

Antígeno Precoce do Carcinoma da Próstata

Early Prostate Cancer Antigen

Autores:

Débora Moura Miranda Goulart¹, Paulo Eduardo Nunes Goulart², Paulo Ricardo Monti³

Instituições:

¹Enfermeira, Mestra em Atenção à Saúde na Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

²Médico Urologista na Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

³Médico Urologista, docente da disciplina de Urologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), doutorado pela Universidade de São Paulo (USP)

Correspondência:

Paulo Nunes Goulart – Av. Dr. Odilon Fernandes, 420 – Apto 704 B – Bairro Estados Unidos – Uberaba – MG – CEP: 38017-030 – Brasil – E-mail: nunesgoulart@gmail.com

Data de Submissão: 30 de julho de 2012 | Data de Aceitação: 14 de agosto de 2013

Resumo

Objetivo: Apresentar os estudos envolvendo o antígeno precoce do carcinoma da próstata (EPCA) desde 2004 que mostram resultados promissores em relação ao rastreio, detecção e prognóstico do carcinoma da próstata (CaP).

Materiais e métodos: Foi realizada uma revisão integrativa utilizando os seguintes descritores: biomarcadores, carcinoma da próstata e diagnóstico precoce. Foram encontrados 15 artigos relacionados com o EPCA entre 2004 e 2011.

Resultados: O antígeno precoce do CaP tem vindo a ser sugerido como um novo biomarcador específico de lesões malignas da próstata que estaria expresso em todo o doente com CaP ou naqueles que desenvolveriam a patologia em cinco anos. Com relação à identificação de doentes com CaP com maior risco de progressão, o papel do EPCA ainda é controverso.

Conclusões: Diante da evidência atual, o EPCA mostra-se um excelente biomarcador específico para o carcinoma da próstata, reduzindo substancialmente o número de biópsias desnecessárias e promovendo o diagnóstico precoce. Considerando sobre seu papel no reconhecimento do comportamento tumoral, estudos clínicos mais amplos devem ser desenhados.

Palavras-chave: Diagnóstico precoce, carcinoma da próstata, biomarcadores.

Abstract

Objective: To present the studies involving early prostate cancer antigen (EPCA) since 2004 which

show promising results in relation to screening, detection and prognosis of prostate cancer (PCa).

Materials and methods: *An integrative review was performed using the following keywords: biomarkers, prostate cancer and early diagnosis, and found 15 articles related to EPCA from 2004 to 2011.*

Results: *The early prostate cancer antigen has been suggested as a new biomarker specific for malignant lesions of the prostate that was expressed in all patients with PCa or in those who would develop the disease within five years. With regard to identification of patients at higher risk of PCa progression, the role of the EPCA is still controversial.*

Conclusions: *Given the current findings, the EPCA shows an excellent specific biomarker for prostate cancer, substantially reducing the number of unnecessary biopsies and promoting early diagnosis. Given the conflicting findings about its role in the recognition of tumor behavior, larger clinical studies should be designed.*

Keywords: *Early diagnosis, prostate cancer, biomarkers.*

Introdução

Nos últimos anos, a tecnologia revolucionou o conhecimento sobre o diagnóstico precoce, tratamento e a assistência ao doente com carcinoma da próstata (CaP). Ainda não há respostas definitivas para essa neoplasia, frente à persistência de dúvidas a respeito das suas causas e da melhor abordagem para a detecção precoce e tratamento¹. O longo período assintomático e a lenta taxa de cres-

cimento do tumor que o caracterizam dificultam estudos sobre as hipóteses etiológicas².

A evolução dos doentes com CaP é relativamente imprevisível, com casos de rápida disseminação antes mesmo de surgirem sintomas locais, e casos de evolução lenta e indolente, com lesões que permanecem estacionárias. Quando doentes com CaP são acompanhados sem tratamento por longos períodos (vigilância ativa), muitos acabam necessitando de intervenção terapêutica por sinais de progressão da doença. Contudo, entre 26% e 57% dos casos mantêm-se com quadro inicial estável e permanecem livres de tratamento até sete anos após o diagnóstico³.

Desde a introdução do antígeno prostático específico (PSA), o diagnóstico de CaP têm aumentado, assim como suas taxas de mortalidade têm diminuído. Recentemente tem havido um crescente reconhecimento de que nem todos os homens diagnosticados com CaP requerem tratamento⁴.

A maioria dos diagnósticos está sendo feita em doentes em estádios iniciais da doença e sem sintomas. Hoje o foco não tem sido a detecção e sim conhecer o significado clínico destes tumores em estágio inicial uma vez que um dos maiores desafios no que diz respeito à detecção precoce do CaP é a falta de conhecimentos sobre a sua história natural^{4,5}.

Estudos demonstram que o CaP é histologicamente evidenciado em 30% das necropsias em homens com idade igual ou superior a 50 anos, sugerindo um curso latente prolongado deste tipo de carcinoma, ou seja, em um grande contingente de homens a doença jamais evoluirá. Deste modo, mesmo ao detectar-se precocemente o CaP pelo rastreio, não há dados que permitam determinar o seu prognóstico⁵.

Um dos objetivos é encontrar maneiras de distinguir tumores clinicamente irrelevantes daqueles que têm a capacidade de metastizar. Atualmente, 30% dos tumores removidos por prostatectomia radical (PR) são considerados clinicamente insignificantes ao anátomo-patológico e não exigiriam um tratamento radical. A maioria dos casos diagnosticados tem uma forma latente e não-agressiva, sendo assim, importante evitar o *overtreatment*⁴.

A sobrevida carcinoma-específica para esses casos é extremamente alta. Estima-se que entre 30% a 70% dos doentes possam ter tumores clinicamente indolentes^{6,7}. Hoje, existe uma probabilidade de 18% de um homem ser diagnosticado com CaP durante a vida, mas somente 2,8% de mortalidade pela doença⁸. De fato, a sobrevida em cinco anos para o CaP é mais de 98%. O cenário para a gestão da doença mudou ainda mais com o reconhecimento de que muitos homens diagnosticados com CaP de baixo risco (doença confinada ao órgão, Gleason

≤6) não necessitam de terapia definitiva para o carcinoma devido ao baixo risco de morbidade e mortalidade. Assim, protocolos de vigilância ativa estão sendo implementados e estudos multicêntricos estão em andamento⁴.

Materiais e Métodos

O presente artigo relata uma revisão integrativa com síntese das evidências disponíveis sobre o tema investigado e possibilidade de panorama geral sobre o estado atual do assunto e identificação de lacunas que direcionam o desenvolvimento de futuras pesquisas.

Os primeiros acessos foram aos bancos de dados da PubMed, que abrangem os principais estudos publicados na literatura internacional em ciências da saúde, e da LILACS, que envolve os principais artigos da América Latina. Utilizaram-se os seguintes descritores: biomarcador, carcinoma da próstata e diagnóstico precoce. Durante o período de março a junho de 2011 foi realizada caracterização das fontes do estudo para fornecer um panorama geral sobre os diferentes textos veiculados sobre o assunto. Ao utilizar o termo antígeno específico do carcinoma da próstata (EPCA), mesmo esse não sendo um descritor em saúde (DecS), foram encontrados apenas artigos indexados na PubMed.

No total, sem restrição de idioma, foram encontrados 15 artigos sobre EPCA relacionado ao CaP sendo o mais antigo de 2004 e o mais recente de 2011. Nem todos estavam na íntegra sendo necessária a busca ativa dos periódicos. Outras literaturas foram consultadas como novas fontes de informações para melhores esclarecimentos. A extração de dados dos artigos selecionados foi realizada por dois revisores, tabulados de acordo com as seguintes informações: autores, local em que foi realizado o estudo, ano de publicação, período de estudo, tipo de estudo, principais achados e limitações, relevância e seu valor informativo nos aspectos propostos pelo presente estudo. Após estudo dos artigos, foram elaboradas as categorias: carcinoma da próstata e *screening* (rastreamento) descritos durante a introdução, PSA, novos biomarcadores e EPCA.

PSA E NOVOS BIOMARCADORES

O PSA, identificado pela primeira vez em meados de 1960, foi inicialmente aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1986 como um teste para auxiliar no controlo dos doentes diagnosticados com CaP e em 1994 foi aprovado como ferramenta de diagnóstico, ou seja, foi originalmente utilizado para monitorizar doentes com CaP e posteriormente passou também a ser usado clinicamente para a seleção desses doentes^{9,10}.

O PSA é uma protease produzida quase que exclusivamente na próstata, e anormalidades deste órgão são frequentemente associadas a aumentos séricos¹⁰. O uso do PSA mudou o panorama do CaP permitindo a deteção precoce¹¹, o aumento significativo de homens diagnosticados e diminuição da mortalidade por esse carcinoma¹⁰.

Apesar da sua importância e aplicação clínica, o PSA tem apresentado limitações. Doentes com condições benignas da próstata podem apresentar níveis séricos elevados de PSA, o que leva a biópsias desnecessárias, além disso, os tumores da próstata nem sempre elevam o PSA. Valores anormais de PSA de 4 a 10 ng/mL podem ocorrer em homens com condições benignas da próstata como a hiperplasia benigna da próstata (HBP) e prostatite. Apenas 25% dos indivíduos que se submetem a biópsias têm resultado positivo para CaP. Por outro lado, os resultados baixos de PSA nem sempre indicam próstata saudável. A literatura mostra que 15% dos indivíduos com valores de PSA abaixo de 4 ng/mL têm CaP detectado por biópsia¹². Com valor preditivo positivo (VPP) entre 25-37%, os urologistas começaram a usar um corte de PSA de 2,5 ng/mL, o que aumentou a deteção de casos de CaP mas também elevou significativamente o número de biópsias⁴. Recentemente, o estudo aleatorizado *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomendou que o PSA não seja usado como método de rastreio populacional para o cancro da próstata¹³. A relação entre PSA e o grau do tumor também não é clara. Não há concentração de PSA que exclua o carcinoma, porém a sua concentração total tem-se mostrado útil como parâmetro prognóstico uma vez que altos valores pré-operatórios estão associados a doença avançada¹⁰. Embora não específico para o cancro e sim para o órgão, hoje é crescente o interesse sobre o uso de PSA como uma ferramenta na gestão da HBP⁹. Para o CaP, o PSA continua a ser utilizado na prática clínica, enquanto são aguardados resultados de trabalhos em curso em todo o mundo para melhorar o conhecimento sobre a genética por trás do CaP. Apesar das controvérsias entre eles, há concordância na necessidade de desenvolvimento de melhores instrumentos para identificar não apenas homens com CaP, mas os homens com CaP potencialmente letal que irão beneficiar-se de intervenção⁴. Os biomarcadores tumorais sinalizam a existência de tumores e contribuem para o diagnóstico em estádios iniciais. Na tentativa de aperfeiçoar a especificidade de PSA têm sido desenvolvidos ensaios para diferentes isoformas de PSA. Tem sido obtida uma melhor compreensão bioquímica sobre o PSA e o CaP, porém não há resultados significativos no avanço sobre a precisão da deteção. Uma série de biomarcadores recentes são promissores e um ou

mais desses ainda podem evoluir para assumir como ferramenta de diagnóstico e/ou prognóstico do CaP⁴.

O desenvolvimento de biomarcadores para rastreio do CaP, deteção e prognóstico tem revolucionado o tratamento da doença. Nesse contexto, os biomarcadores descritos na literatura distribuem-se em séricos (PAP, tPSA, fPSA, proPSA, AASI, PSAV, PSA DT, EPCA, e EPCA-2), de tecido (AMACR, GSTP1 metilado, TMPRSS2:ERG e TMPRSS2:ETV1) e de urina (PCA3)¹⁴.

Num estudo prospectivo, Haese *et al.* (2008) mostrou que o gene do PCA3 foi significativamente maior na urina de homens com neoplasia intra-epitelial prostática de alto grau (HGPIN) do que na daqueles sem HGPIN, sugerindo o PCA3 como potencial marcador na identificação de homens com risco de desenvolver CaP¹⁵. No entanto, a identificação de novos biomarcadores séricos é ainda necessária¹⁶.

Pesquisas futuras devem focar a validação de biomarcadores já existentes e a descoberta de novos marcadores para identificar os homens com carcinoma da próstata agressivo¹³ e nesse sentido, diretrizes para identificação de novos biomarcadores foram criadas para auxiliar na validação dos estudos e garantir sua utilidade clínica¹⁰.

EPCA

O *Early Prostate Cancer Antigen* (EPCA) é uma proteína da matriz nuclear descoberta por Dhir *et al.* (2004), sugerida como um novo biomarcador específico de lesões malignas da próstata¹⁷ que está expresso em todo o doente com CaP, mas não naqueles sem a doença^{11, 8}.

A matriz nuclear é responsável por manter forma, função e organização celular. As mudanças em seus componentes protéicos têm sido associadas com transformações malignas identificadas no desenvolvimento do CaP e correlacionados com as características de mau prognóstico¹⁸.

Dhir *et al.* (2004) investigou a expressão do EPCA para identificar homens com biópsias negativas para o CaP e que cinco anos depois foram positivas. Biópsias negativas, biópsias subseqüentes e espécimes de PR foram avaliadas por imuno-histoquímica. A intensidade de coloração do EPCA nas amostras analisadas de doentes com CaP foi significativamente diferente em comparação aos controles. Com sensibilidade de 84% e especificidade de 85%, o EPCA poderia servir como um complemento para a abordagem atual no diagnóstico em doentes que se submetem à biópsia, identificar indivíduos num período de até cinco anos antes do desenvolvimento do CaP e ainda limitar o número de biópsias realizadas como parte da avaliação de rotina subseqüentes para PSA aumentado¹¹.

Paul e Dhir, *et al.* (2005) estudaram a relação entre a expressão do EPCA com parâmetros clinicopatológicos (grau e estadio tumoral) e características morfológicas de células com EPCA positivo em tecidos cancerosos. Foram utilizadas amostras de tecido prostático obtidos de doentes com CaP localizado e doentes com carcinoma da bexiga invasivo. A coloração foi positiva para EPCA em amostras de próstata de 94% dos doentes com CaP, mas foi completamente negativa em amostras de doentes com carcinoma da bexiga. Não houve correlação entre a intensidade da coloração do EPCA e o *score* de Gleason/estadiamento. Em tecidos não cancerosos adjacentes aos principais focos de carcinoma, o EPCA foi positivo em 86% dos casos. A maioria das células de tecido adjacente ao tumor, positivas para o EPCA, tratava-se de HGPIIN e atrofia inflamatória proliferativa (PIA). Esse estudo mostrou que o EPCA parece refletir alterações da matriz nuclear que ocorrem na fase anterior da carcinogénese da próstata e que indivíduos em que a próstata é influenciada por este efeito de campo podem ser detectados através do EPCA¹⁹.

O diagnóstico tradicional de carcinoma por um patologista depende de significativas alterações celulares e teciduais. Muitas dessas mudanças ocorrem no núcleo, incluindo aumento do tamanho, deformações, variações de padrões e expressões, e alterações na composição das proteínas da matriz nuclear¹².

Para determinar se o EPCA poderia funcionar como um biomarcador específico e sensível para o CaP, Paul e Dhir *et al.* (2005) desenvolveram outro estudo com análise de amostras de plasma a partir de uma série de indivíduos, incluindo doentes com CaP, doadores saudáveis ?? e doentes com outros tipos de carcinoma ou condições benignas. A média plasmática de EPCA em doentes com CaP foi significativamente maior do que as das outras populações, com uma sensibilidade de 92% para doentes com CaP, especificidade de 100% para doadores saudáveis e especificidade geral de 94% para doadores controlos. Ao comparar os níveis de PSA e EPCA, foi encontrada correlação inversa, justificada talvez pela maioria dos valores de PSA estarem entre 4-10 ng / mL. Não houve correlação entre o grau de Gleason e o nível de EPCA. Os dois doentes com diagnóstico de prostatite, doença muitas vezes associada com PSA elevado, tinham níveis de EPCA abaixo do valor de corte. Se essa tendência permanecer consistente em estudos maiores, então o EPCA poderia ajudar a diferenciar o CaP de outras condições benignas. O estudo mostrou ainda que na imuno-histoquímica nem todos os CaP expressam EPCA. A carga tumoral nesses indivíduos pode ser tão pequena que o ensaio não é capaz de detectar o marcador. Isso não deve limi-

tar a utilidade do ensaio, já que ele pode ser usado em conjunto com o PSA que tem uma alta sensibilidade, e ainda detectar quase todos os homens com CaP. Nesse estudo não foi avaliada a relação do EPCA com metástase, porém os resultados sugeriram a existência de relação e que, a HGPIIN e PIA por si só não são suficientes para cursar com valores detectáveis de EPCA. A idade provavelmente não influencia os níveis de EPCA. Esse foi o primeiro ensaio clínico a demonstrar a capacidade do EPCA para identificar especificamente doentes com CaP. A sua sensibilidade e especificidade juntamente com a sua capacidade de identificar indivíduos com CaP antes de uma biópsia positiva, torna esse marcador um potencial complemento ao PSA para o diagnóstico precoce do CaP¹².

No estudo de Leman *et al.* (2007), o EPCA-2.22, um epítipo da proteína EPCA-2 (outra matriz proteica nuclear diferente do EPCA) teve uma especificidade de 92% para homens saudáveis e para aqueles com HBP, e uma sensibilidade de 94% para CaP²⁰. Mostrou também ser altamente preciso na diferenciação entre doença localizada e extracapsular, porém ainda não há relatos publicados sobre sua associação com desfechos clínicos em doentes CaP¹⁸. Num outro estudo, Leman *et al.* (2009), avaliaram um epítipo distinto da mesma proteína: EPCA-2.19 que revelou uma sensibilidade de 91% em homens normais e especificidade de 94%²¹. Foram identificadas deficiências metodológicas, e assim, estudos maiores e independentes são aguardados para confirmar esses dados promissores^{10,22}.

A HGPIIN é atualmente discutida como um fator de risco para o CaP. A taxa de incidência de carcinoma em biópsias repetidas após detecção de HGPIIN varia de 22 a 60%. Até o momento, não há variáveis patológicas, moleculares ou clínicas que auxiliem na identificação de quais os doentes com HGPIIN que se encontram com risco aumentado de desenvolvimento de CaP¹⁶.

Num estudo realizado por Zhao, *et al.* (2010) observou-se aumento significativo do EPCA nas amostras iniciais obtidas de doentes com HGPIIN isolado que cursaram posteriormente com CaP em comparação com amostras obtidas daqueles que não tiveram CaP subsequente¹⁶. Tomados em conjunto com os resultados anteriores para imunomarcagem do EPCA^{11,3}, estes dados significam que o EPCA pode ser usado como um potencial marcador preditivo para início de CaP. Não se verificou correlação entre EPCA inicial, *score* de Gleason e estágio tumoral assim como noutros estudos^{19,3}, apoiando a idéia de que a expressão do EPCA ocorre precocemente durante o desenvolvimento de carcinoma. Nesse estudo, os resultados mostraram que provavelmente a idade não influencia os níveis séricos de EPCA em doentes com HGPIIN isolado. O EPCA

sérico inicial, apresentou especificidade de 97,5% e sensibilidade de 100% para detecção de CaP subsequentes, além de um VPP de 93,9% e um VPN de 100% nesse conjunto de doentes, resultados semelhantes a estudos anteriores^{19,20,21}. Embora seja necessário um estudo maior, estes resultados podem ter implicações clínicas significativas para o tratamento de um doente com HGPIN isolada. Os indivíduos com HGPIN isolada com níveis séricos iniciais de EPCA $\geq 1,10$ unidades de absorvância deveriam ser acompanhados mais de perto do que aqueles que com EPCA $< 1,10$, independentemente de alterações de PSA ou ao EDR. O EPCA pode ser um poderoso biomarcador para a detecção precoce de CaP em doentes com HGPIN isolada¹⁶.

Em outro estudo, Zhao, *et al.* (2010) objetivou determinar se os níveis séricos pré-operatórios de EPCA poderiam prever a presença de carcinoma da próstata incidental (IPCA) em doentes submetidos a ressecção transuretral de próstata (RTUP) como tratamento para HPB. Com um corte de 10 ng/ml, o EPCA tinha uma especificidade de 100% para homens saudáveis ?? e uma especificidade de 98% / sensibilidade de 100% para separar homens com carcinoma da próstata incidental (IPCA) daqueles sem tal neoplasia maligna. Os níveis séricos de EPCA em doentes com IPCA foram significativamente maiores do que naqueles sem cancro e em controlos saudáveis enquanto que a presença de cateter transuretral e/ou em tratamento com inibidores da 5 α -redutase não tiveram efeito sobre os níveis de EPCA. Este estudo mostrou que, em primeiro lugar, o EPCA pode ser usado como um marcador biológico altamente sensível e específico para prever a presença de IPCA e também ajudar a reduzir biópsias desnecessárias realizadas antes de RTUP em doentes com HBP¹⁷.

Mais recentemente, Zhao, *et al.* (2011), investigaram prospectivamente a expressão EPCA em uma coorte de doentes com CaP compreendendo carcinomas clinicamente localizados que se submetem à PR, e com a doença localmente avançada e metastática que receberam terapêutica de privação androgénica (ADT), como único tratamento. Ao contrário dos achados anteriores, o EPCA pré-tratamento foi significativamente correlacionado com o *score* de Gleason e estágio clínico. Os maiores valores foram em doentes com estágio avançado e metastático; os tumores com *score* de Gleason entre 7 e 10, ou estágio T3-T4 tendem a ter um nível sérico significativamente maior de EPCA do que aqueles com *score* Gleason ≤ 6 ou T1-T2. Quanto à associação entre os níveis pré-tratamento de EPCA e a doença em progressão, foram avaliadas alterações de EPCA antes do tratamento entre os doentes com e sem doença em progressão. Todos os doentes com doença progressiva tinham níveis séri-

cos significativamente mais altos de EPCA do que aqueles sem progressão. Não houve correlação estatisticamente significativa do EPCA com a idade do doente e valores de PSA pré-tratamento. A expressão do EPCA parece estar associada positivamente com a carga tumoral independentemente dos níveis séricos de PSA. Foi avaliada a relação entre o EPCA pré-tratamento e o início da recorrência bioquímica (RB) após a PR. O intervalo de RB após a PR foi menor nos doentes com maiores valores de EPCA pré-tratamento. O valor de EPCA foi significativamente associado com o *score* de Gleason e com o risco de progressão do PSA após a PR. Aqueles com valores elevados de EPCA tiveram menor tempo para alcançar um status de PIA¹⁸.

Com base nesses dados, há pelo menos dois potenciais benefícios clínicos para a identificação dos níveis EPCA pré-tratamento. O primeiro é prognóstico e relaciona-se ao fato de um maior valor de EPCA pré-tratamento poder adicionar um maior risco de progressão da doença. O EPCA antes de PR tem o potencial de identificar doentes com risco elevado de recorrência bioquímica no pós-operatório, fornecendo assim informações oportunas para orientar intervenções neoadjuvante ou adjuvante nesse período. O segundo é terapêutico e relaciona-se com o fato de o EPCA poder ajudar na identificação dos doentes que beneficiariam com a terapêutica multimodal e poder ser uma nova ferramenta para compensar as atuais limitações diagnósticas do PSA.

Esse estudo demonstrou que calcular o EPCA antes do tratamento pode ajudar na identificação de doentes com CaP com maior risco de progressão, tornando-se na prática clínica um potencial preditor prognóstico na progressão CaP pela manifestação do fenótipo em análise de sobrevivência. Foi ressaltada a importância de estudos de coorte com maior população e em mais raças, para que o EPCA se confirme como um importante biomarcador e um indicador terapêutico.

Conclusões

Apesar da revolução causada pelo PSA no diagnóstico e tratamento do CaP, a simples dosagem desse biomarcador cursa com inúmeras limitações. Vários novos marcadores estão sendo estudados, entre eles o EPCA, que parece mostrar-se específico e precoce, reduzindo assim um grande número de biópsias desnecessárias e dúvidas quanto ao diagnóstico. Embora estudos prévios não tenham encontrado relação entre EPCA e o grau de Gleason / estágio tumoral, o último estudo citado trouxe sim correlação, trazendo expectativas no que diz respeito a encontrar-se um biomarcador capaz de revelar algo sobre o prognóstico / comportamento

tumoral e auxiliar na difícil decisão entre realizar vigilância ativa ou promover tratamento curativo.

Referências

1. Paiva EP, Motta MCS, Griep RH. Barreiras em relação aos exames de rastreamento do câncer de próstata. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011; 19: 73-80.
2. Santos-Filho SD, Missailids S, Fonseca AS, Bernardo-Filho, M. Prostate cancer, treatment modalities and complications: an evaluation of the scientific literature. *Braz Arch Biol Technol* 2008; 51:51-6.
3. Srougi M, Ribeiro LAR, Piovesan AC, Colombo JR, Nesrallah A. Doenças da próstata. *Rev Med, São Paulo*. 2008; 87:166-77.
4. Wright JL, Lange PH. Potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol* 2007; 9:207-13.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer. Rastreamento para o câncer de próstata. Diretrizes. Disponível em: http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/diretriz_rastreamento_prostata.pdf. Acesso em: 17 out. 2011.
6. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, *et al*. Outcomes in localized prostate cancer: national Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:950-8.
7. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, *et al*. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009; 302: 1202-9.
8. Albertsen PC. The unintended burden of increased prostate cancer detection associated with prostate cancer screening and diagnosis. *Urology* 2010; 75:399-405.
9. Kourief C, Sahoyl M, Grange P, Muir G. Prostate specific antigen through the years. *Arch Ital Urol Androl* 2009; 81:195-8.
10. Sardana G, Dowell B, Diamandis EP. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Clinical chemistry* 2008; 54: 1951-60.
11. Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, *et al*. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. *Journal of Urology* 2004; 171:1419-23.
12. Paul B, Dhir R, Landsittel D, Hitchens MR, Getzenberg RH. Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen. *Cancer Res* 2005; 65:4097-100.
13. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157:120-134.
14. Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW. Biomarkers for cancer. *Annu Rev Med* 2009; 20: 139-51.
15. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, *et al*. Clinical utility of PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008; 54: 1081-1088.
16. Zhao Z, Zeng G. Increased serum level of early prostate cancer antigen is associated with subsequent cancer risk in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:505-512.
17. Zhao Z, Zeng G, Zhong W. Serum early prostate cancer antigen (EPCA) as a significant predictor of incidental prostate cancer in patients undergoing transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer* 2010; 70:1788-98.
18. Zhao Z, Ma W, Zeng G, *et al*. Serum early prostate cancer antigen (EPCA) level and its association with disease progression in prostate cancer in a chinese population. *PloS One* 2011; 6:1-8.
19. Paul B, Dhir R, Landsittel D, Hitchens MR, Getzenberg RH. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. *Cancer Research* 2005; 65:4097-4100.
20. Leman ES, Cannon GW, Troek BJ, *et al*. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology* 2007; 69:714 -20.
21. Leman ES, Magheli A, Cannon GW, Mangold L, Partin AW; Getzenberg RH. Analysis of a serum test for prostate cancer that detects a second epitope of EPCA-2. *Prostate Cancer* 2009; 69:1188-94.
22. Diamandis EP. POINT: EPCA-2: a promising new serum biomarker for prostatic carcinoma? *Clin Biochem* 2007; 40:1437-9.
23. Uetsuki H, Tsunemori H, Taoka R, Haba R, Ishikawa M, Kakehi Y. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. *Journal of urology* 2005; 174:514-8.