a ser utilizado na seleção dos candidatos a Vigilância Ativa do Câncer de próstata foi realizado uma pesquisa descritiva, documental e retrospectiva. Estudamos 38 pacientes, classificados como portadores de doença de baixo risco de progressão, em vigilância ativa e acompanhados no ambulatório de urologia do Hospital Central da Aeronáutica de 2005 a 2015. A DPSA < 0,15 não foi um critério de seleção para vigilância ativa utilizado neste período no Hospital Central da Aeronáutica. Calculamos a DPSA de cada paciente quando do início

da vigilância ativa. Separamos os pacientes em dois grupos: os que possuíam DPSA > 0,15 e os que possuíam DPSA < 0,15. Contabilizamos em cada grupo quantos permaneceram com doença latente; quantos apresentaram progressão da doença e foram direcionados para tratamento definitivo; quantos abandonaram o acompanhamento por desejo próprio; quantos vieram a falecer por outra patologia não específica; e quantos perderam seguimento. Observamos que não existiu influência da DPSA > 0,15 com maior progressão da doença. Concluímos que a progressão do câncer de próstata independe da DPSA ser > ou < que 0,15, portanto neste estudo, a DPSA não se mostrou um critério satisfatório de seleção para vigilância ativa no câncer de próstata.

**Palavras chaves:** Câncer de Próstata; Vigilância Ativa; Densidade do PSA.

## ABSTRACT

The PSA density (DPSA) is one of the strategies to increase the accuracy of the PSA. The cutoff point has been 0,15, with lower values indicating benign hyperplasia (favorable) and values greater than 0,15 suggesting neoplastic disease (unfavorable). In order to verify that the  $DPSA < 0,15$  should be a criterion to be used in the selection of candidates for Active Surveillance of Prostate Cancer conducted a descriptive, documentary and retrospective research. We studied 38 patients classified as having low-risk disease progression in active surveillance and followed in urology clinic at the Central Hospital of Aeronautics 2005 to 2015. The  $DPSA < 0,15$  was not a selection criteria for active surveillance used in this time at the Central Hospital of Aeronautics. We calculate the DPSA each patient at the start of active surveillance. The patients were separated into two groups: those who had  $DPSA > 0,15$  (unfavorable) and those who had  $DPSA < 0,15$  (favorable). We account for each group how many remained latent disease; how many they had disease progression and were directed to final treatment; how many abandoned the follow-up own desire; how many died by other nonspecific pathology; and how many lost follow-up. We observed that did not have relationship between  $DPSA > 0,15$  and higher disease progression. We conclude that the progression of prostate independent of DPSA to be  $>$  or  $<$  than 0,15, so this study, the DPSA was not a satis-

factory criterion for selecting patients with low risk disease to active surveillance for prostate cancer.

**Keywords:** Prostate cancer; Active Surveillance; PSA density

## INTRODUÇÃO

A Vigilância Ativa no CaP está amadurecendo e sendo aperfeiçoada. Ainda não existe uma padronização dos critérios de seleção, com isso os centros que publicam sobre o assunto possuem pequenas diferenças na forma de selecionar os pacientes. A equipe de pesquisadores liderada por Tosoian da Johns Hopkins University (Baltimore-EUA), publicou em 2011, no Journal of Clinical Oncology, atualização dos seus resultados em vigilância ativa e explicou que usa desde 1995 a  $DPSA < 0,15$  como um dos critérios de seleção para que o paciente entre em vigilância ativa (Tosoian et al., 2011). O quadro 1 abaixo foi apresentado pelo Dr. Laurence Klotz (médico pesquisador da Universidade de Toronto-Canada) durante o IV Congresso internacional de uro oncologia realizado na cidade de São Paulo em 2013. O quadro mostra os principais pesquisadores que publicam a respeito da vigilância ativa do câncer de próstata e os seus critérios de seleção. Este quadro mostra que a equipe de Tosoian é a única que utiliza a DPSA como critério para selecionar os pacientes.

## QUADRO 1

### CRITÉRIOS DE SELEÇÃO PARA VIGILÂNCIA ATIVA DO CAP POR DIFERENTES AUTORES

Author	Gleason score	Positive cores	% core involvement	% positive cores	PSA	PSA density	cT stage
Dall'Era	$\leq 6$ (no 4 or 5 pattern)			$< 33$	$< 10$		$\leq 2a$
Ercole	$\leq 6$	$\leq 2$	$< 50$		$< 10$		$\leq 2a$
Klotz	$\leq 6$				$\leq 10^*$		$\leq 2b$
Soloway	$\leq 6$	$\leq 2$	$\leq 20$		$\leq 10$		$\leq 2$
Tosoian	$\leq 6$	$\leq 2$	$< 50$			$< 0,15$	1c
Ischia	$\leq 6$				$< 10$		$\leq 2a$
Bul	$\leq 7$	$\leq 3$			$\leq 20$		$\leq 2$
Godtman	$\leq 6$				$< 10$		$\leq 2a$
Thomsen	$\leq 6$	$\leq 3$	$< 50$		$\leq 10$		$\leq 2a$
Selvadurai	$\leq 6$			$\leq 50$	$< 15$		$\leq 2$

Fonte: Congresso Internacional de Uro-Oncologia, IV, 2013, São Paulo. Anais eletrônicos

A partir de 2005, com a publicação dos primeiros trabalhos sobre vigilância ativa, o Serviço de Urologia do Hospital Central da Aeronáutica (HCA) começou a selecionar os primeiros pacientes candidatos a Vigilância Ativa. Os critérios de seleção (protocolo) utilizado foi: idade maior que 65 anos, menos de dois fragmentos acometidos na

biópsia (baixo volume tumoral), PSA menor que 10 mg/ml, estadiamento T1 (toque retal normal) ou T2a (nódulo palpável em metade de um lobo) e grau histológico baixo (Gleason 6 ou <). A DPSA < 0,15 não foi um critério utilizado, para seleção da vigilância ativa, pelo serviço de urologia do Hospital Central da Aeronáutica.

**QUADRO 2**

**CRITÉRIOS DE SELEÇÃO PARA VIGILÂNCIA ATIVA NO CAP-HCA**

■ ≥ 65 anos
■ 1-2 fragmentos com menos de 50% de acometimento
■ PSA ≤ 10 ng/ml
■ T1 (toque retal normal) - T2a (nódulo palpável em metade de um lobo)
■ Gleason ≤ 6 Gleason 7
■ PSAd < 0,15 ??

Fonte: Arquivo pessoal

**OBJETIVO**

A densidade do PSA (DPSA) é uma das estratégias para incrementar a acurácia do PSA. No cálculo da DPSA, o PSA sérico (mg/ml) é dividido pelo volume prostático (cm<sup>3</sup>) avaliado por ultrassonografia transretal. O ponto de corte sugerido tem sido de 0,15ng/ml, com valores inferiores indicando hiperplasia benigna (favorável) e valores superiores a 0,15 sugerindo doença neoplásica (desfavorável).

A densidade do PSA é muito utilizada para auxiliar na tomada de decisão de quando solicitar ou não a biópsia da próstata durante o rastreamento preventivo do CaP. Vários estudos mostram uma utilidade discutível da densidade do PSA. A determinação da DPSA tem duas limitações: a falha da ultrassonografia em determinar o volume exato da próstata e a variabilidade do conteúdo glandular ver-

sus estroma que varia de glândula para glândula. Bates relatou variação de até 30% no cálculo do volume prostático por ultrassonografia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 1998, p.16).

A partir da inquietação de avaliar se a DPSA deve ser usado como um critério de seleção na Vigilância Ativa do CaP formulamos o seguinte problema de pesquisa: Qual a influência da densidade do PSA > 0,15 na progressão da doença nos pacientes portadores de câncer de próstata em vigilância ativa no HCA no período de 2005 a 2015?

Dessa forma, esta pesquisa tem o objetivo geral de determinar se a densidade do PSA > 0,15 comportou-se como fator preditivo de progressão da doença no grupo de pacientes portadores de câncer de próstata em vigilância ativa no HCA no período de 2005 a 2015

## METODOLOGIA

Segundo Gil (2007), esta pesquisa classifica-se como descritiva, documental e retrospectiva. Limitou-se a calcular o valor da DPSA quando do início da vigilância ativa e descrever como foi a evolução de cada paciente. Os dados foram coletados dos prontuários médicos.

Foram estudados 38 pacientes portadores de neoplasia prostática maligna e classificados como sendo de baixo risco de progressão. Os critérios utilizados foram: PSA < 10, idade superior a 65 anos, gleason menor ou igual a 6, menos de dois fragmentos acometidos na biópsia, estágio menor que T2a. A DPSA não foi um critério de seleção utilizado para estes pacientes. Todos são provenientes do ambulatório de Urologia do Hospital Central da Aeronáutica (HCA) que realizaram vigilância ativa, no período de 2005 a 2015. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Central da Aeronáutica e todos os pacientes envolvidos concordaram e estavam cientes dos detalhes do tratamento conservador tendo assinado um termo de consentimento informado esclarecedor de todo tratamento.

Foi calculado a DPSA de cada paciente quando do

início da vigilância ativa. Através da análise dos prontuários médicos foi pego o valor do PSA inicial e dividido pelo volume prostático visto à ultrassonografia transretal obtendo assim a DPSA. Separamos os pacientes de Vigilância Ativa em dois grupos: os que possuíam DPSA no início do acompanhamento > 0,15 (desfavorável) e os que possuíam DPSA no início do acompanhamento < 0,15 (favorável). Em cada grupo contabilizamos: quantos permaneciam com doença latente; quantos apresentaram progressão da doença e foram direcionados para tratamento definitivo; quantos abandonaram o acompanhamento por desejo próprio; quantos vieram a falecer por outra patologia não específica; e quantos perderam seguimento.

O acompanhamento dos pacientes foi feito através da dosagem do PSA sérico e do toque retal a cada 3 meses nos dois primeiros anos e depois passa a ser feito a cada 6 meses. Obrigatoriamente é feito uma rebiópsia em 12 meses e posteriormente a cada 3 anos. Após 80 anos não realizamos nova biópsia. Os critérios que utilizamos para definir progressão da doença foram: aumento do PSA > 2ng/ml/ano ou duplicação do PSA < 3 anos, progressão do grau histológico na rebiópsia e ou piora do estadiamento ao toque retal.

---

### QUADRO 3

Como é feito a Vigilância ativa do CaP no HCA

- **Re-biopsiar em 12 meses - nova biópsia a cada 3 anos.**
- **80 anos: sem indicação de biópsia**
- **PSA e TR a cada 3 meses nos dois primeiros anos e 6/6 meses após**

Fonte: Arquivo pessoal

---

---

#### QUADRO 4

Fatores de progressão da doença

- Tempo de duplicação do PSA < 3 anos
- Aumento do PSA > 2 ng/ml/ano
- Progressão do grau histológico

Fonte: Arquivo pessoal

---

#### RESULTADOS

Os 38 pacientes do Hospital Central da Aeronáutica estudados, possuem idades variando de 66 a 82 anos (média de 73 anos), com follow-up de 3 a 98,46 meses (média de 42,58 meses) e taxa de progressão da doença de 34,21% com 65,79% livre de tratamento. Os fatores de progressão observados neste grupo foram: aumento do PSA em cinco pacientes e piora do grau histológico na rebiópsia em oito pacientes. O quadro 6 do anexo 1 é um resumo das grandes séries em vigilância ativa com seus resultados parciais publicado pelo artigo do Dr. Laurence Klotz (2012). Neste anexo podemos observar que quem escreve sobre vigilância ativa apresentando seus resultados são serviços estrangeiros. Não existe até o momento nenhum trabalho publicado sobre experiência em vigilância ativa do CaP de algum serviço de urologia brasileiro. Os resultados apresentados no quadro 6 do anexo 1 são parecidos com os encontrados no HCA até o momento.

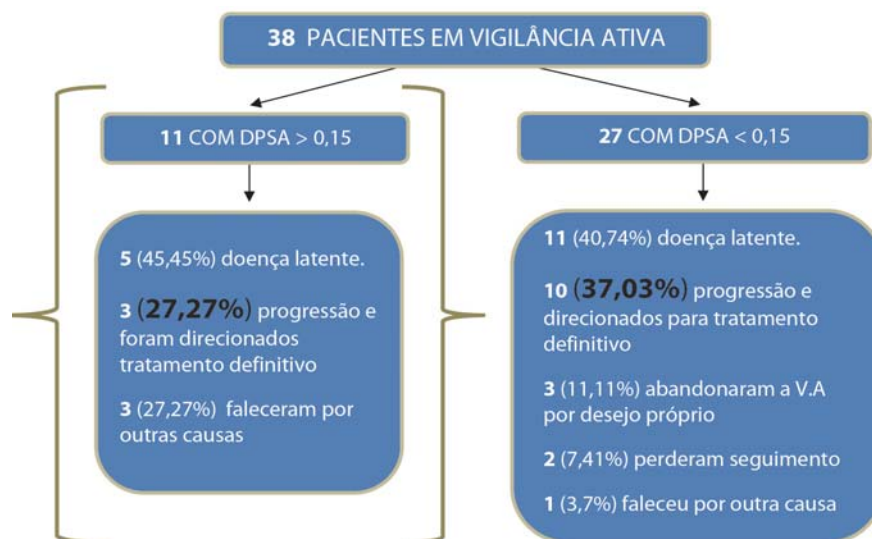
Separamos estes pacientes em dois grupos: os que possuíam DPSPA no início do acompanhamento > 0,15 (desfavorável) e os que possuíam DPSPA no início do acompanhamento < 0,15 (favorável).

- Grupo com DPSPA > 0,15: Total de 11 pacientes, destes 5 (45,45%) permanecem com doença latente em acompanhamento e 3 (27,27%) saíram do acompanhamento por progressão da doença e foram direcionados para tratamento definitivo, 3 (27,27%) vieram a óbito por doença não relacionada ao CaP.

- Grupo com DPSPA < 0,15: Total de 27 pacientes, destes 11 (40,74%) permanecem com doença latente em acompanhamento e 10 (37,03%) saíram do acompanhamento por progressão da doença e foram direcionados para realizar tratamento definitivo, 3 (11,11%) abandonaram o tratamento por desejo próprio e realizaram tratamento definitivo, 2 (7,41%) pacientes perderam seguimento e 1 (3,7%) paciente veio a óbito por doença não relacionada ao CaP.

## ORGANOGRAMA1

Pacientes em Vigilância ativa do CaP no HCA



Fonte: Arquivo pessoal

Como é possível observar, não houve maior progressão da doença no grupo de pacientes com  $DPSA > 0,15$  (3/11- 27,27%), pelo contrário neste grupo a taxa de progressão foi menor quando comparada aos que possuíam  $DPSA < 0,15$  (10/27- 37,03%). Além disso a porcentagem de pacientes que permanecem com doença latente foi semelhante nos dois grupos, 45% (5/11) entre os pacientes com  $DPSA > 0,15$  e 40,74% (11/27) no grupo com  $DPSA < 0,15$ .

Para verificar a probabilidade da associação entre o valor de DPSA e a progressão da doença, foi utilizado o software Graph Pad Prism e realizado o Teste de Fisher que também é chamado de teste da diferença mínima significativa (LSD). Consideramos como doença latente (sem progressão) em

cada grupo a soma dos pacientes que permanecem com doença estável em acompanhamento, somado aqueles que vieram a óbito por doença não relacionada ao CaP e somado aos que abandonaram a vigilância ativa por desejo próprio. Segundo Ferreira (2015), o Teste de Fisher deve ser usado para amostras pequenas e produz menos erro em relação ao teste do qui-quadrado. O nível de significância do valor-P foi fixado em 0,05. Foi encontrado um valor-P igual a 0,708, ou seja  $> 0,05$ . Esse resultado nos informa que não houve associação entre os grupos, ou seja, a progressão do câncer de próstata independe se a DPSA é  $>$  ou  $<$  que 0,15 na população estudada. Ficou claro então que não existiu influência da  $DPSA > 0,15$  com maior progressão da doença neste universo estudado.

## QUADRO 5

Associação entre progressão e DPSA-Teste de Fisher  $p > 0,05$

	DPSA		Total
	$> 0,15$	$< 0,15$	
<b>Doença progrediu</b>	3	10	13
<b>Doença latente</b>	8	15	23
<b>Total</b>	11	25	36

Fonte: Arquivo pessoal

## CONCLUSÃO

A vigilância ativa no câncer de próstata é uma opção que pode ser oferecida aos pacientes portadores de doença de baixo risco de progressão e com isso evitamos tratamentos e sequelas desnecessárias. No Hospital Central da Aeronáutica oferecemos esta opção, conseguimos dar uma melhor qualidade de vida aos nossos pacientes e reduzimos gastos ao sistema de saúde da aeronáutica. As opções de tratamento definitivo (cirurgia ou radioterapia) são agressivas e sempre trazem algum tipo de seqüela orgânica e ou emocional. Observamos que a maioria dos pacientes aderem a vigilância ativa e ficam felizes com a possibilidade de evitar e ou retardar o tratamento. A estrutura de serviço público organizada que existe no Hospital Central da Aeronáutica faz com que o paciente acredite na vigilância ativa e aceite essa opção terapêutica com baixa taxa de abandono (3/38-7,89%).

Após análise dos dados coletados observamos que não existiu influência da DPSA > 0,15 com maior progressão da doença, concluímos que a progressão do câncer de próstata foi independente da DPSA ser > ou < que 0,15, portanto neste estudo, a DPSA não se mostrou um critério satisfatório para selecionar os portadores de doença de baixo risco para vigilância ativa no câncer de próstata.

Existe a necessidade de um maior tempo de vigilância ativa para que ela seja aperfeiçoada e se torne mais eficiente. O desafio da Vigilância Ativa no CaP é de aprimorar os critérios para identificar com mais precisão quais são os pacientes que possuem doença de comportamento latente com baixa probabilidade de progressão.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 CONGRESSO INTERNACIONAL DE URO-ONCOLOGIA, IV, 2013, São Paulo. Anais eletrônicos. Disponível em: CD-ROM <www.congressourooncologia.com.br>
- 2 EASTHAM, James A; SCARDINO, Peter T. Expectante Management of Prostate Cancer. Campbell- Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, 2012.
- 3 FERREIRA, Cesário José. Weblogs, webrings e comunidades virtuais. Teste de Hipóteses- capítulo 07. Disponível em: <http://cesariof.xpg.uol.com.br/estat/estat\_7\_4.htm. >. Acesso em: 03 maio. 2015.
- 4 GIL, A.C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2007.
- 5 GIMBA, Etel Rodrigues Pereira, Além da Era do PSA: Novos Biomarcadores para Câncer de Próstata, Urologia Essencial, São Paulo, 2013. Disponível em: < www.urologiaessencial.org.br>
- 6 KLOTZ, Laurence. Active Surveillance for low-risk prostate cancer, F1000 Medicine Reports, 2012. Disponível em: <http://f1000.com/reports/m/4/16>
- 7 NETTO, Nelson Rodrigues et al.; Free to total PSA ratio in the diagnosis of prostate cancer, Brazil Journal of Urology, 26: 171-175, 2000.
- 8 SOUTO CAV, et al. Câncer de Próstata: Marcadores Tumorais, Projeto Diretrizes- Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de medicina, 2006.
- 9 SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. I Consenso Brasileiro- Câncer de Próstata, 1998, p.16.
- 10 SROUGI, Miguel; ANTUNES, Alberto Azobel; DALL'OGGIO, Marcos. Hiperplasia Prostática Benigna. Ed Atheneu, São Paulo, 2010.
- 11 TANAGHO Emil A. Smith Urologia Geral, 17ª Edição, AMGH EDITORA 2010.
- 12 TOSOIAN, Jeffrey J. et al. Active Surveillance Program for Prostate Cancer: A Update of the Johns Hopkins Experience, Journal of Clinical Oncology, volume 29, number 16, June 2011. Disponível em: < jco.ascopubs.org on April 21, 2015>