

As formas moleculares do antígeno prostático específico (PSA) e sua contribuição para o diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata.

Stefany Geovana Alvino Lima¹

(stefanygeovanaal@gmail.com)

Vitoria Kevely da Silva Santos¹

Gabriel Motta¹

Resumo: O antígeno prostático específico (PSA) é uma glicoproteína produzida por células do tecido prostático, com função de liquefação do sêmen auxiliando desta forma a fecundação, em quantidades elevadas este antígeno pode ser a demonstração de que algo na próstata esta alterado, dentre estas alterações estão; hipertrofia benigna da próstata, prostatite e o câncer de próstata. O artigo objetiva descrever as formas moleculares e características bioquímicas do PSA, demonstrando suas definições mais importantes, valores de referência e sua contribuição no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata, afim de salientar pontos importantes para o uso clinico do mesmo. O trabalho trata-se de uma revisão de literatura, realizada a partir de pesquisas em artigos científicos, foram utilizados artigos da língua portuguesa e inglesa, publicados no período de 2005 a 2021, a coleta de dados foi realizada nas plataformas Scielo, Pubmed e Google acadêmico, utilizando as seguintes palavras chaves; marcadores tumorais, PSA e câncer de próstata. O uso do PSA foi inserido na prática clinica ainda na década de 80, todavia a literatura nos mostra que o antígeno próstata-especifico não é um marcador doença específico e sim órgão específico, porém a importância do PSA no auxilio ao diagnostico e estadiamento se torna indispensável, e junto com outros exames de triagem pode aumentar o percentual de especificidade de um diagnóstico.

Palavras-chave: Antígeno prostático específico; biomarcador tumoral; neoplasia de próstata; estadiamento de neoplasias; diagnóstico de neoplasias.

1 INTRODUÇÃO

Nos estudos e praticas clinicas do câncer temos substâncias de caráter bioquímico presentes em diversos fluidos biológicos, nas quais são denominados marcadores tumorais,

tendo a capacidade de indicar a presença, crescimento, evolução ou respostas terapêutica de células neoplásicas, fazendo parte então de todas as etapas de rastreo e estadiamento da patologia. (ARAUJO, 2014)

O primeiro achado a respeito dos marcadores tumorais foi publicado em 1848, por Henri Bence-Jones, descrevendo com fundamentação científica, deu ênfase à presença de proteínas que eram anormais na urina de indivíduos com mieloma múltiplo, que em testes, ao serem aquecidas floculava primeiro, e depois se precipitava intensamente no fundo do tubo de ensaio. Em decorrência a este estudo, surgiu a designação proteinúria de Bence-Jones, pelo achado de proteínas como a gama globulinas anormais de cadeias leves (DE CASTRO, 2015).

A descoberta destas macromoléculas e a crescente de estudos ao longo dos anos envolvendo a dosagem das mesmas construiu com o tempo um aliado muito forte a medicina preventiva e terapias associadas ao tratamento do câncer, abrindo caminhos para os diagnósticos precoces, estadiamento e teste de eficácias terapêuticas. Os marcadores tumorais podem ser proteínas, hormônios, fragmentos de proteínas, enzimas e antígenos de superfície celular. Estes elementos podem ser encontrados no sangue, urina, fezes, tumores, fluidos corporais e outros tecidos (DE ALMEIDA, 2007).

As buscar pelos marcadores são realizadas a partir da coleta de material biológico do individuo em questão, como forma de prevenção ou de auxílio ao diagnostico medico, e nesse material são realizados técnicas de imuno-histoquímica para qualificação e quantificação dos níveis de determinado marcador (CARAPEBA,2009). O marcador ideal a ser utilizado em uma pesquisa de câncer, deve ser sensível ao ponto de apresentar elevação em quase a totalidade das pessoas que possuem a presença de células neoplásicas, e por conseguinte esteja constantemente normal nas pessoas que não apresentam as mesmas, tendo assim alta especificidade e sensibilidade, outros atributos à um marcador ideal são; dosagem fácil, baixo custo, utilidade no diagnostico e monitorização do tratamento (DE ALMEIDA, 2007).

Este artigo se trata de uma revisão bibliográfica a cerca do marcador tumoral próstata-especifico (PSA), no qual, primeiramente foi encontrado no liquido seminal e posteriormente na próstata, e esta sendo utilizado nas práticas clinicas na área oncologia desde 1986. (TONIAZZO,2005) Sendo um dos marcadores tumorais mais utilizados na atualidade, em razão da acessibilidade, a possibilidade de diagnóstico e a acompanhamento do câncer. O artigo objetiva mostrar detalhadamente suas características moleculares e a correlação destas com a efetividade no diagnóstico e estadiamento da patologia.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura, realizada a partir de pesquisas em artigos científicos, onde os estudos relacionados a um determinado assunto são postos em ordem e sumarizados, assim permitindo obter conclusões gerais como consequência à junção de vários estudos primários. A estruturação do trabalho foi realizada por etapas, com primeiramente a decisão da área a ser estudada e abordada no texto, secundamente a análise profunda dessa área e a escolha da vertente dentro dela, e após a realização das delimitações do tema abordado. Foram utilizados artigos da língua portuguesa e inglesa, publicados em revistas nacionais e internacionais no período de tempo de 2005 a 2021. A coleta de dados foi realizada em artigos presentes nas plataformas Scielo, PubMed e Google acadêmico, utilizando as seguintes palavras chaves; marcadores tumorais, PSA e câncer de próstata.

OBJETIVO

O objetivo do trabalho em questão é mostrar características biomoleculares do antígeno prostático específico, demonstrando estratégias adotadas para aumentar sua especificidade, sendo elas a velocidade, densidade e o ajuste a idade. E sua contribuição no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características moleculares do PSA

O antígeno prostático específico é uma glicoproteína de cadeia simples, do tipo das calicreínas (hk3 especificamente), considerado uma serino-protease por ter um mecanismo de clivagem proteolítica, e tem sua composição 93% formada por peptídeos e apenas 7% por carboidratos (ABGELI,2008). Molecularmente falando o PSA é um gene fabricado no cromossomo 19 e tem massa de 30 kDA (Kilodaltons) determinada pela técnica de imunoeletroforese, composto por 237 aminoácidos e múltiplas pontes dissulfeto na sua forma de origem (ANDRADE, 2012)

Em caso de normalidade o antígeno prostático é produzido por uma pró-enzima nomeada pro-PSA, que está presente em células secretoras da glândula prostática, e é secretado no líquido seminal em grandes quantidades tendo função de liquefação permitindo a movimentação dos espermatozoides (ANDRADE, 2012). Porém em casos excepcionais o mesmo pode ser detectado por meio de ensaios de imunohistoquímica no endométrio, em glândulas uretrais e sudoríparas, tumores de mama, adenocarcinoma de pulmão entre outros,

contudo as quantidades produzidas por cada um destes tecidos não interferem na concentração plasmática do PSA, desta forma o PSA é um marcador órgão específico e não doença específica. (DOS REIS,2010)

As variadas isoformas do PSA tem origem a partir da sua biossíntese e processamento, onde é sintetizado primeiramente como pré-pró-PSA, e em sequência é clivado e a forma de pro-PSA é secretada. (ANDRADE, 2012)

Após a secreção do pro-PSA pelas glândulas prostáticas, o mesmo é direcionado ao lúmen onde será removido dele um pró-peptídeo dando origem a um PSA ativo, no qual é a molécula encontrada na corrente sanguínea, podendo ser de forma livre quando não esta ativado pela proteólise sendo chamado de PSA livre, ou conjugado quando ativado, ligando-se á inibidores de protease como o ACT (α -1-antiquimotripsina, sendo a forma de PSA sérico mais encontrada. (ANGELI, 2008)

O PSA se apresenta de três formas no plasma sanguíneo; a forma PSA livre, que sua porcentagem é mais preditiva em diagnostico do CaP em relação ao PSA total. PSA conjugado a α -1-antiquimotripsina, é a forma de maior quantidade de PSA encontrado em pacientes com câncer de próstata, podemos estimar a sua concentração subtraindo PSA livre do PSA total, sua estabilidade quando conservado é maior que a do PSA livre. E o PSA conjugado a α -2-macroglobulina que cerca de 40% do PSA é ligado a ela e não é detectado pelo método de teste. Os 60% restantes estão ligados à α -1-antiquimotripsina ou forma livre. (ANDRADE,2012)

Ao utilizarmos o PSA nas pesquisas clinicas relacionadas ao CaP (câncer de próstata), temos dois parâmetros que objetivam a melhora na sensibilidade e especificidade na dosagem sérica do mesmo, utilizando suas isoformas, o nível sérico, o ajuste pela idade, cinética de elevação e por fim volume prostático. São estes parâmetros a velocidade e a densidade do PSA. (DOS REIS,2010)

A velocidade se caracteriza pela variação valores na dosagem sérica do PSA entre um determinado intervalo de tempo, obrigatoriamente tendo sempre que ser realizada no mesmo laboratório. Homens que não possuem CaP têm a sua velocidade do PSA $<0,10$ ng/ml/ano. Já e homens com a presença ou susceptibilidade de CaP essa velocidade tem valor de variação a cima de $0,75$ ng/ml/ano. A verificação da velocidade do PSA é útil na parte de monitoramento de homens que já realizaram a biopsia e pacientes iniciais, tendo um ponto travado de 4 ng/ml/ano. (DOS REIS,2010)

Já a densidade é dada pelo calculo da relação do valor numérico da dosagem sérica do PSA total e o valor em números do volume prostático dimensionado pelo ultrassom transretal.

Os parâmetros de valores de corte empregados à densidade são de 4,0 a 10,0 ng/ml, sendo que pacientes que possuem a densidade do PSA maior que 0,15 tem maiores chance de desenvolver CaP. Contudo este método não se mostra amplo e tem utilidade limitada, em questão de variações de formatos do tecido da próstata e a ultrassom depender de um resultado fidedigno do operador. Este conceito faz referencia a zona de transcrição prostática, tendo como base que a maior produção do PSA tem relação com o aumento da zona de transcrição em pacientes com hiperplasia benigna (ANGELI, 2008).

Tabela 1; definições importantes PSA

Definições do PSA	
PSA total	O doseamento de PSA com maior utilidade. Foi reconhecido pela FDA no ano de 1994, delimitando uma margem de 4.0 ng/ml de limite superior em normalidades. Proporcionando uma avaliação de risco para CaP, com utilidade na monitorização da recorrência.
PSA livre	É encontrada em maior proporções nas formas benignas.
PSA conjugado	Está é a fração do PSA que está ligada a diferentes moléculas. E está em maior proporção na malignidade.
Velocidade do PSA	Medição longitudinal das alterações dos valores do PSA durante um intervalo de tempo específico. Tem sido usado para prever a presença e agressividade do CaP previamente à terapia definitiva.
Densidade do PSA	Aferição da quantidade de tempo necessária para que o valor de PSA duplique. Dependente da medição inicial. É útil, principalmente, na identificação de recidiva depois de terapia, pelo que é indicativo de doença metastática e mortalidade específica do cancro.

Fonte; ANDRADE, 20012

Valores de referência do PSA

A pesquisa laboratorial do antígeno prostático específico (PSA) no soro de pacientes do sexo masculino, hoje é utilizada para a detecção de recorrência e metástase tumoral, a fim de prever o processo de malignidade bem como monitorar a eficácia de terapias empregadas ao tratamento das neoplasias. (MUCARBEL, 2020)

A dosagem do PSA livre é indicada para se ter o diagnóstico diferencial entre o câncer de próstata e a hiperplasia prostática benigna, sendo o PSA total de 2 a 10 ng/ml, na observação do paciente com o resultado de biopsia negativa, porem com alterações

morfológicas (MUCARBEL, 2020). A determinação deste é ideal ao manejo do Cap, sua dosagem é essencial ao monitoramento de todos os estagio da patologia, sendo uma abordagem registrada como uma das novas recomendações da Academia Nacional de Bioquímica Clínica dos EUA (United States of America) (DE SOUZA OLIVEIRA, 2020).

O PSA total é obtido pela soma do PSA livre com o PSA conjugado em um complexo estável com a α -1-antiquimotripsina, sendo que a porção livre deste antígeno representa uma variável de 5% a 40% do PSA total, estes antígenos são determinados com o uso do sistema de teste com ausência de reatividade cruzada. (MUCARBEL, 2020)

Tabela 2; dosagem de PSA ajustado a idade.

PSA AJUSTADO A IDADE	
40 a 49 anos	2,5 ng/ml
50 a 59 anos	3,5 ng/ml
60 a 69 anos	4,5 ng/ml
70 a 79 anos	6,5 ng/ml

Fonte; BARATA,2006.

A determinação do PSA por idade é um das formas de aumentar a especificidade do mesmo como um marcador prostático, objetivando desta forma a detecção de um possível CaP na massa jovem da sociedade, devido os valores de referencia empregados, e da mesma forma estabelecer um padrão que aumente a especificidade para a detecção parte mais idosa (BARATA,2006)

Existem situações que podem interferir no nível de PSA sérico e que não estão ligadas ao CaP, como por exemplo as afecções prostáticas, como as prostatites e hiperplasias prostáticas benignas, hábitos de vida como andar a cavalo, moto e bicicleta por um longo prazo de horas próximo a dosagem sanguínea, e ejaculações ou massagens prostáticas 48 horas antes da dosagem.

A contribuição do PSA no diagnostico e estadiamento do câncer de próstata

O diagnóstico do câncer de próstata é construído a partir de uma serie de exames laboratoriais (PSA), clínicos (toque retal) e de imagem (ultrassom transretal). (CALISTA, 2020) A combinação de exames mais utilizada é a dosagem do PSA e o exame de toque retal (TR), sendo que o TR isoladamente consegue 60% de eficácia, e agregado ao PSA aumenta em 26% a eficácia do diagnóstico do Cap. A sociedade brasileira de urologia (SBU)

recomenda que homens acima dos 50 anos de idade façam a triagem de exame digital da próstata e dosagem sérica do PSA. (ANGELI, 2008)

A relação do antígeno prostático com o câncer de próstata vem sendo estudada a muitos anos pela comunidade científica, com os conhecimentos que temos hoje, sabemos que o mesmo já foi evidenciado cientificamente não sendo um marcador doença específico, e sim órgão específico, porem sua dosagem pode dizer muito sobre possíveis neoplasias, um vez que pacientes com câncer de próstata, possuem níveis elevados de PSA sérico, e podem ser detectados mesmo nos estágios iniciais da doença, colaborando assim para a descoberta de neoplasias em homens sem manifestações clínicas da doença . (MUCARBEL, 2020)

O PSA pode dar pistas ou apontar possibilidades de neoplasia, porem o exame que fecha o diagnostico de CaP é o histopatológico, de tecido obtido pela técnica de biopsia, requerida quando anormalidades são encontradas no toque retal, ultrassom transretal e na dosagem do antígeno prostático (CALISTA, 2020).

Tabela 3; risco de câncer associado a dosagem do PSA

Risco de câncer associado a dosagem de PSA	
Nível PSA (ng/ml)	Risco de CaP
0 a 0,5	6,6%
0,6 a 1	10,1%
1,1 a 2	17%
2,1 a 3	23,9%
3,1 a 4	26,9%

Fonte; DOS REIS,2010

O processo de determinação da localização e extensão do câncer em um organismo é nomeado estadiamento, desta forma o profissional medico consegue identificar os estágios em que as neoplasias se encontram, e assim planejar um tratamento delimitado e dar prognostico ao paciente em questão.(DOS REIS,2010)

Na pratica clinica para determinar as características do estadiamento, o PSA não pode ser utilizado de forma isolada, deve sempre estar acompanhado de exames de imagem como a cintilografia óssea, e o toque retal (TR). O uso do PSA nesta pesquisa se mostra importante

por trazer informações que somam não só a determinação da localização e extensão como também a decisão da terapia a ser utilizada. (DAMIÃO, 2015)

Quando os níveis de PSA estão abaixo de 4,0 ng/mL, aproximadamente 80% dos tumores de próstata estão confinados às glândulas, já quando o PSA é de 4,0 a 10,0 ng/mL, 66% dos pacientes apresentam tumor localizado, mas quando a dosagem esta acima de 10,0 ng/mL, a probabilidade de ser um tumor sem vazamento extraprostático é de cerca de 35%. (DOS REIS, 2010)

Em relação a metástase nos linfonodos, segundo dados podem ocorrer em aproximadamente 20% dos pacientes com PSA maior que 20 ng/mL e 75% dos pacientes com PSA maior que 50 ng/mL, tornando-se porcentagens consideráveis as análises medicas.(DOS REIS,2010)

Em um estudo realizado por Schröder et al. (2012) objetivando o diagnóstico de metástase, foram realizadas cintilografia, e em situações duvidosas prosseguiram com tomografias computadorizadas e ressonância magnética para a conclusão ou exclusão da metástase. Neste estudo os pacientes com valores de PSA maior que 100 ng/ml todos foram considerados com metástase mesmo os resultados dos exames de imagens sendo negativo. (SCHRÖDER, 2012) Quanto maior o nível de PSA, maior a probabilidade de doença localmente instalada e avançada ou disseminada. Esta situação tem um impacto significativo nas decisões de tratamento e prognóstico da doença.(DOS REIS, 2010).

Em casos de prostatectomias radicais, o tecido prostático é inteiramente removido, e ao levarmos em conta que a meia-vida do PSA é de 2 a 6 dias, assim é esperado que dentro de duas semanas a 4 semanas a dosagem de PSA do indivíduo em questão esteja abaixo de 0,1ng/ml, e pode ser considerado indetectável. Os níveis indetectáveis clinicamente não significam que o paciente esteja curado, pois os estudos aponta que cerca de 40% dos casos de prostatectomias radicais, progridem durante o seguimento, a recidiva pode ser monitorada por meio da métodos bioquímicos avaliando a dosagem de PSA. (LIMA et al,2017)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar que o PSA ainda não seja o suficiente para fechar diagnóstico do câncer de próstata, tendo sempre que estar acompanhado de outros tipos de triagem como o exame de toque retal para ser indicativo de biopsia, nota-se a partir das informações expostas no texto que o PSA já tem papel importante na pratica clinica do câncer de próstata, comprovado cientificamente através de varias pesquisas de campo no que se refere a diagnóstico e estadiamento do CaP. Esse estudo tem finalidade o incentivo ao desenvolvimento de novos

marcadores para o câncer de próstata, para que dessa forma haja melhor especificidade e eficácia no uso destes, podendo ter seu ponto de partida as varias isoformas que o PSA apresenta, em busca de antígenos que cada vez mais aumentem a especificidade de marcadores tumorais para o câncer de próstata, desta forma o exame de PSA alcançaria a resolução da problemática do preconceito masculino sobre a busca da prevenção. Além de avanços científicos para a área também se faz necessário a conscientização e aceitação masculina, quanto a busca de atendimento clinico de forma preventiva, tendo o profissional de saúde papel importante quanto a campanhas com intuito de assistência e prevenção do câncer de próstata.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Joana Verdelho. PSA: utilidade e limitações no doente com carcinoma da próstata. 2012.

ANGELI, Melissa Helena. Detecção de auto-anticorpos anti-PSA em pacientes com e sem neoplasia da próstata. 2008.

ARAÚJO, Jéssica Hanne Gonzaga de. Principais marcadores tumorais utilizados na prática clínica: uma revisão bibliográfica. 2014.

BARATA, H. S.; SOUTO, J. C. S.; BERGER, M. Câncer de Próstata: Marcadores Tumorais.

CALISTA, Edinete Freire; SILVA, Karen Mota; DA ROCHA FILHO, Disraeli Reis. Avaliação da eficácia do teste psa no diagnóstico do cancer de próstata. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 16688-16701, 2020.

CARAPEBA, Murilo de Oliveira Lima; HASHIMOTO, Lincoln Motta; NAI, Gisele Alborghetti. Importância da imuno-histoquímica nos casos de proliferação atípica de pequenos ácinos da próstata. In: *Colloquium Vitae*. ISSN: 1984-6436. 2009. p. 130-136.

DAMIÃO, Ronaldo et al. Câncer de próstata. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)*, v. 14, 2015.

DE ALMEIDA, José Ricardo Chamhum et al. Marcadores tumorais: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2007.

DE CASTRO, Tiago Baesso Monteiro. MESTRADO EM SAÚDE.

DE SOUZA OLIVEIRA, Erivan et al. Panorama clínico de pacientes submetidos à dosagem de antígeno prostático específico (PSA). *Research, Society and Development*, v. 9, n. 9, p. e423997183-e423997183, 2020.

DOS REIS, Rodolfo Borges; CASSINI, Marcelo Ferreira. Antígeno Prostático Específico (PSA).

LIMA, Laís Rocha; DA SILVA, Ivisson Lucas Campos; ALVES, Dayane Costa. Investigação e prevalência dos fatores de risco para elevação e desenvolvimento de câncer de próstata e elevação do PSA: uma revisão de literatura. *REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE-RICS*, v. 4, n. 1, 2017.

MUCARBEL, Igor Murilo Gomes; RAMOS, Tyelle Joyce Leite; DUQUE, Marcos André Araújo. A importância do exame psa-antígeno prostático específico-para a prevenção do câncer de próstata. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 12, p. 94184-94195, 2020.

SCHRÖDER, Fritz H. et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European urology*, v. 62, n. 5, p. 745-752, 2012.

TONIAZZO, Gustavo Piazza. Correlação entre níveis séricos de PSA e estimativa de volume tumoral em fragmentos de biópsia de próstata em pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata. 2005.