

Níveis de antígeno específico da próstata em pacientes com fatores de risco para transtornos do carcinoma da próstata

Prostate-specific antigen levels in patients with risk factors for prostate carcinoma disorders

Mercedes Terreros; Yolanda Cristina Valdés; Lourdes Beatriz Gonzáles; Onay Adonys Mercader; Sebastián Romero

Facultad de Medicina, Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES), Guayas, Ecuador.

RESUMO

Objetivo: Verificar a associação entre o nível sérico do antígeno prostático específico (PSA) e a presença de fatores de risco para doenças da próstata em pacientes adultos com infecções urogenitais. **Materiais e métodos:** Estudo analítico transversal do PSA em 60 pacientes com idades entre 40 e 65 anos, de janeiro a dezembro de 2013. A quantificação do PSA foi realizada em soro por quimioluminescência em fase sólida em dois ciclos de marcadores: 1. anticorpo monoclonal de rato (mAb); e 2. anticorpo policlonal de cabra (pAbs). Depois de cada ciclo, o antígeno livre foi retirado. As leituras foram feitas no equipamento automatizado INMULITE ONE Siemens®. Do PSA foram usados 0-2,5 ng/ml para calcular a taxa de distribuição do antígeno, e sua análise estatística bivariada foi apresentada em oposição a exames anteriores e a fatores de risco endógenos e relativos ao ambiente. **Resultados:** Prevaleram os pacientes entre 50 e 60 anos de idade, com histórico familiar de casos de infecções urogenitais e sexualmente transmissíveis, hábitos tóxicos e exposição a riscos ocupacionais. Sessenta e dois por cento dos pacientes apresentaram níveis adequados de PSA; os demais, níveis levemente elevados e muito elevados. Na análise estatística, uma associação significativa ($p < 0,001$) de PSA foi descoberta em oposição a exames anteriores. Uma associação significativa ($p = 0,001$) de PSA também foi descoberta em oposição a idade, histórico familiar, histórico patológico pessoal, hábitos tóxicos e risco à exposição. **Conclusão:** A alta taxa de associação encontrada entre PSA em oposição à idade e a outros fatores de risco poderia ser usada como valor preditivo para câncer de próstata (Pca) ou outras doenças prostéticas.

Unitermos: antígeno prostático específico; fatores de risco; neoplasia prostática.

ABSTRACT

Objective: To verify the association between the prostate-specific antigen (PSA) serum concentration and the presence of risk factors for prostate diseases in adult patients with urogenital infections. **Materials and methods:** Analytical cross-sectional study of PSA in 60 patients aged 40 to 65 years, from January to December 2013. PSA quantification was performed in serum by solid-phase chemiluminescence in two label cycles: 1. mouse monoclonal antibody (mAb); and 2. goat polyclonal antibody (pAbs). After each cycle the free antigen was removed. The readings were taken on the INMULITE ONE Siemens® automated equipment. From the PSA, 0.0-2.5 ng/ml was used to calculate the antigen distribution trend, and a bivariate statistical analysis of PSA was as opposed to previous exams, and endogenous and environmental risk factors detected. **Results:** Patients between 50-60 years of age, with a family history of urogenital and sexually transmitted infections, toxic habits, and exposure to occupational risk prevailed. Sixty-two percent of patients presented normal PSA levels, and the remaining presented slightly elevated and very high PSA levels. In the statistical analysis, a significant association ($p < 0.001$) of PSA was found as opposed to previous tests. A significant association ($p = 0.001$) was also found between PSA versus age, family history, personal pathological history, toxic habits, and risk exposure. **Conclusion:** The high association rate found between PSA versus age and other risk factors could be used as a predictive value for prostate cancer (Pca) or other prostate disorders.

Key words: prostate-specific antigen; risk factors; prostate cancer.

RESUMEN

Objetivo: Verificar la asociación entre el nivel sérico del antígeno prostático específico (APE) y la presencia de factores de riesgo para enfermedades de próstata en pacientes adultos con infecciones urogenitales. **Materiales y métodos:** Estudio analítico, transversal acerca del APE en 60 pacientes con edades entre 40 y 65 años, de enero a diciembre del 2013. La cuantificación del APE fue realizada en suero por quimioluminiscencia en fase sólida en dos ciclos de marcadores utilizando: 1. anticuerpo monoclonal de ratón (mAb); y 2. anticuerpo policlonal de cabra (pAbs). Después de cada ciclo, el antígeno libre se eliminó. Las lecturas se realizaron en un equipo automatizado Immulite One Siemens®. Se utilizaron 0-2,5 ng/ml del APE para determinar el nivel de distribución del antígeno, y su análisis estadístico bivariado se estableció en comparación con exámenes anteriores y factores de riesgo endógenos y relativos al entorno. **Resultados:** Prevalcieron los pacientes entre 50 y 60 años de edad, con antecedentes familiares de infecciones urogenitales y de transmisión sexual, hábitos tóxicos y exposición a riesgos laborales. Sesenta y dos por ciento de los pacientes presentaron niveles adecuados de APE; los demás, niveles ligeramente elevados y muy elevados. En el análisis estadístico, una asociación significativa ($p < 0,001$) de APE fue descubierta versus exámenes previos. También se descubrió una asociación significativa ($p = 0,001$) de APE versus edad, antecedentes familiares, antecedentes patológicos personales, hábitos tóxicos y exposición a riesgo. **Conclusión:** El alta asociación encontrada entre APE versus edad y otros factores de riesgo podría ser usada como valor predictivo para cáncer de próstata (CaP) u otras enfermedades prostáticas.

Palabras clave: antígeno prostático específico; factores de riesgo; neoplasia prostática.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (PCa) é um tumor sólido maligno, geralmente assintomático por vários anos; é a segunda causa de morbimortalidade na população masculina acima de 50 anos⁽¹⁻⁶⁾. Na América Latina, a alta prevalência e o aumento de novos casos de PCa estão relacionados com a falta de programas de prevenção para detectar neoplasias no estágio inicial, de modo que, quando o paciente vai à clínica, o tumor está em estado avançado⁽⁷⁾. Estatísticas coletadas no Brasil, na Colômbia, no Equador e na Costa Rica mostram um aumento na prevalência de morbidade associada ao PCa⁽⁷⁻¹⁰⁾.

A Rede Nacional de Câncer no Equador tem disponível os registros de casos de câncer em Quito, Guayaquil, Manabí, Cuenca, Loja e Los Ríos, o que permitiu estimar a prevalência e a incidência de morbimortalidade por PCa na população masculina. Em Guayaquil, a taxa estimada de prevalência de PCa foi de $31,3 \times 100.000$ habitantes, tornando-se o segundo câncer mais comum em homens na cidade⁽¹⁰⁾. No país, existe certa tendência de aumento na prevalência desse tipo de tumor. Em 2014, dos 906 novos casos de câncer em homens, o PCa ocupou o primeiro lugar, com 143 casos (15%)⁽¹⁰⁾.

A tendência à prevalência de PCa pode estar relacionada com o desenvolvimento carcinogênico lento e progressivo, que depende de fatores endógenos e ambientais, e com a disponibilidade e a sensibilidade dos testes diagnósticos utilizados no estudo da glândula em homens assintomáticos com 40 anos ou mais⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

Os marcadores clínicos de anormalidades da próstata incluem o exame retal digital (ERD), com 69% e 92% de sensibilidade e especificidade, respectivamente, e a quantificação sérica total do antígeno prostático específico (PSA), com 84,5% e 98%⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Os resultados do ERD dependem da experiência do profissional que o faz; enquanto o PSA depende da sensibilidade e da precisão da técnica analítica⁽²¹⁾: a mais sensível e precisa é a quimioluminescência, que foi utilizada neste estudo. No entanto, o uso de valores de corte do PSA total *versus* idade e uso de técnicas analíticas mais precisas e sensíveis, como a quimioluminescência, podem contribuir para as medições de triagem individual⁽²²⁾ da presença de PCa na atenção primária à saúde.

Os critérios controversos para o uso do PSA como indicador de alterações prostáticas são devido ao risco de sobrediagnóstico e tratamento excessivo⁽²³⁾ ou podem ser por conta do valor de corte recomendado que não leva em consideração a idade do paciente, que poderia explicar a presença de PCa em indivíduos com valores < 4 ng/ml^(24, 25). Embora haja novos marcadores para o PCa, a correlação entre PSA *versus* ERD positivo, anos de idade e presença de fatores de risco nos pacientes aumenta o valor preditivo das proteínas no diagnóstico do PCa^(22, 26, 27).

MATERIAIS E MÉTODOS

Um estudo analítico transversal dos níveis séricos do PSA foi realizado em 60 pacientes com idades entre 40 e 60 anos, internados por alterações urológicas no Hospital Ángel Felicísimo Roja,

Guayaquil, Equador, de janeiro a dezembro de 2013, incluindo aqueles que consentiram em participar voluntariamente.

As variáveis incluíram idade, histórico familiar (HF), história pregressa (HP), hábitos tóxicos, exposição ocupacional e resultados do ERD e da ultrassonografia transretal (UT). O PSA foi quantificado no soro obtido por centrifugação de 5 ml de sangue de cada paciente por quimioluminescência sequencial automatizada em fase sólida no equipamento INMULITE ONE Siemens® e reagentes Siemens, utilizando o valor de corte ≤ 4 ng/ml para leituras.

Na técnica de quimioluminescência em fase sólida (esferas), as esferas são revestidas com anticorpos monoclonais de camundongo para PSA (mAb anti-PSA) e incubadas: no primeiro ciclo de reação, o complexo mAb-PSA é formado; em seguida, a amostra é lavada e centrifugada para remover o PSA livre. No segundo ciclo, o anticorpo policlonal de cabra é conjugado com fosfatase alcalina (intestino de cabra), que é adicionada para formar o complexo mAb-PSA.

Embora o valor de corte ≥ 4 ng/ml tenha sido utilizado para as leituras, levando em consideração a mediana calculada de PSA na amostra de pacientes, os resultados foram categorizados como basal (0-2 ng/ml), ligeiramente elevado (2,1-4 ng/ml), moderado alto (4,1-10 ng/ml) e consideravelmente alto ($\geq 10,1$ ng/ml).

Análise estatística

Para a interpretação dos resultados, o pacote estatístico SPSS v. 21 foi utilizado. Para a interpretação dos métodos diagnósticos de PCa, testes e estatísticas não paramétricos foram aplicados. A análise exploratória foi utilizada apenas para a distribuição dos valores de PSA no nível da amostra do paciente. Os resultados mostraram que esse biomarcador não atendeu aos requisitos de aleatoriedade e homocedasticidade; portanto, o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis de amostras independentes foi utilizado para comparar a variação do PSA nos grupos submetidos a outros testes, e o teste *U* de Mann-Whitney com correção de Bonferroni, para determinar diferenças entre os grupos. Para a correlação de PSA *versus* idade, o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado; para a comparação bivariada do PSA *versus* variáveis não contínuas: HP, HF, hábitos de consumo tóxico e exposição ocupacional, foi utilizado o teste de independência do qui-quadrado para tabelas de contingência.

RESULTADOS

Presença de fatores de risco na amostra do estudo

Na amostra do estudo ($n = 60$) com indivíduos com idade entre 40 e 65 anos, foi observada a predominância de pacientes

entre 50 e 60 anos para uma média calculada de 54 ± 7 anos de idade. Do número total de pacientes, 38 (63%) tinham histórico familiar: 27 (45%) de infecções do trato urogenital (ITU), 11 (18%) de infecções sexualmente transmissíveis (IST), oito (13%) de câncer e seis (10%) de obesidade.

Por outro lado, 24 (40%) pacientes apresentavam HP de ITUs; 10 (17%), câncer; cinco (13%), ISTs; e cinco (13%), obesidade. Entre outros fatores de risco, 18 (30%) consomem álcool; 14 (23%), tabaco; e 10 (17%), café. Além disso, o risco de exposição ocupacional foi encontrado em 31 (52%) casos: nove (15%) à radiação, nove (15%) a gases tóxicos, cinco (8%) a produtos químicos e oito (13%) a agentes biológicos.

Níveis de concentração do PSA total na amostra do estudo

Antes da quantificação dos níveis séricos de PSA, os pacientes foram submetidos a outros tipos de exames laboratoriais, incluindo biópsia. Dos 60 pacientes internados, 23 (38%) foram submetidos ao ERD; 33 (55%), a UT e quatro (6%), a biópsias. Isso demonstra não conformidade com o protocolo a ser seguido no diagnóstico de câncer da próstata, no qual a quantificação do PSA e do ERD deve ser realizada antes da UT e da biópsia.

Na **Figura 1**, o número mais alto desses casos teve PSA médio > 4 ng/ml, para uma média calculada de $5,77 \pm 13,92$ ng/ml, em que o valor do desvio padrão (DP) indica alta variabilidade individual; portanto, uma mediana de 1,75 ng/ml foi tomada como medida de tendência central (Figura 1). Utilizando um valor de corte de 1,75 ng/ml para PSA, 37 (62%) pacientes foram classificados com níveis basais (0-2,5 ng/ml); 19 (32%), com níveis levemente elevados (2,6-10 ng/ml) e quatro (6%) com

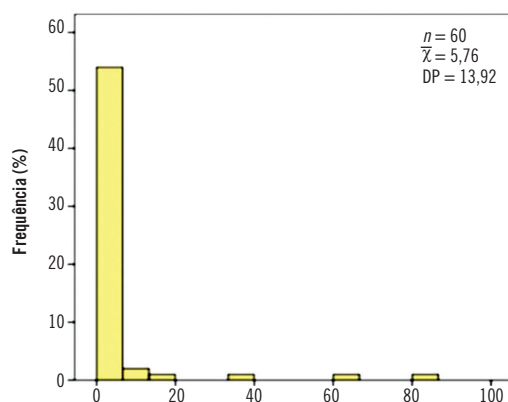


FIGURA 1 – Histograma de distribuição dos pacientes de acordo com o valor de corte de PSA de 4 ng/ml

Fonte: Quantificações quimioluminométricas do PSA.

PSA: antígeno prostático específico; DP: desvio padrão.

nível moderado a consideravelmente alto (19,9 ng/ml e 20 ng/ml, respectivamente) (Figura 2).

Na Figura 3, apresentamos um diagrama e o gráfico de dispersão absoluta e relativa de comparação do PSA versus ERD, UT e biópsia, com o teste de hipótese de Kruskal-Wallis muito significativo ($p < 0,001$), o que indica que pelo menos em um dos grupos de exames anteriores o antígeno apresenta uma distribuição diferente. Nesse sentido, observa-se que os maiores valores de PSA estavam localizados no grupo “biópsia”; embora seja justamente nesse grupo a maior dispersão dos valores antigênicos (Figura 3).

Por outro lado, o teste U de Mann-Whitney com a correção de Bonferroni foi significativo ($p < 0,017$). Resultado semelhante foi encontrado nas comparações bivariadas dos testes anteriores e de pós-quantificação do PSA; as diferenças de UT versus ERD ($p = 0,001$) e de UT versus biópsias ($p = 0,001$) foram muito significativas.

Relação entre níveis de PSA e fatores de risco para PCa

Distribuição dos pacientes por idade e [PSA]

Em 25 (42%) pacientes, o PSA estava acima dos valores de corte por faixa etária. Vale ressaltar que quatro (13%) casos na faixa etária de 50 a 63 anos apresentaram PSA > 10 ng/ml (19,5 ng/ml, 63,6 ng/ml, 36,6 ng/ml; 84,4 ng/ml), indicando que existe uma associação entre o aumento dos níveis de antígeno com o volume do tumor e a idade dos pacientes.

Análise estatística da associação entre PSA e HF

Na avaliação da associação entre PSA versus HF, o teste de independência por qui-quadrado de tabelas de contingência foi utilizado para contrastar a hipótese nula que sustenta: “duas variáveis qualitativas não estão associadas”, aplicando a categorização dos valores de PSA: 0,0-2,5 ng/ml; 2,6-10 ng/ml; 10,1 ng/ml e 20 ng/ml. Valores baixos de PSA foram observados em 26 (43%) pacientes com HF de ISTs e levemente elevados em 12 (20%) com ITUs (Figura 4).

De acordo com os resultados do teste do qui-quadrado, existe uma associação significativa ($p < 0,05$) entre os níveis de concentração de PSA e HF do paciente ($p = 0,001$), o que sugere a influência da HF na distribuição dos valores de PSA. Resultado semelhante foi encontrado na análise de PSA versus HP, na qual o teste do qui-quadrado de Pearson foi marcadamente significativo ($p = 0,001$), confirmando que existe uma associação significativa entre PSA e HP na amostra de pacientes estudados.

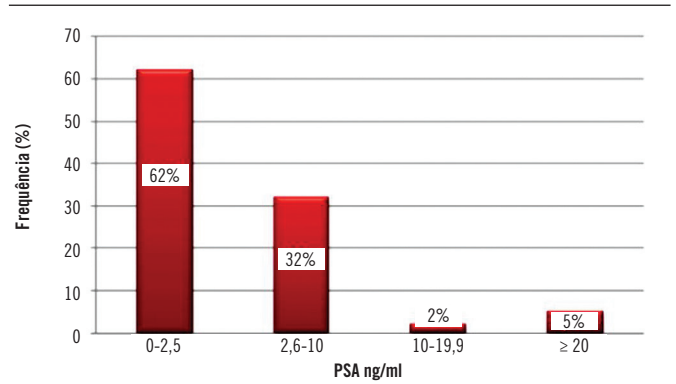


FIGURA 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com a estratificação dos níveis séricos de PSA categorizados em basal, levemente moderado e consideravelmente alto

PSA: antígeno prostático específico; DP: desvio padrão.

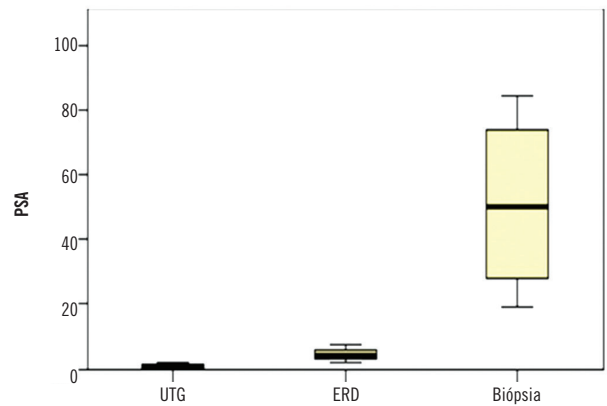


FIGURA 3 – Diagrama de extremos e quartis da distribuição da variável sérica PSA em cada grupo de pacientes submetidos a exames anteriores

PSA: antígeno prostático específico; UTG: ultrassonografia transretal guiada; ERD: exame retal digital da próstata.

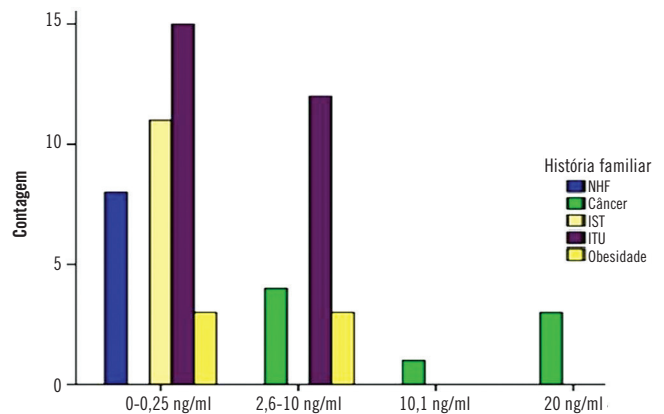


FIGURA 4 – Histograma da distribuição dos níveis de concentração do PSA de acordo com a história patológica da família

PSA: antígeno prostático específico; IST: infecções sexualmente transmissíveis; ITU: infecções do trato urogenital.

Associação entre PSA e hábitos tóxicos

Na comparação do PSA *versus* os hábitos tóxicos, o teste do qui-quadrado de Pearson foi muito significativo ($p = 0,001$); portanto, é possível garantir que exista associação entre o aumento dos níveis séricos de PSA e os hábitos tóxicos.

Associação entre PSA e exposição a risco ocupacional

Na análise da associação entre PSA sérico *versus* exposição profissional a fatores de risco, o teste qui-quadrado de Pearson foi significativo ($p = 0,001$), o que sugere que exista uma significativa associação entre PSA e exposição ocupacional.

Vale ressaltar que em cinco (50%) dos 10 pacientes expostos à radiação, o PSA foi > 4 ng/ml (5,9 ng/ml, 5,3 ng/ml, 63,6 ng/ml, 6,9 ng/ml e 19,3 ng/ml); dos cinco (8%) expostos a agentes químicos, apenas dois tinham PSA muito alto (84,4 ng/ml e 36,6 ng/ml). Por outro lado, dos nove (15%) casos expostos a gases tóxicos, em cinco o PSA foi de 4,1-6,3 ng/ml, sendo classificado como ligeiramente elevado.

DISCUSSÃO

O PCa é a neoplasia mais frequente e a segunda causa de morte da população masculina nos Estados Unidos^(1, 3). A nível global, a taxa de incidência e mortalidade mostra grande variabilidade entre os países^(2, 4-7). Os Estados Unidos, em 2014, registraram 172.258 novos casos e 28.343 mortes por PCa⁽³⁾. Por outro lado, estima-se em 2018 cerca de 1.735.350 novos casos e 609.640 mortes por câncer nos Estados Unidos. Desperta a atenção como 19% (164.690) de novos casos e 9% (29.430) de mortes sejam devido ao PCa⁽²⁸⁾.

A alta prevalência e mortalidade do PCa na população masculina na América Latina e no Caribe é atribuída à irregularidade das políticas de rastreamento e à ausência de sintomas indicativos durante os estágios iniciais do desenvolvimento do tumor⁽⁷⁾. As condições influenciam a evolução progressiva das células tumorais, de modo que, quando o paciente

chega ao consultório médico com um problema urológico, o tumor está em um estágio avançado, o que limita as opções de terapia eficaz e aumenta o risco de mortalidade.

No estudo multicêntrico de Gelpi *et al.*, em 2010⁽²⁴⁾, com 63.926 homens sem sintomas de alterações prostáticas, os valores de corte do PSA foram estabelecidos por faixa etária, demonstrando o efeito do fator idade nas variações dos níveis circulantes da proteína. Na amostra estudada predominaram pacientes com idade superior a 50 anos; além da HF, consumo de substâncias tóxicas e exposição ocupacional a agentes físicos, químicos e biológicos são fatores de risco para alterações patológicas da próstata⁽¹⁾.

Embora o ERD e o PSA tenham se mostrado eficazes no diagnóstico de prostatite e PCa, existem critérios controversos para o valor da semiologia da proteína, o qual é atribuído ao valor de corte (≤ 4 ng/ml) dos laboratórios clínicos. Como o valor de ≤ 4 ng/ml não permite garantir a ausência de alteração patológica da próstata, como foi demonstrado por outros estudos⁽²⁶⁻²⁸⁾ para a comparação das variações de PSA *versus* outros riscos indicadores para PCa, foi utilizada a mediana calculada por faixa etária.

No processamento estatístico dos valores de PSA *versus* variáveis qualitativas (idade, HF, HP, consumo tóxico e exposição ocupacional) pelo teste não paramétrico de qui-quadrado para tabelas de contingência, foi encontrada uma associação muito significativa ($p < 0,001$) do PSA com HF, HP, hábitos tóxicos e exposição ao risco ocupacional, o que nos permite garantir, com 99% de confiança, a existência de associação entre esses pares de variáveis. Na comparação da variável quantitativa do PSA com os resultados de ERD, UT e biópsia, o teste de Kruskal-Wallis foi significativo ($p < 0,05$), indicando que os níveis de antígeno são diferentes em pelo menos um dos grupos, enquanto os resultados do teste *U* de Mann-Whitney não diferem dos observados por outros investigadores, pois confirmam a influência da HF e de fatores de risco exógenos no desenvolvimento do PCa.

CONCLUSÃO

A alta taxa de associação encontrada entre PSA *versus* idade e outros fatores de risco pode ser utilizada como um valor preditivo para Pca ou outros distúrbios prostáticos.

REFERÊNCIAS

1. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2014 incidence and mortality web-based report. CDC and Prevention, and NCI. 2017. Disponível em: <http://www.cdc.gov/uscs>.

2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr; 61(2): 134.

3. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades e Instituto Nacional del Cáncer; 2017. Disponível em: <http://www.cdc.gov/uscs>.

4. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol. 2012; 61: 1079-92.

5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base, no. 11 Franc. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.
6. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, et al. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. *Eur Urol*. 2016 Nov; 70(5): 862-74. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.043. Epub 2016.
7. Pow-Sang M, Destefano V, Astigueta JC, et al. Cáncer de próstata en Latinoamérica. *Actas Urol Esp*. 2009; 33(10): 1057-61. Disponível em: www.elsevier.es/actasuro.
8. Organización Panamericana de la Salud. PAO/WHO. Salud en las Américas 2007. Disponível em: <http://www.paho.org/spanish/dd/ais/coredata.htm>.
9. Ministerio de Salud de Costa Rica. Estadística de Cáncer. Registro Nacional de Tumores; 2014.
10. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) Ecuador. Registro de tumores en hombres; 2010. SOLCA 2014.
11. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17(4): 337-47.
12. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2009; 6: 87-95. Doi: 10.1038/ncpuro1290.
13. Fernández L, Galán Y, Jiménez R, et al. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de cáncer de próstata. *Rev Cub Salud Pública* 2005; 31(3). ISSN 1561-3127.
14. Ferris-i-Tortajada J, Berbel-Tornero O, García-Castell J, et al. Factores de riesgo ambientales no dietéticos en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp Elsevier*. 2011; 35(5): 289-95.
15. Ortiz-Arrazola GL, Reyes-Aguilar A, Grajales-Alonso I, et al. Identificación de factores de riesgo para cáncer de próstata. *Enferm Univ*. 2013; 10(1): 3-7. Disponível em: www.elsevier.es.
16. Fernández L, Galán Y, Jiménez R, et al. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de cáncer de próstata. *Rev Cub Salud Pública* 2005; 31(3). Disponível em: <http://bit.ly/XlzLUJ>.
17. López Chente-Casado J, Soto-Guzmán A, Candia-Platab MC, et al. Valor clínico del tacto rectal y el antígeno prostático específico en la detección oportuna del cáncer de próstata en Hermosillo, Sonora. *Rev Mex Urol*. 2013; 73(6): 299-306.
18. Halpern JA, Oromedia C, Shoag JE, et al. Digital rectal examination as an adjunct to prostate specific antigen in the detection of clinically significant prostate cancer. *T J Urol*. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.10.021>.
19. Sadi MV. PSA screening for prostate cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2017; 63(8): 722-725. Doi: 10.1590/1806-9282.63.08.72.
20. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test, a review of current evidence. *JAMA*. 2014; 311(11): 1143-9.
21. Navio Paredes F, Fajardo Alfaro W. Comparacion entre tacto rectal y antígeno prostático específico, con biopsia en cáncer de próstata, Hospital dos de Mayo: 2007-2016. *Rev Med Carriónica*. 2017; 4(1): 83-102.
22. Stacy L. Evidence-based versus personalized prostate cancer screening: using baseline prostate-specific antigen measurements to individualize screening. *J Clin Oncol*. 2016; 34(23): 2684-6. Doi: 10.1200/JCO.2016.68.2138.
23. Cabarkapa S, Perera M, Mc Grath S, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen: a guide to the guidelines. *Prostate Int*. 2016; 4: 125-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnril.2016.09.002>.
24. Gelpi-Méndez JA, Gómez-Fernández E, Martín-Barallat J, et al. Valores de referencia del antígeno prostático específico (PSA) en 63 926 trabajadores sin síntomas prostáticos que participaron en el cribado de cáncer de próstata desarrollado por la Sociedad de Prevención de Iberoamérica durante el año 2006. *Acta Urol Esp*. 2010; 34(8): 669-76. Disponível em: www.elsevier.es/acuro.
25. Shoag J, Halpern JA, Lee DJ, et al. Decline in prostate cancer screening by primary care physicians: an analysis of trends in the use of digital rectal examination and prostate specific antigen testing. *J Urol* 2016; 196: 1047.
26. Choi SK, Song C, Shim M, et al. Prevalence of high-grade or insignificant prostate cancer in Korean men with prostate-specific antigen levels of 3.0-4.0 ng/ml. *J Urol*. 2015; 85(3): 610-5. Doi: 10.1016.
27. Díaz S, Salirrosas M. Cáncer de próstata metastásico asociado a valores bajos de antígeno prostático específico. Reporte de caso. *Rev Peru Med Exp Salud Públ*. 2012; 29(4): 541-4.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 7-30.

AUTOR CORRESPONDENTE

Mercedes Terreros  0000-0002-4797-3091
e-mail: mterreros@simedcorp.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.