

MARCADORES TUMORAIS NO DIAGNÓSTICO PARA ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

TUMOR MARKERS IN THE DIAGNOSIS FOR PROSTATE ADENOCARCINOMA

Israel Luiz Figueiredo VICENTE¹; Anderson MARTELLI²; Daniella Silva OGGIAM³

1. Graduando em Biomedicina, Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal – UniPinhal.

2. Mestre Ciências Biomédicas FHO, Araras SP; Biólogo Secretaria Meio Ambiente, Itapira-SP; Docente Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal – UniPinhal.

3. Doutora em Saúde Coletiva – UNIFESP; Docente do Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal – UniPinhal.

RESUMO

Os marcadores tumorais são um dos testes de diagnóstico *in vitro* que conceberam muitas expectativas na sua descoberta, sendo usado para definir um tipo particular de tumor, diagnosticar, estabelecer o grau de extensão, propor um prognóstico e realizar monitoramento de alguns tipos de tumores. Entretanto, a experiência e a pesquisa mostraram ao longo do tempo a necessidade de rever a utilidade dos marcadores, substituindo-os favorecendo segurança ao paciente. Assim, este artigo objetivou identificar os principais marcadores tumorais e suas técnicas importantes para o diagnóstico do adenocarcinoma de próstata. Foi realizado uma revisão integrativa utilizando as bases de dados indexadas Scielo e Pubmed entre 2011 e 2021 utilizando os seguintes descritores: PSA, Biomarcadores Tumorais, Neoplasia da Próstata, Adenocarcinomas, Estadiamento de neoplasias. Vários dos marcadores caracterizados são usados com sucesso para diagnóstico e monitoramento, e alguns também para fins de prognóstico. Uma abordagem racional para o uso desses testes, uma interpretação equilibrada dos resultados proporciona um aumento em seu significado clínico.

Palavras-chave: PSA; Biomarcadores Tumorais; Câncer de Próstata; Adenocarcinomas; Estadiamento de neoplasias.

ABSTRACT

Tumor markers are one of the *in vitro* diagnostic tests that created many expectations in their discovery, being used to define a particular type of tumor, diagnose, establish the degree of extension, propose a prognosis and perform monitoring of some types of tumors. However, experience and research have shown over time the need to review the usefulness of markers, replacing them favoring patient safety. Thus, this article aimed to identify the main tumor markers and their important techniques for the diagnosis of prostate adenocarcinoma. An integrative review was performed using Scielo and Pubmed indexed databases between 2011 and 2021 using the following descriptors: PSA, Tumor Biomarkers, Prostate Neoplasia, Adenocarcinomas, Neoplasm Staging. Several of the characterized markers are used successfully for diagnosis and monitoring, and some also for prognostic purposes. A rational approach to the use of these tests, a balanced interpretation of the results provides an increase in their clinical significance.

Keywords: PSA; Tumor Biomarkers; Prostate Cancer; Adenocarcinomas; Staging of neoplasms.

Recebimento dos originais: 20/08/2023.

Aceitação para publicação: 25/09/2023.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é caracterizado pelo crescimento exagerado e multiplicação descontrolada de determinados tecidos da próstata, o epitélio da próstata humana consiste em três maiores componentes celulares: as células basais, luminais e neuroendócrinas. A glândula com função secretora presente exclusivamente em homens, está localizada abaixo da bexiga e envolve a uretra (TERREROS et al, 2020).

Em casos de adenocarcinoma de próstata os androgênios apresentam os primeiros sinais para a síntese de DNA e a divisão celular normal das células prostáticas. Os mesmos provocam a liberação de fatores de crescimento que por sua vez, atuam sobre os proto-oncogenes, ocorrendo o crescimento e a diferenciação das células epiteliais. A carcinogênese se manifesta quando o controle do crescimento celular se perde, como no caso da ativação de proto-oncogenes, que se desenvolvem por mutações normais, e que assumem o comando do crescimento celular (SARRIS et al, 2018). A manifestação destes fatores sob a glândula masculina estimula macromoléculas presentes no sangue, no tecido tumoral ou em outros líquidos biológicos que são denominados marcadores tumorais. O surgimento e alterações em suas concentrações na amostra biológica estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas. Tais substâncias funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidas diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à sua presença (ABDO, 2018).

Em sua maioria são proteínas, fragmentos de proteínas, antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios. Esses marcadores podem ser úteis no manejo clínico de pacientes oncológicos, auxiliando na diagnose, estadiamento, avaliação da resposta terapêutica, detecção de recorrência e processos prognósticos, além de auxiliar no desenvolvimento de novas metodologias de tratamento (KOKENY et al, 2001). Métodos bioquímicos ou imunoistoquímicos permitem a caracterização e quantificação dos marcadores nos tecidos e no sangue. Testes genéticos são recorridos para pesquisas de oncogenes, genes supressores de tumores e alterações genéticas. Cada marcador tumoral tem um valor de referência específico; taxas acima do valor de referência apresentadas devem ser investigadas (COELHO; BORGES, 2014).

Alguns dos que contribuem para um pré-diagnóstico, diagnóstico e prognóstico de terapia em vários aspectos clínicos, são PSA (Antígeno prostático específico), PAP (fosfatase ácida), PCA3 (antígeno específico da próstata 3), AMAC (alfa- metil ácil - coenzima A racemase), KLK2 (calicreína humana) e EPCA (antígeno precoce do câncer de próstata) (MUCARBEL; RAMOS; DUQUE, 2020). O marcador tumoral de maior utilidade clínica desenvolvido até o momento é o antígeno prostático específico (PSA). Este é secretado no lúmen dos ductos prostáticos, estando presente em grandes concentrações no líquido seminal (aproximadamente 2mg/ml), que exerce função sob a liquefação do coágulo seminal (FURINI et al, 2018).

A importância dos marcadores tumorais se faz imprescindível para o conhecimento relacionado ao diagnóstico diferencial e específico para o adenocarcinoma de próstata, assim, este trabalho apresenta como objetivo identificar os principais marcadores tumorais e suas técnicas importantes para o diagnóstico do adenocarcinoma de próstata.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo consiste em uma revisão integrativa utilizando as bases de dados indexadas: Scielo e PubMed, indicando quais os tipos de marcadores tumorais para adenocarcinoma de próstata mais

utilizados para o diagnóstico diferencial, com os seguintes descritores: PSA, Biomarcadores Tumorais, Neoplasia da Próstata, Adenocarcinomas, Estadiamento de neoplasias. Os termos foram selecionados nas bases de dados citadas, combinadas pelos operadores booleanos AND e OR. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês; artigos na íntegra que retratassem a temática do assunto abordado e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos dez anos (2011 a 2021).

Para extrair as informações consideráveis para este estudo, o conteúdo foi coletado e processado em quatro fases: reconhecimento, seleção, leitura crítica ou reflexiva e interpretativa. Foi realizada uma análise dos títulos e resumos para confirmar a inclusão dentro dos critérios descritos e, posteriormente, na fase de coleta, os dados foram organizados, analisados e interpretados de acordo com cada tema identificado. A Figura 1 demonstra o número de artigos encontrados por assuntos do tema abordado em relação ao que foi encontrado nas bases de dados Scielo e PubMed.

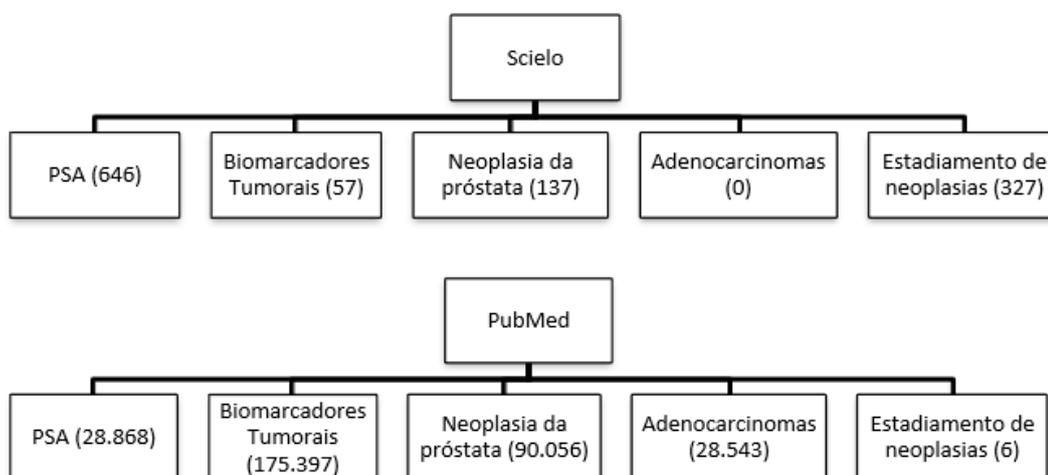


Figura 1: Fluxograma do número de artigos encontrados nas bases de dados Scielo e PubMed por assunto dentro do tema abordado.

A partir deles, selecionou-se de acordo com a relevância 318 para uma análise crítica, reflexiva e interpretativa dos resumos para confirmar a inclusão dentro dos critérios já descritos. A Figura 2 demonstra seleção dos artigos de acordo com os critérios de elegibilidade para a pesquisa nas bases de dados Scielo e PubMed.

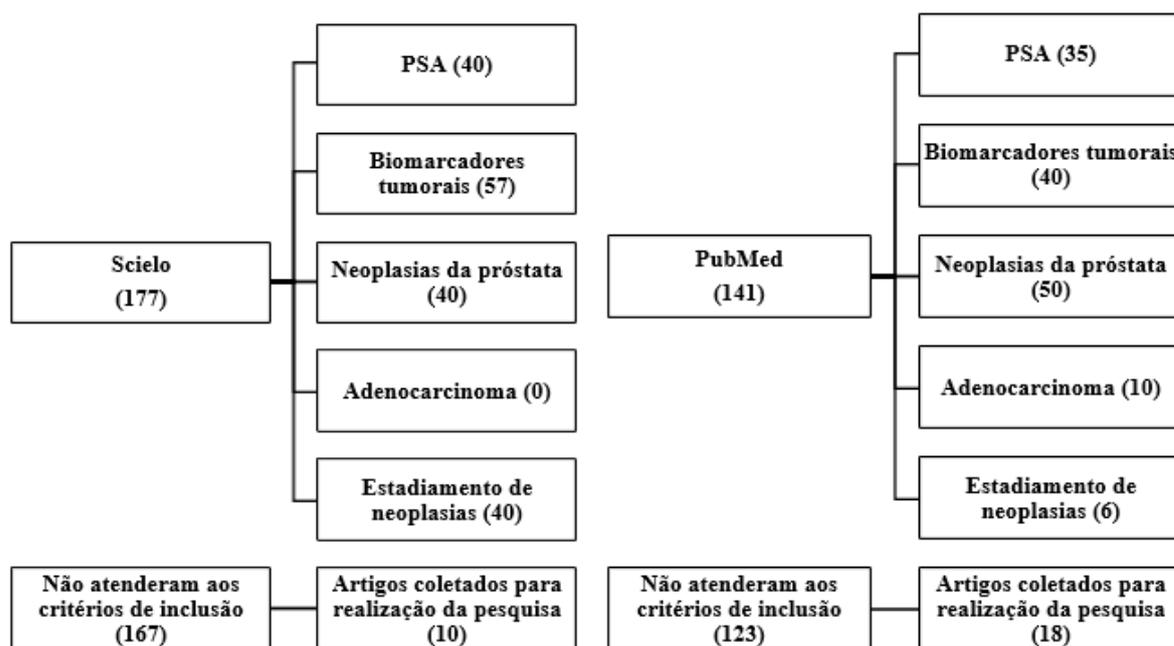


Figura 2: Número de artigos que atendem e que não atendem aos critérios de elegibilidade selecionados por meio de pesquisa nas bases de dados Scielo e PubMed.

RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados Scielo e PubMed resultou em uma busca total de 324.037 artigos encontrados. Após realizar o processamento de inclusão e exclusão dos artigos, foi selecionado 28 que tratavam o assunto do tema abordado e que atendiam aos requisitos da pesquisa. Destes, 10 foram publicados no ano de 2020, com uma distribuição similar ao ano de 2021 (6 artigos), sendo alternadas as publicações nos anos de 2014 à 2019.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, para isso elaborou-se uma tabela que expressa às informações de cada artigo permitindo ao leitor avaliar a aplicabilidade da revisão, fornecendo informações no que diz a respeito aos marcadores tumorais para adenocarcinoma de próstata (Tabela 1)

Tabela 1: Descrição detalhada dos artigos selecionados abordando os marcadores tumorais para diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.

Autor	Objetivo	Materiais e Métodos	Conclusão
IQWiG, Instituto de Qualidade e Eficiência em Cuidados de Saúde; 2020.	Avaliar o benefício do rastreamento do câncer de próstata com o teste do antígeno prostático específico (PSA) em participantes sem suspeita de câncer de próstata em relação aos resultados relevantes para o paciente.	Rastreamento do câncer de próstata através do teste PSA (Antígeno Prostático Específico).	Consideravelmente mais homens experimentam danos relacionados sobre diagnóstico em vez de benefícios do rastreamento do câncer de próstata pelo teste de PSA. Tudo considerado, os benefícios do rastreamento do câncer de próstata com o teste de PSA, portanto, não superam os danos associados.
Ernesto P. Esterban, Lusmeralis Almodóvar Abreu, 2020.	Estabelecer uma nova interpretação do teste padrão de PSA com base na forte correlação entre o PSA sérico total e o volume tumoral.	Um banco de dados PSA de 21.980 homens porto-riquenhos (2004–2015) com PC comprovado foi fornecido pelo Puerto Rico Câncer Center Register (PRCCR). Foi realizada uma análise estatística para toda a população de CP dividida em duas categorias 1) idade e faixas de PSA e 2) ano de diagnóstico, faixas etárias e faixas de PSA. Os primeiros percentis ponderados dos intervalos de PSA foram usados para definir três valores de corte de PSA relacionados a volumes tumorais pequenos, intermediários e grandes. Além disso, três valores médios ponderados de PSA basais foram calculados para permitir um melhor prognóstico de PC.	Nesta pesquisa, encontramos uma nova interpretação do teste de PSA com base em valores de corte de PSA correlacionados com volumes de tumores de câncer de próstata pequenos, intermediários e grandes. O conjunto desses resultados juntamente com os valores da mediana ponderada do PSA aumentam a utilidade do teste padrão do PSA e fornecem uma ferramenta para uma melhor tomada de decisão e tratamento.
Jun Yamada, Chihiro Sato, Kohtarou Konno, Masahiko Watanabe, Shozo Jinno, 2020.	Elucidar o significado funcional do PSA-NCAM na região CA1 do hipocampo de camundongos machos.	Animais, ao todo 134 camundongos machos C57BL/6J (8–12 semanas de idade, 20–25 g; CLEA) foram usados neste estudo. Os animais foram alojados com um ciclo de 12 h claro/12 h escuro e alimentados ad libitum em uma ração padrão para roedores (CE-2; CLEA).	A grande maioria das células VGlut3 + /CCK + foram co-localizadas com PSA-NCAM, enquanto que a maioria das células VIP + /CCK + não tinham PSA-NCAM na região CA1 do hipocampo do ratinho. Além disso, a soma das células PSA-NCAM + /CCK + foram altamente invadidas por botões serotoninérgicos do que as células PSA-NCAM - /CCK + ; e as razões de expressão dos receptores 5-HT 3A e p11, uma proteína que interage com o receptor de serotonina, foram maiores em células PSA-NCAM + /CCK + do que em PSA-NCAM - /CCK + células. Além disso, a eficácia do antidepressivo FLX, mas

			não ansiolítico DZP, foi prejudicada pela digestão de PSA-NCAM; e o aumento induzido por FLX na expressão de p11 foi inibido após digestão com PSA-NCAM. Coletivamente, PSA-NCAM co-localizado com células VGLuT3 + /CCK + pode desempenhar um papel único na regulação da eficácia antidepressiva através da via serotoninérgica.
Felix Kind, Thomas F. Fassbender, Geoffroy Andrieux, Melanie Boerries, Philipp T. Meyer, Juri Ruf, 2021.	Avaliar prospectivamente o valor prognóstico das medidas precoces de PSA.	Entre junho de 2017 e janeiro de 2019, 27 pacientes (idade mediana de $73 \pm 8,3$ anos; intervalo de 54 a 86 anos) com mCRPC foram inscritos para avaliação prospectiva de PSA de curto intervalo durante o PSMA-RLT (Registro Alemão de Ensaios Clínicos DRKS00013500). Os critérios de elegibilidade usados para PSMA-RLT estavam de acordo com as recomendações das diretrizes atuais sobre o uso de RLT. Status não-mCRPC, terapia prévia com PSMA-RLT ou a incapacidade de aderir ao cronograma de determinação do PSA (por exemplo, razões logísticas no caso de pacientes do exterior) foram critérios de exclusão para participação no estudo.	Este estudo mostra que as alterações do PSA em pacientes com mCRPC tão cedo quanto quatro semanas após a primeira administração de PSMA-RLT são preditivas de respostas bioquímicas e de imagem PET de longo prazo, bem como sobrevida global. Nesse estágio inicial, uma diminuição do PSA de pelo menos 30% mostrou-se mais adequada para detectar futuros respondedores, bem como uma sobrevida global mais longa em comparação com o limite de 50% proposto pelo PCWG para avaliação bioquímica de longo prazo. Um aumento precoce do PSA (+25%) é um forte preditor de progressão bioquímica e menor sobrevida global. Estudos prospectivos maiores são necessários para validar esses achados e fornecer critérios para a avaliação precoce do PSMA-RLT, incluindo limiares ainda mais brandos, conforme sugerido por nossa análise ROC retrospectiva exploratória.
Sema Nur Ayyıldız, Ali Ayyıldız, 2014.	Analisar o PSA e derivados do PSA que desempenharão um papel na detecção do câncer de próstata, e também examinar o pró-PSA e o índice de saúde da próstata.	Neste artigo, todas as avaliações disponíveis do PSA foram revisadas para evitar número desnecessário e excessivo de biópsias, determinar pacientes elegíveis para biópsia prostática, fazer um diagnóstico precoce e iniciar o tratamento na	Apesar de todas essas tentativas, falta um teste que estabeleça definitivamente o diagnóstico do câncer de próstata. Tentativas relevantes para aumentar a especificidade e a

		fase inicial da doença.	sensibilidade do PSA ainda continuam
Nathaniel Oswald, Tengda Lin, Benjamin Haaland, Michael Flynn, Kensaku Kawamoto, Kathleen A Cooney, William Lowrance, Heidi A Hanson, Brock O'Neil, 2020.	Neste estudo de coorte retrospectivo, foi identificado os fatores do provedor e do paciente associados ao teste de PSA, particularmente em situações em que o teste seria de baixo valor.	Foi utilizado registros eletrônicos de saúde de 2011 a 2018 representando 1.738.021 atendimentos do sistema de saúde nos Estados Unidos. Usando modelos de equações de estimativa generalizada logística, foi examinado os fatores do paciente (idade, doença comórbida, histórico familiar, raça e resultados anteriores de PSA), fatores do provedor (gênero, especialidade, ano de graduação e graduação da faculdade de medicina) e tendências gerais de tempo associadas ao teste de PSA em configurações de baixo valor e apropriadas.	Foi identificado vários fatores do paciente e do provedor associados ao teste de PSA em ambientes de baixo valor. Alguns aspectos sugerem atenção a fatores relevantes para o teste de PSA em ambientes de baixo valor (por exemplo, doença comórbida), enquanto outros podem incentivar o teste de PSA em ambientes de baixo valor (por exemplo, histórico familiar). A maior probabilidade de teste de PSA em ambientes de baixo valor está entre os homens dentro da faixa etária mais comumente recomendada pelas diretrizes.
Cristiano Linck Pazeto, Thiago Fernandes Negris Lima, José Carlos Truzzi, Nairo Sumita, José de Sá, Fernando R Oliveira, Sydney Glina, 2018.	O PSA basal foi proposto como um possível marcador para câncer de próstata. A determinação do PSA antes dos 40 anos parece interessante porque ainda não sofre os inconvenientes relacionados a idades mais avançadas.	Foi realizado um ensaio retrospectivo em banco de dados de um centro de diagnóstico privado de 2003 a 2016. Foram incluídos todos os indivíduos com PSA antes dos 40 anos.	Foi demonstrado que a cinética do PSA antes dos 40 anos é um fenômeno muito lento e progressivo independente do percentil avaliado. Considerando nossos resultados, pode-se sugerir que qualquer PSA realizado neste período poderia representar o valor basal sem distorções significativas.
Salvatore M Bruno, Ugo G Falagário, Nicola d'Altília, Marco Recchia, Vito Mancini, Oscar Selvaggio, Francesca Sanguedolce, Francesco Del Giudice, Martina Maggi, Matteo Ferro, Ângelo Porreca, Alessandro Sciarra, Ettore De Berardinis, Carlos Bettocchi, Gian Maria	Estabelecer se a densidade de PSA pode ser usada como um parâmetro confiável para prever o câncer de próstata e determinar seu ponto de corte ideal para excluir níveis aumentados de PSA devido à inflamação intraprostática.	Este é um grande estudo observacional prospectivo de centro único avaliando o papel da densidade de PSA na discriminação entre inflamação intraprostática e Cap. clinicamente significativo (csPCa). Pacientes com PSA ≥ 4 ng/ml e/ou exame digito-retal (DRE) positivo e agendada para biópsia de próstata foram incluídos.	A densidade do PSA, em vez do PSA, deve ser usada para avaliar pacientes com risco de câncer de próstata que podem precisar de testes adicionais ou biópsia da próstata. Este parâmetro prontamente disponível pode potencialmente identificar homens que não têm Cap., mas têm um PSA elevado secundário a condições benignas.

Busetto, Luís Cormio, Giuseppe Carrieri, 2021.			
Amit Agrawal, Shailesh Chandra Karan, 2017.	O antígeno prostático específico (PSA) sérico é um tumor importante, marcador amplamente utilizado para desencadear a biópsia prostática guiada por ultrassom trans retal (TRUS). No entanto, os níveis de PSA variam com a raça e etnia. Portanto, é necessário ter um intervalo de referência indiano.	Todos os pacientes adultos do sexo masculino que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão foram incluídos neste estudo. Eles foram submetidos à avaliação do PSA sérico total, toque retal e ultrassonografia trans abdominal. Se qualquer um ou mais destes forem considerados anormais, uma biópsia de próstata de 12 núcleos guiada por TRUS foi feita. Os pacientes que foram detectados com câncer de próstata foram excluídos da análise final. Os dados assim obtidos foram agrupados em três faixas etárias: 40-49, 50-59 e 60-70 anos, e foram encontrados os valores de PSA específicos para a idade, volume prostático e densidade de PSA.	A média do PSA total e a faixa de PSA específica para a idade tendem a ser menores nos índios do que na população ocidental.
Devan Tchir, Marwa Farag, Michael Szafron, 2020.	Este trabalho estima algumas taxas canadenses de rastreamento de PSA e identifica homens com maiores chances de rastreamento de PSA.	Foram utilizados o Canadian Community Health Survey (CCHS) de 2009/10 (Atlantic Canada; ATL), 2011/2012 (Ontário; ON) e 2013/2014 (Quebec; QC). A triagem de PSA ao longo da vida e recente com intervalos de confiança foram construídas para estimar a triagem de PSA em ATL, ON e QC. Dois modelos de regressão logística (para homens <50 e ≥50 anos) foram usados para determinar associações entre fatores e rastreamento de PSA ao longo da vida.	As taxas de rastreamento de PSA geralmente aumentaram desde 2000/2001 no Canadá. Fatores relacionados ao médico desempenham um papel em homens em todas as idades, enquanto diferentes fatores estão associados em homens <50 anos de idade e homens ≥50 anos de idade. As limitações incluem a generalização para todo o Canadá e o potencial de viés de memória.
Alex Uhr, Lydia Glick, Leonardo G Gomella, 2020.	Esta apresentação no Jefferson Urology Symposium 2020 forneceu uma revisão dos atuais biomarcadores comumente usados para câncer de próstata.	Revisão da literatura atual sobre o uso de biomarcadores no diagnóstico e decisões de tratamento no câncer de próstata localizado.	Com a carga significativa de homens sendo diagnosticados com câncer de próstata, é desejável estratificar adequadamente os pacientes de risco para evitar biópsias desnecessárias e excesso de tratamento em pacientes de baixo risco e orientar estratégias de tratamento adequadas em pacientes de alto risco. Os biomarcadores

			selecionados apresentados são ferramentas úteis de medicina de precisão adjuvante para auxiliar na tomada de decisão compartilhada e direcionar as decisões de tratamento.
Megan Ludwig, Rhea Rajvansh, Justin M Drake, 2021.	Papel emergente das vesículas extracelulares no câncer de próstata	Revisão nas subpopulações de exossomos e microvesículas, e nos referiremos a ambas simplesmente como EVs. Os EVs podem ser encontrados em fluidos corporais comuns, como saliva, sangue e urina. Como o conteúdo dos EVs reflete sua célula de origem, isso dá aos EVs potencial para uso como biomarcadores derivados de técnicas não invasivas de biópsia líquida. Como comunicadores intercelulares, eles demonstraram induzir alterações fenotípicas nas células receptoras e têm múltiplos papéis na progressão do câncer, incluindo metástase, regulação de células imunes e resistência a drogas.	Conteúdo dentro de vesículas extracelulares (EVs) surgiram como biomarcadores promissores que podem fornecer informações valiosas sobre o estado da doença e têm o benefício adicional de serem adquiridos por meio de biópsias líquidas não invasivas. A comunicação significativa entre as células cancerígenas e o microambiente é realizada por EVs, que impactam processos celulares importantes no câncer de próstata, como metástase, regulação imunológica e resistência a medicamentos.
Dagmara Jaworska, Wojciech Król, Ewelina Szliszka, 2015.	Revisão abordando as principais diferenças entre células-tronco e células-tronco cancerígenas, identificação de células-tronco do câncer de próstata e seus marcadores moleculares, teorias atuais sobre a origem das células-tronco do câncer de próstata e, finalmente, as pesquisas atuais que ajudam a entender a biologia de câncer de próstata resistente à castração (CRPC) e desenvolver novas estratégias para eliminar todas as células cancerosas.	A pesquisa do câncer de próstata está agora focada nas células-tronco do câncer para obter uma melhor compreensão dos mecanismos de iniciação do tumor, progressão e formação de metástases, e eventualmente ajudará a fornecer aos pacientes um melhor efeito terapêutico	A teoria das células-tronco fornece uma nova estrutura para visualizar os mecanismos moleculares subjacentes à hierarquia e à heterogeneidade das células cancerígenas na massa tumoral. A compreensão clara da hierarquia da linhagem nas células do câncer de próstata fornecerá informações sobre as propriedades e características da origem das células do câncer de próstata. Um crescente corpo de evidências tem mostrado que as células-tronco cancerosas representam um esforço significativo para o tratamento eficaz do câncer em vista da resistência à terapia clínica atualmente utilizada. No entanto, ainda há uma necessidade premente para a descoberta de marcadores únicos de células-tronco

			cancerígenas para distinguir as células-tronco cancerígenas das células-tronco normais. Mas o desafio final nos próximos anos será desenvolver novos medicamentos dirigidos a células-tronco e reduzir o risco de recaída.
Phuong Kim To, Manh Hung Do, Jin-Hyoung Cho, Chaeyong Jung, 2020.	Analisar modulador do crescimento do zinco no câncer de próstata e aplicação na terapêutica do câncer	Esses achados coletivos destacam o papel central do zinco na modulação da proliferação celular, principalmente por afetar a síntese de DNA. Portanto, a homeostase do zinco desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de muitas doenças, nas quais a alteração do zinco é um evento comum.	Vários estudos epidemiológicos sugeriram que a suplementação de zinco pode aumentar o risco de câncer de próstata avançado. A inconsistência nos dados sobre a suplementação dietética de zinco e o impacto relacionado ao zinco na prevenção e tratamento do câncer de próstata levantou suspeitas sobre terapias mediadas por zinco. Essa questão precisa ser amplamente investigada.
Sumbal, Aneeqa Javed, Bakht Afroze, Hafiza Fizzah Zulfiqar, Faqeeha Javed, Sobia Noreen, Bushra Ijaz, 2018.	A análise de DNA de tumor circulante livre de células (ctDNA), ou "biópsia líquida" de uma amostra de sangue, oferece a oportunidade de rastrear o cenário genético de lesões cancerígenas.	A análise de DNA de tumor circulante livre de células (ctDNA), ou "biópsia líquida" de uma amostra de sangue, oferece a oportunidade de rastrear o cenário genético de lesões cancerígenas.	A supressão de erro digital integrada mostrou-se até agora promissora na detecção de ctDNA no câncer. e análise de ctDNA exigem reprodutibilidade e precisão dos resultados, o que não é possível sem a validação e otimização dos procedimentos.
Zoi Diamantopoulou, Francesca Castro-Giner, Nicola Aceto, 2020.	Descobertas recentes, desafios e tendências futuras para investigações de células tumorais circulantes, argumentando que está chegando a hora de traduzir esse trabalho para a prática clínica.	Muitas vezes é visado a "oncologia de precisão"; direcionando o tratamento para um genótipo de câncer definido. No entanto, essa equação simples tem um denominador muito complicado: quão confiantes estamos de que as características genômicas inferidas do câncer de um paciente estão corretas, atualizadas e relevantes para o tratamento? Um grande obstáculo é representado pela discrepância entre os dados moleculares do tumor disponíveis e o tempo de decisão do tratamento, uma vez que, na maioria dos casos, os dados existentes referem-se a	As biópsias de tecidos são geralmente trabalhosas, em alguns casos estressantes do ponto de vista do paciente e geralmente improváveis de serem repetidas a cada ciclo de progressão da doença. Por essas razões, a maioria das decisões clínicas no cenário metastático tende a se basear em biópsias anteriores (tipicamente retiradas do câncer primário), que podem ou não retratar a composição genética relevante para o tratamento da doença em sua forma metastática. O quão

		uma biópsia tumoral desatualizada	fielmente as biópsias de tecido compreendem o genótipo de câncer mais relevante depende de vários fatores bem conhecidos, como a dinâmica intrínseca da evolução do tumor e a pressão de seleção extrínseca que resulta de qualquer tratamento anticâncer, bem como o momento e o local da própria biópsia. Essa incerteza favoreceu o surgimento de abordagens baseadas em biópsia líquida.
E David Crawford, Karen Ventii, Costa Neal D, 2014.	Avanços recentes na descoberta de biomarcadores de Cap., sua integração na prática clínica e as implicações para melhorar o manejo clínico da doença.	A identificação e o desenvolvimento desses biomarcadores foram facilitados, em grande parte, por novas tecnologias genômicas que permitiram uma interpretação adicional da biologia tumoral do paciente individual.	Vários biomarcadores com indicações específicas para diagnóstico, predição, prognóstico e resposta terapêutica da doença já estão disponíveis comercialmente. Além disso, ensaios genômicos podem agora estratificar o risco de Cap. agressivo no momento do diagnóstico.
Jennifer A Locke, Pedro C Preto, 2016.	No contexto da detecção de Cap. destacamos o valor potencial dos testes de urina PCA3 e Prostarix(TM), especialmente por sua capacidade de estratificar o risco do paciente com biópsia prévia negativa para câncer oculto	A busca por tais marcadores se torna mais complexa com o desenvolvimento da tecnologia de ressonância magnética e fusão de imagens que pode ajudar a focalizar a biópsia em lesões prostáticas específicas.	O teste meticuloso desses biomarcadores por incorporação em ensaios clínicos atuais ajudará em seu amplo uso e capacidade de orientar o gerenciamento de Cap.
Kristen R Spencer, Jianfeng Wang, Seda Ann W, Shridar Ganesan, Howard L Kaufman, Janice M Mehnert, 2016.	Há uma necessidade crescente de identificar biomarcadores que melhorem a seleção de pacientes que melhor responderão à terapia, elucidar ainda mais os mecanismos de ação dos medicamentos e ajudar a adaptar os regimes de terapia.	Os biomarcadores estão sendo explorados nos níveis solúvel, celular e genômico, e exemplos em imunoterapia incluem proteínas séricas, padrões de expressão de receptores específicos de tumor, fatores no microambiente tumoral, células imunes e tumorais circulantes e fatores genômicos do hospedeiro.	À medida que o uso da imunoterapia é otimizado e novas abordagens de combinação são desenvolvidas, a investigação de biomarcadores assumirá um papel crítico para informar a seleção racional de pacientes para essa abordagem de tratamento.
Hugo A. Socrates Castro, Wagner Iared, José Eduardo Mourão Santos, Raphael Sandes	Avaliar a precisão do antígeno prostático específico (PSA) ajustado para o volume da zona de transição (PSATZ) na previsão de câncer de próstata,	Este estudo incluiu 656 pacientes encaminhados para biópsia de próstata com PSA sérico de 2,6 – 10,0 ng/mL. Os volumes totais da próstata e da zona de transição foram medidos por ultrassonografia	PSATZ pode ser útil para aumentar a especificidade do PSA sérico. Comparado a outros parâmetros relacionados ao PSA, foi melhor na diferenciação entre

Solha, David Carlos Shigueoka, Sergio Aron Ajzen, 2018.	comparando a capacidade de vários parâmetros de PSA em prever câncer de próstata em homens com níveis intermediários de PSA de 2,6 a 10,0 ng/mL e sua capacidade de reduzir biópsias desnecessárias.	trans retal usando o método do elipsóide prolato. Os valores clínicos de PSA, razão livre-total (F/T), densidade de PSA (PSAD) e PSATZ para a detecção de câncer de próstata foram calculados e comparações estatísticas entre biópsia positiva (câncer) e biópsia negativa (benigno) fomos conduzidos.	câncer de próstata e aumento benigno da próstata. Além disso, o PSATZ poderia reduzir um número significativo de biópsias desnecessárias.
Cinthia Gavilán Zamora, Emilio Germán Ramírez Roca, Nancy Victoria Castilla-Torres, 2021	Determinar a associação do nível plasmático de antígeno prostático específico (PSA) e massa de PSA de acordo com o risco de sofrer de doenças prostáticas com o perfil antropométrico.	Estudo correlacional, de abordagem quantitativa com dimensão transversal e retrospectiva. A amostra foi composta por 156 prontuários de pacientes do sexo masculino, com exames de PSA e dados antropométricos. Para a análise da relação das variáveis, foi utilizado o teste de Spearman's Rho, com nível de confiança de 95%.	Evidenciou-se a associação entre o valor de PSA plasmático e massa de PSA com o perfil antropométrico, de acordo com o risco de sofrer de doenças prostáticas, que foi maior com a área de superfície corporal e a idade.
Renato Almeida Rosa de Oliveira, Gustavo Cardoso Guimarães, Thiago Camelo Mourão, Ricardo de Lima Favaretto, Thiago Borges Marques Santana, Ademar Lopes, Stenio de Cassio Zequi, 2021.	Relatar o perfil epidemiológico de uma população rastreada pelo PSA de um centro de câncer no Brasil.	Selecionamos retrospectivamente 9.692 homens inscritos em um programa de prevenção do Cap., incluindo dosagem de PSA total e toque retal na primeira consulta, associado a exames complementares quando necessário. Homens com mais de 40 anos foram incluídos após processo decisório compartilhado. A biópsia da próstata (TRUS) foi realizada quando clinicamente suspeita de Cap. Após o diagnóstico, os pacientes foram submetidos ao tratamento adequado	A triagem de PSA permanece controversa na literatura. Diante de um enorme povo miscigenado e considerando a grande proporção de Cap. de alto risco, mesmo em homens jovens diagnosticados com a doença, é imprescindível informar os pacientes e profissionais de saúde sobre essas particularidades dos dados no Brasil.
Aparecida de Lourdes Carvalho, Sebastião A. Pinto, Wagner G. dos Santos, 2021.	Avaliar se a expressão de CRISP3 poderia ser um bom biomarcador para Cap.	A expressão de CRISP3 foi determinada por imunohistoquímica em seções de tecido de Cap. de 25 pacientes submetidos a prostatectomia radical. O sistema de classificação Gleason foi utilizado como indicador prognóstico, e o estadiamento foi determinado pelo sistema TNM. Parâmetros clínicos e níveis de PSA antes e pós-cirurgia foram determinados.	CRISP3 é expresso no Cap. em diferentes níveis. Estudos adicionais são necessários para avaliar se CRISP3 realmente pode ser usado como biomarcador.
Bum Sik Tae, Byeong Jo	Avaliar a utilidade da atividade das células natural	Os prontuários médicos de pacientes submetidos à biópsia	Os resultados deste estudo piloto revelaram que níveis

JeonYoung Hoon Lee, Hoon Choi, Jae Young Park, Jae Hyun Bae, 2020.	killer (NKA) no diagnóstico do câncer de próstata (PC).	trans retal da próstata (TRBx) no Korea University Ansan Hospital entre maio de 2017 e dezembro de 2017 foram revisados retrospectivamente. Os níveis de NKA foram medidos usando NK Vue® Tubes (ATgen, Sungnam, Coréia). Todas as amostras de sangue foram obtidas às 8h do dia da biópsia. Pacientes com outras doenças malignas, condições inflamatórias crônicas, níveis elevados de antígeno prostático específico (PSA) (>20ng/mL) ou história de uso de inibidor da 5-alfa-redutase ou terapia de reposição de testosterona foram excluídos.	baixos de NKA e altos de PSA provavelmente estão associados a um resultado positivo de TRBx. A detecção de NKA foi fácil e melhorou a precisão diagnóstica do PC.
Fernando Antonio G. R Araújo, Luana A Bittencourt, Nairo M Sumita, Ubirajara O Barroso Jr., 2020.	Avaliar a frequência de solicitações de PSA em homens com menos de 40 anos; e observar a possível influência da especialidade médica do médico solicitante.	Trata-se de um estudo observacional, transversal, utilizando o banco de dados de um laboratório clínico nacional sobre solicitações de PSA de 1º de outubro de 1997 a 31 de dezembro de 2016. Foi utilizada estatística descritiva. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição.	Há uma frequência muito alta de solicitações de PSA em homens com baixa probabilidade de se beneficiar do teste. É necessário investir na divulgação das melhores práticas relacionadas ao rastreamento do câncer de próstata, principalmente entre clínicos e cardiologistas.
Antonio C. Westphalen, Farhad Fazel, Hao Nguyen, Miguel Cabarrus, Katryana Hanley-Knutson, Katsuto Shinohara, Peter R. Carroll, 2019.	Determinar se os valores de PSAD, PSADtz e ADC melhoram a precisão do PI-RADS v2 e identificar homens cuja biópsia sistemática simultânea detecta câncer clinicamente significativo em áreas sem lesões visíveis por RMmp.	Estudo transversal, retrospectivo, de centro de referência único de homens consecutivos com câncer de próstata suspeito ou conhecido de risco baixo a intermediário que foram submetidos a RMmp 3T e biópsia de fusão TRUS-RM de 15/07/2014 a 17/02/2018. Análises de regressão logística corrigidas por agrupamento foram utilizadas para prever câncer de próstata clinicamente significativo (escore de Gleason $\geq 3+4$) em lesões alvo de mpMRI e em biópsia sistemática.	Os valores de ADC e PSAD melhoram a caracterização de lesões PI-RADS v2 score 4 ou 5. Atualizado em biópsia sistemática é um pouco mais provável com PSAD $\geq 0,15$ e múltiplas pequenas lesões de pontuação PI-RADS v2 3 ou 4.
Fernando Antônio Glasner da Rocha Araújo, Nairo Massakazu Sumita, Ubirajara de Oliveira Barroso Jr., 2019.	Avaliar a tendência de uso do Antígeno Prostático Específico (PSA) para rastreamento do câncer de próstata (CP) entre médicos brasileiros, desde o início de sua disponibilização regular em laboratórios clínicos.	Um estudo transversal seriado foi realizado com dados obtidos em um grande banco de dados entre 1997 e 2016. Foi analisada a tendência geral de rastreamento do PSA nesse período, ajustado para o número total de exames realizados em homens. A análise de séries temporais foi realizada por meio da	Nossos resultados indicaram uma redução contínua no uso do rastreamento do PSA ao longo do tempo, independentemente da publicação de recomendações ou diretrizes clínicas. O fato de essa tendência ter sido mais pronunciada entre aqueles

		observação da curva de regressão geral pelo método dos mínimos quadrados generalizados, e o impacto das recomendações foi avaliado com modelos de média móvel integrada autorregressiva (ARIMA).	com maior potencial de benefício (55-69 anos), em relação aos grupos com maior potencial de dano por sobrediagnóstico e sobretratamento (idade >74 anos e <40 anos), é uma questão de interesse. Estudos de acompanhamento dessas tendências são aconselháveis.
Cristiano Linck Pazeto, Thiago Fernandes Negrís Lima, José Carlos Truzzi, Nairo Sumita, José de Sá, Fernando R. Oliveira, Sidney Glina, 2018.	O PSA basal tem sido proposto como um possível marcador para câncer de próstata. A determinação do PSA antes dos 40 anos parece interessante porque ainda não sofre os inconvenientes relacionados a idades mais avançadas. Considerando a escassez de dados sobre este tema, uma análise da cinética do PSA neste período parece interessante.	Um ensaio retrospectivo em um banco de dados de um centro de diagnóstico privado foi realizado de 2003 a 2016. Todos os indivíduos com PSA antes dos 40 anos foram incluídos.	Foi demonstrado que a cinética do PSA antes dos 40 anos é um fenômeno muito lento e progressivo independente do percentil avaliado. Considerando nossos resultados, pode-se sugerir que qualquer PSA realizado neste período poderia representar o valor basal sem distorções significativas.

Na sua totalidade, os artigos apresentam o PSA como marcador tumoral mais utilizado no diagnóstico para adenocarcinoma de próstata. É importante salientar, que sua combinação com o toque retal torna o diagnóstico com critérios de confiabilidade elevado (ALONZO, 2005), com isso, isenta o paciente de se submeter a uma biópsia a depender da gravidade. Estudos que investigaram o uso combinado do PSA e do exame de toque retal, observou-se que 18% dos tumores não teriam sido diagnosticados se o exame de toque retal não tivesse sido realizado, e que 45% dos tumores teriam passado despercebidos se o PSA não tivesse sido feito (ILIC; et al, 2018).

Além do antígeno prostático específico, outros marcadores são apresentados como potenciais, abaixo descreve-se quais são eles e seu mecanismo de ação que determinam eficácia para diagnóstico: Vesicular extracelulares: Refere-se a subpopulações de exossomos e microvesículas que podem ser encontrados em fluidos corporais comuns, como saliva, sangue e urina. Como o conteúdo das vesículas extracelulares reflete sua célula de origem, eles garantem potencial para uso como biomarcadores derivados de técnicas não invasivas. Como comunicadores intercelulares, eles demonstraram induzir alterações fenotípicas nas células receptoras e têm múltiplos papéis na progressão do câncer, incluindo metástase, regulação de células imunes e resistência a drogas; Células oncogênicas: A teoria das células oncogênicas fornece uma nova estrutura para visualizar os mecanismos moleculares subjacentes à hierarquia e à heterogeneidade das células cancerígenas na massa tumoral. A compreensão clara da hierarquia da linhagem nas células do câncer de próstata fornecerá informações sobre as propriedades e características da origem dessas células. Um crescente corpo de evidências tem mostrado que as células-tronco cancerosas representam um esforço significativo para o tratamento eficaz do câncer em vista da resistência à terapia clínica atualmente

utilizada; Análise do modulador de crescimento do zinco: Achados coletivos destacam o papel central do zinco na modulação da proliferação celular, principalmente por afetar a síntese de DNA. Portanto, a homeostase do zinco desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de muitas doenças, nas quais a alteração do zinco é um evento comum; DNA circulante (Biópsia líquida): A análise de DNA de tumor circulante livre de células (ctDNA), ou "biópsia líquida" de uma amostra de sangue, oferece a oportunidade de rastrear o cenário genético de lesões cancerígenas; PCA3 (Urina): Destaca-se o valor potencial dos testes de urina PCA3 e Prostarix(TM), especialmente por sua capacidade de estratificar o risco do paciente com biópsia prévia negativa para câncer oculto; CRISP3: É uma proteína expressa em baixos níveis na próstata humana normal, mas superexpressa no câncer de próstata. Contudo, sua relevância ainda não está clara; Atividades das células Natural Killers (Células NK): Método utilizado em pacientes submetidos à biópsia trans retal da próstata com resultado positivo, após 8h do procedimento realizado é colhido uma amostra sanguínea para análise da atividade das Células NK.

DISCUSSÃO

A próstata, uma glândula exclusiva dos homens, com o envelhecimento, pode adquirir um aumento benigno, chamado Hiperplasia Prostática Benigna, ou desenvolver o câncer de próstata. Este tipo de câncer é a segunda causa de morte em vários países (ALMEIDA, 2007). É o tumor mais comum entre os homens e o seu risco aumenta com o avançar da idade, no entanto, todos os homens devem ficar atentos aos fatores de risco que são: idade acima de 50 anos, histórico de câncer na família e distúrbios nutricionais de sobrepeso (KOKENY et al, 2001).

O aumento da expectativa de vida e a realização de exames preventivos precocemente têm colaborado para o aumento do número de casos diagnosticados, caracterizando o câncer de próstata como problema de saúde pública e que afeta diretamente a população brasileira (TYNG, 2013). O estudo dos marcadores tumorais vem permitindo identificar a doença, diagnosticar o desenvolvimento da recidiva e prever o curso da doença. Portanto, medir o nível do marcador correspondente é um pré-requisito para um tratamento eficaz. Os marcadores são compostos produzidos por células tumorais (tumor-específicas), bem como aqueles presentes em células normais, mas em quantidade significativamente diferente (tumor-associados) (MURCABEL; RAMOS; DUQUE, 2020).

Marcadores prostáticos que contribuem para um pré-diagnóstico, diagnóstico e prognóstico de terapia em vários aspectos clínicos, incluem o PSA, PAP (fosfatase ácida), PCA3 (antígeno específico da próstata 3), AMAC (alfa- metil ácil - coenzima A racemase), KLK2 (calicreína humana) e EPCA (antígeno precoce do câncer de próstata) (ILIC; et al, 2018). Em pacientes com câncer de próstata, níveis elevados de PSA sérico são detectados mesmo nos estágios iniciais da doença. A definição de PSA é amplamente utilizada em vários países como um estudo de rastreamento para o diagnóstico precoce de patologia da próstata, incluindo tumores malignos prostáticos (TERREROS et al, 2020).

Embora o Antígeno Prostático Específico (PSA) seja um importante marcador tumoral para o câncer de próstata e possa ajudar no rastreamento da doença, ele não pode ser utilizado isoladamente como método diagnóstico definitivo (SARRIS; et al, 2018). Existem algumas razões para isso: Falsos positivos e falsos negativos: O PSA pode ser aumentado em outras condições além do câncer de próstata, como infecções, inflamações ou hiperplasia prostática benigna (HPB). Isso pode levar a resultados de teste falsamente positivos, indicando erroneamente a presença de câncer, ou

falsamente negativos, não identificando corretamente a doença em alguns casos (ALMEIDA et al, 2007).

Quanto a variabilidade nos níveis de PSA, os níveis de PSA podem variar de forma natural em homens saudáveis, e um aumento temporário pode não indicar necessariamente câncer. Além disso, nem todos os casos de câncer de próstata apresentam elevações significativas nos níveis de PSA, especialmente em estágios iniciais (CONITEC, 2016).

Outros marcadores são utilizados no diagnóstico desta patologia como a PAP (fosfatase ácida prostática) foi o primeiro marcador tumoral a ser utilizado no câncer de próstata. Este marcador possui limitações, pois costuma apresentar-se elevado apenas nos estágios mais avançados do câncer de próstata, não sendo de muita utilidade nos estágios iniciais (ALMEIDA; et al, 2007). Em relação ao PCA3 (antígeno do câncer de próstata), este marcador representa o gene 3 do câncer de próstata e visa realizar diagnósticos eficazes no que lhe concerne, estudos recentes indicam o PCA3 como biomarcador potente e promissor, uma vez que as células do câncer de próstata têm altos níveis de RNA mensageiro responsável pela expressão de PCA3, constituindo grande avanço para a detecção da doença em seu estágio inicial (AMORIM, 2011).

É observada também a enzima α -Metilacil-CoA racemase (AMACR) como marcador prostático, a qual exerce um papel no aumento de proteínas provenientes da catalização do metabolismo de ácidos graxos de cadeia ramificada, os mesmos são aumentados em toda a próstata e algumas outras células cancerígenas e é usado como um marcador (P504S). O papel biológico do AMACR no câncer é complexo, ligando o metabolismo lipídico ao receptor nuclear e expressão de enzimas como a ciclooxigenase-2 (COX-2). A enzima tem sido amplamente investigada como um marcador tumoral, porém, ainda se faz necessários embasamentos científicos que comprovem sua eficácia (LLOYD et al, 2013).

Outro marcador em potencial indica a calicreína humana tecidual 2 (KLK2). Estudos indicam que a KLK2 pode estar envolvida na carcinogênese e na metástase tumoral do câncer de próstata, no entanto, os papéis fisiopatológicos detalhados de KLK2 no câncer de próstata permanecem obscuros. Pesquisas que envolvem a KLK2 demonstram maior potencial como alvo terapêutico em casos de câncer de próstata resistente à castração, do que propriamente como marcador tumoral (SHANG; et al, 2014). Não menos importante o EPCA (Early Prostate Cancer Antigen) é uma proteína da matriz nuclear sugerida como um novo biomarcador específico de lesões malignas da próstata que está expresso em todo o doente com câncer de próstata. Com os avanços nos estudos sobre o mesmo, indicam que o EPCA se mostra específico e precoce, reduzindo assim um grande número de biópsias desnecessárias e dúvidas quanto ao diagnóstico. A descoberta de um novo marcador prostático gera expectativas, porém, requerem embasamentos científicos que comprovem sua eficácia. Sendo assim o PSA continua atuando como principal marcador no diagnóstico e tratamento do câncer de próstata (GOULART; GOULART; MONTI, 2013).

Na biópsia para confirmação do diagnóstico de câncer de próstata, é necessária uma biópsia da próstata para análise histológica das células. A biópsia é o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo (TYNG; et al, 2013). É observado também a abordagem multidisciplinar, onde o diagnóstico do câncer de próstata requer este tipo de abordagem, incluindo histórico médico detalhado, exame físico, resultados de exames de imagem, como ressonância magnética e ultrassonografia e própria avaliação dos níveis de PSA. A combinação de todas essas informações é essencial para um diagnóstico preciso (ILIC; et al, 2018).

CONCLUSÃO

O PSA é uma ferramenta valiosa para o rastreamento e suspeita de câncer de próstata, mas seu uso isolado não é suficiente para confirmar o diagnóstico. A identificação de marcadores tumorais específicos por métodos de genética molecular permite resolver os problemas do diagnóstico, determinar as táticas de tratamento e prever o futuro desenvolvimento da doença. Vários dos marcadores caracterizados são usados com sucesso para diagnóstico e monitoramento, e alguns também para fins de prognóstico. As expectativas iniciais em relação à sensibilidade e especificidade de marcadores individuais não foram totalmente justificadas. No entanto, uma abordagem racional para o uso desses testes, uma interpretação equilibrada dos resultados proporciona um aumento em seu significado clínico. O número de marcadores de Câncer de Próstata está aumentando constantemente, o que requer uma abordagem diferenciada para o mesmo.

Está revisão integrativa permitiu assimilar e comparar os marcadores tumorais no adenocarcinoma de próstata. A seleção dos artigos permitiu compilar e descrever de uma forma geral o que os marcadores tumorais tem a revelar no seu princípio e na sua utilidade prática.

REFERÊNCIAS

- ABDO, J. A. Doenças da próstata. Portal da Urologia, 2018. Disponível em: <https://portaldaurologia.org.br/publico/doencas/doencas-da-prostata/>.
- ALMEIDA, J. R. C.; SILVA, L. A. S. R.; NORONHA, C. P.; JARDIM, B. C.; MENDONÇA, A. L. Marcadores tumorais: revisão de literatura. Revista Brasileira de Cancerologia. Rio de Janeiro, v.53, n.3, p.305-316, 2007. Disponível em: http://www.inca.gov.br/Rbc/n_53/v03/pdf/revisao1.pdf.
- ALONZO, T. A. Standards for reporting prognostic tumor marker studies. J Clin Oncol. v. 23, n. 36, p:9053-9054, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16301590/>.
- AMORIM, V. M. S. L.; BARROS, A. B. M.; CÉSAR, C. L. G.; GOLDBAUM, M.; CARANDINA, L.; ALVES, M. C. G. P. Fatores associados à realização dos exames de rastreamento para o câncer de próstata: um estudo de base populacional. Caderno de Saúde Pública. Rio de Janeiro, v.27, n.2, p.347-356, Fev. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/JXrg87pyCb5kMbGcBZdMLQn/?lang=pt>.
- COELHO, F. F.; BORGES, K. B. G. Expressão dos genes PCA3 e PSA e sua utilização como marcadores no diagnóstico do câncer prostático e hiperplasia benigna da próstata. Universidade Federal de Minas Gerais - Dissertação de Mestrado. Belo Horizonte, 2014. Disponível em: <http://pggenetica.icb.ufmg.br/defesas/275M.PDF>.
- CONITEC. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Ministério da Saúde – Relatório de Recomendação, nº: 205. Brasília – DF, 2016. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata.pdf.
- FURINI, A. A. C.; SILVA, F. A.; SANTOS, F. C. B.; MACHADO, R. L. D. Serum level of prostate specific antigen in users of a clinical laboratory of Novo Horizonte, São Paulo. Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2018. ISSN (online): 2448-3877. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/nivel-serico-de-antigeno-prostatico-especifico-em-usuarios-de-um-laboratorio-clinico-de-novo-horizonte-sao-paulo/>.
- GOULART, D. M. M.; GOULART, P. E. N.; MONTI, P. R. Antígeno Precoce do Carcinoma da Próstata. Acta Urológica – Junho de 2013. Vol. 30, pág. 39-44. Disponível em: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/antig-prec-carc-prostata.pdf>.
- ILIC, D.; DJULBEGOVIC, M.; JUNG, J. H.; HWANG, E. C.; ZHOU, Q.; CLEVES, A.; AGORISTAS, T.; DAHM, P. Rastreamento do câncer de próstata com teste de antígeno prostático específico (PSA): uma revisão sistemática e meta-análise. BMJ, 5 de setembro de 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185521/>.

- KOKENY, G. P.; CERRI, G. G.; CERRI, L. M. O.; BARROS, N. Adenocarcinoma da próstata: a alteração hipoecogênica difusa da próstata é um achado ultra-sonográfico importante? Trabalho realizado no Instituto de Radiologia (InRad) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP. Radiol Bras 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/G5wKsLYYJdyszbjKswdkmZw/?format=pdf>.
- LLOYD, M. D.; YEVGLEVSKIS, M.; LEE, G. L.; WOOD, P. J.; THREADGILL, M. D.; WOODMAN, T. J. α -Metilacil-CoA racemase (AMACR): Enzima metabólica, metabolizador de drogas e marcador de câncer P504S. ELSEVIER, 2013. Progresso na pesquisa de lipídios. v. 52, Edição 2, páginas 220-230. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163782713000106?via%3Dihub>.
- MUCARBEL, I. M. G.; RAMOS, T. J. L.; DUQUE, M. A. A. A importância do exame de psa – antígeno prostático específico – para a prevenção do câncer de próstata. Revista Brasileira de Desenvolvimento, [S. l.], v. 6, n. 12, pág. 94184–94195, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n12-038. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/20911>.
- SARRIS, A. B.; CANDIDO, F. J. L. F.; FILHO, C. R. P.; STAICHAK, R. L.; TORRANI, A. C. K.; SOBREIRO, B. P. Câncer de próstata: uma breve revisão atualizada. Visão Acadêmica, Curitiba, v.19 n.1, Jan. - Mar./2018 - ISSN 1518-836. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/57304>.
- SHANG, Z.; NIU, Y.; CAI, O.; CHEN, J.; TIAN, J.; YEH, S.; LAI, K. P.; CHANG, C. A calicreína humana 2 (KLK2) promove o crescimento de células de câncer de próstata por meio da função como um modulador para promover a transativação do receptor de andrógeno aprimorado por ARA70. SPRINGER LINK, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-013-1253-6>.
- TERREROS, M.; VALDÉS, Y. C.; GONZÁLES, L. B.; MERCARDER, O. A.; ROMERO, S. Níveis de antígeno específico da próstata em pacientes com fatores de risco para transtornos do carcinoma da próstata. J Bras Patol Med Lab. v. 56, p: 1-6. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/WkS6SjyLXDX55FNpjJn5VF/?format=pdf&lang=pt>.
- TYNG, C. J.; MACIEL, M. J. S.; MOREIRA, B. L.; MATUSHITA, J. P. K.; BITENCOURT, A. G.V.; POLI, M. R. B. Preparo e manejo de complicações em biópsias de próstata. Radiol Bras. v. 46, n. 6, p.:367–371, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/4vT8JSHJZfyxT4tr7fksgLm/?format=pdf&lang=pt>.