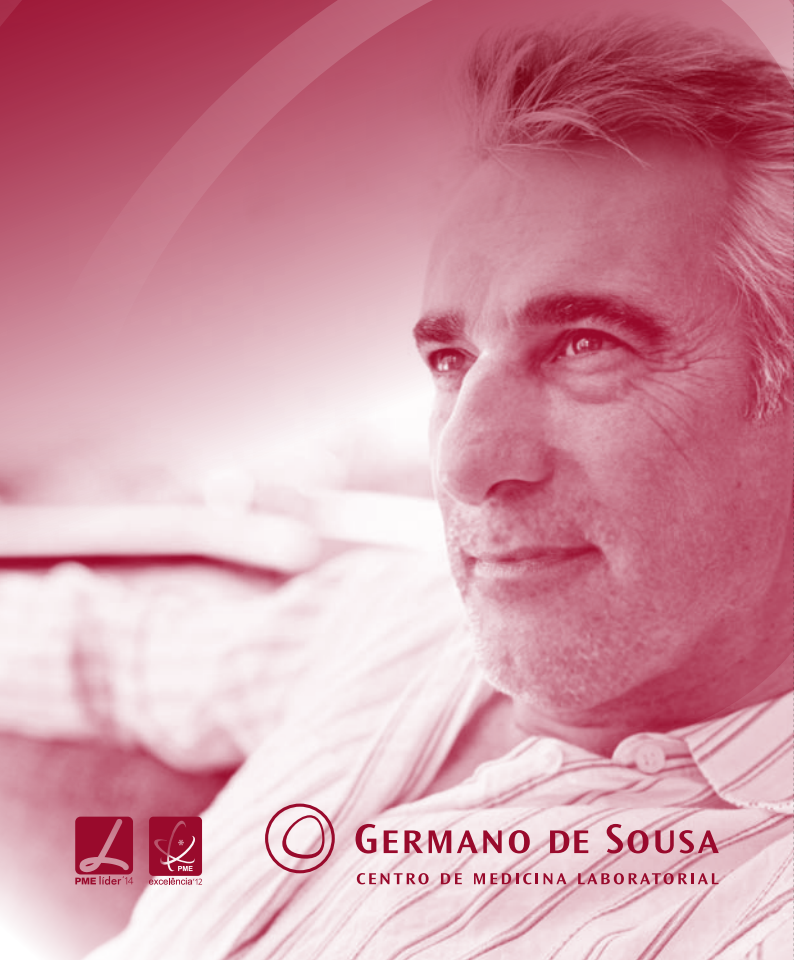


PCA3

Gene 3 do cancro da próstata

*O primeiro teste molecular
que contribui para o diagnóstico
do cancro da próstata*



GERMANO DE SOUSA
CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL

INTRODUÇÃO

Sendo o cancro da próstata uma das principais causas de morte nos homens, o diagnóstico precoce nos estádios iniciais e a avaliação da sua agressividade permitem decisões terapêuticas atempadas condicionantes de uma melhor sobrevivência.

Considerando a inexistência de sintomas no estágio inicial da neoplasia e que as actuais ferramentas diagnósticas não invasivas (PSA e toque rectal), apresentam uma série de insuficiências e dúvidas a que a biópsia prostática quando negativa muitas vezes não responde, era fundamental procurar outros testes que permitissem melhorar a exactidão diagnóstica.

A determinação do gene 3 do cancro da próstata (PCA3) é a resposta a essa procura pois, mediante uma técnica de biologia molecular, executada numa amostra de urina, é possível utilizar esta nova ferramenta na ajuda a melhorar o diagnóstico do cancro da próstata.

Em virtude da importância que o teste do PCA3 se reveste, este ensaio foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA).

As entidades Multicare e SAMS Quadros, já compartilham este teste.

PROBLEMAS NO DIAGNÓSTICO DO CANCRO DA PRÓSTATA

TOQUE RECTAL

Tem um valor de preditivo positivo (VPP) muito baixo, na ordem dos 10-19 % para a população de risco. A sua reprodutibilidade é baixa e a variabilidade entre diferentes examinadores é alta.

PSA

O PSA não é específico do cancro da próstata. Para além deste, outras patologias não malignas tais como a Hipertrofia benigna da próstata (HBP) ou a prostatite têm níveis elevados de PSA e valores normais deste antigénio não excluem neoplasia. Assim para o cancro da próstata, o VPP de um PSA com um valor entre 5 e 10 ng/mL é baixo, atingindo cerca de 20-30%.

BIÓPSIA DA PRÓSTATA

Actualmente, a biópsia é o *golden standard* do diagnóstico do cancro da próstata. 75% dos homens com valores de PSA entre 2,5-10 ng/ml e/ou toque rectal suspeito, têm um resultado negativo na primeira biópsia. Destes, cerca de 10-35% apresentam uma segunda biópsia positiva e em cerca de 80%, a segunda biópsia mantém-se negativa. Por outro lado uma biópsia negativa pode conduzir a um falso sentimento de segurança, mas só 1% de todo o tecido prostático é examinado no estudo histológico. Os falsos negativos podem atingir cerca de 10-25%, pelo que podem vir a ser executadas biópsias seriadas, com as consequentes possíveis complicações:

- Hematúria
- Hematospermia
- Hemorragia rectal

Acresce ainda que nos doentes que fazem anticoagulantes, a interrupção destes para diminuir o risco de hemorragia, pode conduzir a um risco maior de carácter cardiovascular.

Tendo em conta todos estes factores, parece óbvia a necessidade de um novo teste que tenha um VPP maior e consequentemente, sirva para identificar melhor os doentes em que se justifique uma biópsia reduzindo deste modo o número de biópsias iniciais e o número de biópsias repetidas realizadas.

PCA3

O GENE 3 DO CANCRO DA PRÓSTATA

O Gene 3 do cancro da próstata é o primeiro marcador molecular que pode contribuir para minimizar os problemas anteriormente referidos e melhorar o diagnóstico do cancro da próstata.

Ao contrário do PSA, o gene do PCA3 é específico do cancro da próstata, só sendo expresso no tumor prostático. Ao contrário do PSA, o gene do PCA3 é expresso em mais de 95% dos tecidos prostáticos carcinomatosos, quando comparado com o tecido prostático tumoral benigno e com o tecido prostático normal do mesmo doente.

O PCA3 não é afectado pelo tamanho da próstata, mas apenas pelo tamanho da massa neoplásica prostática e pela agressividade tumoral.

O seu valor preditivo positivo (VPP de 75%) é pelo menos o dobro do VPP do PSA (VPP de 38%).

O seu valor preditivo negativo é de 90%.

Este novo ensaio detecta a presença de mRNA do gene PCA3 e mRNA de PSA a partir de uma amostra de urina, utilizando um método de amplificação mediada por transcrição (TMA). Este ensaio apresenta uma excelente exactidão.

Recolha da amostra

Este ensaio detecta a presença de RNAmPCA3 na primeira urina (cerca de 20 a 30 ml), recolhida logo após o toque rectal, para tubo especial de transporte. O toque rectal é necessário para que se libertem células prostáticas para a urina. As amostras são estáveis a 2 a 8°C durante 14 dias.



Indicações para determinação PCA3

- Para os doentes que sejam considerados de Alto Risco para cancro da próstata (história familiar, exame físico, valor de PSA/PSA livre).
- Antes da primeira biópsia ou quando se vai ser sujeito a uma nova biópsia. Um resultado de PCA3 pode ser clinicamente significativo.
- Para doentes que tenham feito uma ou mais biópsias inconclusivas.

Deve ser utilizado como ferramenta de rastreio?

Estudos comparativos com o PSA sérico ainda estão em curso. Como tal não é possível afirmar que o PCA3 possa ser usado como exame de primeira linha, mas a coexistência de um valor elevado de PSA e um PCA3 positivo devem ser considerados como clinicamente significativos.

O PCA3 :

- É altamente específico do cancro prostático
- Possibilita um diagnóstico não invasivo
- Reduz o número de biópsias
- Melhora os procedimentos que levam ao diagnóstico do cancro da próstata

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Quantificam-se os mRNA do gene do PCA3 e do PSA, calculando-se um ratio de PCA3 baseado no cálculo:

$$1000 \times [\text{mRNAPCA3}] / [\text{mRNAPSA}]$$



A medida do mRNAPSA serve para normalizar o sinal do PCA3 e para confirmar que a produção do RNA prostático específico é suficiente para gerar um resultado válido.

Resultados aumentados do ratio de PCA3 correlacionam-se com uma elevada probabilidade de encontrar uma biópsia prostática positiva.

Quanto mais alto o ratio de PCA3, maior a percentagem de homens com uma biópsia positiva. A partir de um ratio de PCA3 de 35, obtêm-se uma especificidade de 74%. Deste modo, o teste do PCA3 considera-se positivo se o ratio de PCA3 for superior a 35.

A partir do ratio de 35 existe uma maior probabilidade de ter um **cancro de próstata**, e como tal indica a necessidade de fazer uma biópsia da próstata. Com um ratio < 35 existe uma baixa probabilidade de ter um cancro da próstata, mesmo com um valor de PSA superior a 4 ng/ml. Um ratio desta natureza permite um intervalo maior entre biópsias. O uso de PCA3 na rotina, em homens com valores de PSA elevados e com biópsias negativas, vai aumentar a capacidade de diagnóstico precoce de neoplasia, nestes homens, caso o resultado seja acima de 35, como também reduzir o número de biópsias desnecessárias, caso o resultado seja abaixo de 35.

O uso do PCA3 combinado com o testes de PSA vai fazer aumentar a exactidão com se escolhe o timing das biópsias e como tal vai aumentar a capacidade diagnóstica das biópsias para detectarem cancros.

Um algoritmo que incorpore o PCA3 identifica melhor os homens em risco, que ao terem cancro prostático, beneficiaram de biópsia prostática. O PCA3 aumenta o VPP da biópsia inicial. A utilidade clínica é independente da idade e do valor de PSA total.

Interpretação dos resultados

Um ratio ≥ 35 relaciona-se com uma elevada probabilidade de biópsia positiva. Um ratio < 35 relaciona-se com uma baixa probabilidade de biópsia positiva.

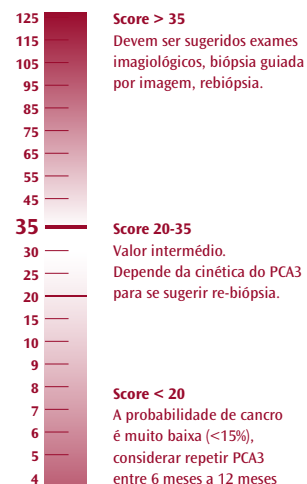
SCORE DO PCA3

PCA3 aumenta - aumenta também a probabilidade de obtenção de biópsia positiva.

PCA3 diminui - a probabilidade de obtenção de uma biópsia positiva diminui.

A maior utilidade diagnóstica para valor de cut-off de 35.

- Altamente específico para o diagnóstico do CaP
- Não invasivo
- Melhora o diagnóstico de CaP
- Ajudara reduzir o número de biópsias desnecessárias.



Deve ser enfatizado de que um score de PCA3 abaixo de 35 indica uma baixa probabilidade de biópsia positiva para cancro, mas, tal como na maioria dos testes diagnósticos, não o exclui completamente.



GERMANO DE SOUSA

CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL

LISBOA

PORTO

BRAGA

ÉVORA

UISEU

VILA REAL

MIRANDELA

VIANA DO CASTELO

CASCAIS

TORRES VEDRAS

OLIVEIRA DE AZEMÉIS

SETÚBAL

CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL

GERMANO DE SOUSA

Pólo Tecnológico de Lisboa

Rua Cupertino de Miranda, 9 - lote 8

1600-513 Lisboa

Tel. 213 561 066 · Fax 217 161 676

www.germanodesousa.com



PME líder^{'14}



PME
excelência^{'12}



CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL
GERMANO DE SOUSA, SA

DIRECTOR: DR. GERMANO DE SOUSA
N.º DE LICENÇA 0117 L/2009

CONCEPÇÃO DE CONTEÚDOS: PROF. GERMANO DE SOUSA (MÉDICO PATOLOGISTA CLÍNICO)

