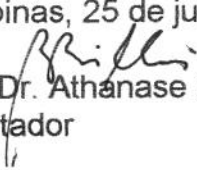


ENZO MAGRINI

**BIÓPSIA TRANSRETAL DA PRÓSTATA: CORRELAÇÃO
ENTRE TOQUE RETAL, ULTRA-SONOGRAFIA, ANTÍGENO
ESPECÍFICO PROSTÁTICO E PRESENÇA DE
ADENOCARCINOMA.**

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Área de Anatomia Patológica do aluno **Enzo Magrini**.

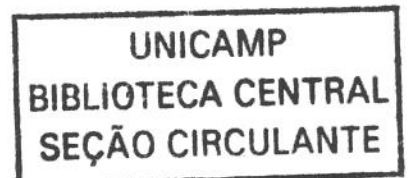
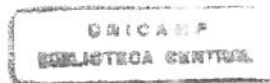
Campinas, 25 de julho de 2001.


Prof. Dr. Athanase Billis
Orientador

CAMPINAS

2001

200201361



ENZO MAGRINI

***BIÓPSIA TRANSRETAL DA PRÓSTATA: CORRELAÇÃO
ENTRE TOQUE RETAL, ULTRA-SONOGRAFIA, ANTÍGENO
ESPECÍFICO PROSTÁTICO E PRESENÇA DE
ADENOCARCINOMA.***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Ciências Médicas, área de Anatomia Patológica.*

ORIENTADOR: DR. ATHANASE BILLIS

CAMPINAS

2001

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Athanase Billis

Membros:

1. Profa. Dra. Izilda Aparecida Cardinalli

2. Profa. Dra. Maria Letícia Cintra

3. Prof. Dr. Athanase Billis

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 25.07.2001

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M276b Magrini, Enzo
 Biópsia transretal da próstata : correlação entre toque retal, ultra-
sonografia, antígeno específico prostático e presença de adenocarcinoma
/ Enzo Magrini. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

 Orientador : Athanase Billis
 Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas.

 1. Adenocarcinoma . 2. PSAn. 3. Carcinoma. 4. Ultra – som. I.
Athanase Billis. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

	PÁG.
RESUMO.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. Próstata.....	13
1.1.1. Embriologia.....	13
1.2. Anatomia.....	13
1.3. Histologia.....	16
1.4. Imunoistoquímica.....	19
1.5. Adenocarcinoma.....	19
1.5.1. Origem.....	19
1.5.2. Graduação histológica.....	22
1.5.3. Estadiamento.....	23
1.5.4. Diagnóstico.....	27
1.5.4.1. Pelo toque retal (TR).....	28
1.5.4.2. Laboratorial.....	28
1.5.4.3. Por ultra-sonografia (US).....	30
1.5.5. Biópsia de agulha.....	34
1.5.6. Correlação entre TR, PSA, US e biópsia de agulha.....	35

2. OBJETIVOS.....	39
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	41
4. RESULTADOS.....	44
5. DISCUSSÃO.....	58
6. CONCLUSÕES.....	62
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

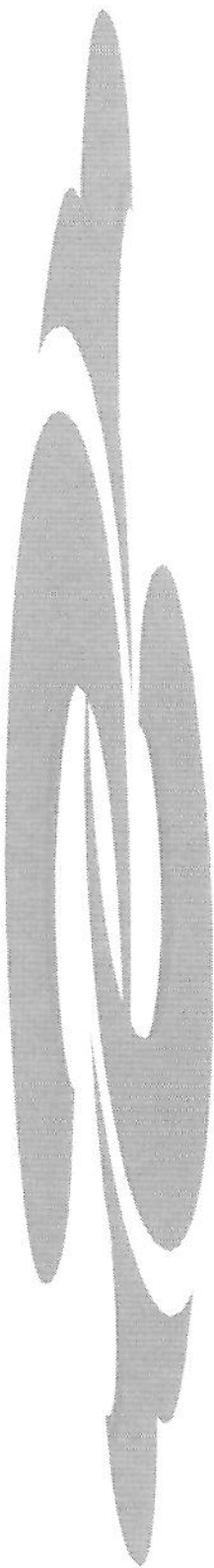
LISTA DE ABREVIATURAS

BTR	biópsia transretal da próstata
US	ultra-som
PSA	antígeno específico da próstata
TR	toque retal
SOE	suspeito sem outras especificações
NE	nódulo endurecido
LE	lobo endurecido
DE	difusamente endurecido
N	normal
NAH	nódulo ou área hipoecóica
HD	hipoecogenicidade difusa
NIP	neoplasia intraepitelial prostática
EJ	ducto ejaculador
AS	atrofia senil
MII	material inadequado ou insuficiente
HNP	hiperplasia nodular da próstata
HE	hematoxilina eosina

	PÁG.
Tabela 1: Distribuição por faixa etária de 253 pacientes submetidos a biópsia transretal da próstata e de 84 pacientes mostrando adenocarcinoma.....	45
Tabela 2: Distribuição de acordo com a raça de 253 pacientes submetidos a biópsia transretal da próstata e de 86 pacientes mostrando adenocarcinoma.....	47
Tabela 3: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com toque retal suspeito ou normal.....	49
Tabela 4: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com ultra-som suspeito ou normal.....	50
Tabela 5A: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com a dosagem de PSA.....	51
Tabela 5B: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com a dosagem de PSA.....	51
Tabela 6: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com toque retal e ultra-som suspeitos ou ambos normais.....	52
Tabela 7: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com toque retal suspeito e valor de PSA.....	53
Tabela 8: Frequência de adenocarcinoma em biópsias transretais da próstata de acordo com ultra-som suspeito ou normal e valor de PSA.....	54

Tabela 9:	Valor preditivo positivo para presença de adenocarcinoma em biópsias transretais da próstata (BTR) de acordo com toque retal (TR), ultra-som (US) e valor de PSA isolados ou combinados entre si.....	55
Tabela 10:	Frequência de positividade para adenocarcinoma em biópsia prostática de agulha de acordo com a idade, achados no toque retal (TR), ultra-som (US) e valor de PSA isolados ou combinados entre si.....	56
Tabela 11:	Presença de Adenocarcinoma da Próstata em BTR.Análise estatística comparativa.....	57

	PÁG.
Gráfico 1: Distribuição por faixa etária de 253 pacientes submetidos a biópsia transretal da próstata.....	46
Gráfico 2: Distribuição por faixa etária de 84 pacientes mostrando adenocarcinoma na biópsia transretal da próstata.....	46
Gráfico 3: Distribuição de acordo com a raça de 253 pacientes submetidos a biópsia transretal da próstata.....	48
Gráfico 4: Distribuição de acordo com a raça de 86 pacientes mostrando adenocarcinoma na biópsia transretal da próstata.....	48

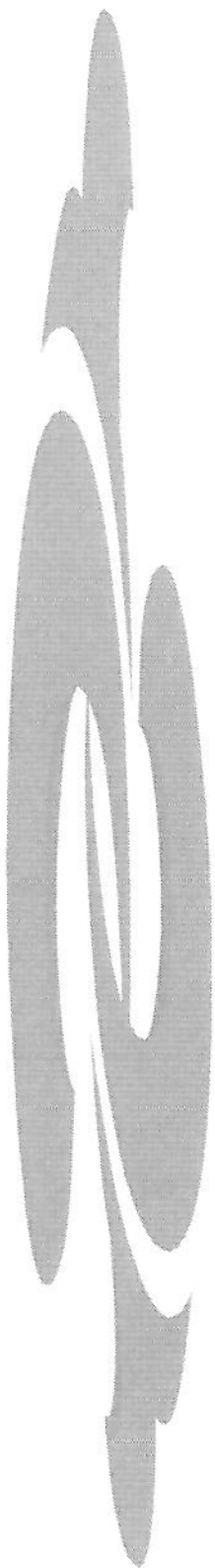


RESUMO

O presente trabalho teve como objetivos comparar vários métodos diagnósticos (dosagem d PSA, ultra-som e toque retal) para presença de adenocarcinoma na biópsia transretal da próstata. Estes métodos foram avaliados isoladamente ou associados entre si . Para tanto, foi realizado estudo retrospectivo nos arquivos do Dep. de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP. Da requisição clínica e laudo anatomopatológico de 253 pacientes biopsiados, foram obtidas informações referentes à raça e idade, métodos diagnósticos empregados e presença ou não de adenocarcinoma na biópsia transretal.

Houve positividade para carcinoma prostático em 33,99% (86/253) dos pacientes biopsiados. A idade dos pacientes com carcinoma variou de 43 a 91 anos sendo a média de 68 anos. Os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos representaram 74,07% do total de 84 adenocarcinomas. Aproximadamente 1/3 dos pacientes brancos e 1/2 dos não-brancos apresentaram positividade para carcinoma da próstata na biópsia prostática diferença esta, entretanto, estatisticamente não significativa.

Isoladamente, o $PSA > 10 \text{ ng/ml}$ foi o método diagnóstico que mais freqüentemente mostrou presença de adenocarcinoma na biópsia transretal, seguindo-se o ultra-som suspeito e o toque retal suspeito, os 3 métodos mostrando respectivamente 76,92%, 52,27% e 41,90% de positividade à biópsia. Quando os métodos diagnósticos foram associados, o toque retal suspeito + $PSA > 10 \text{ ng/ml}$ apresentaram maior positividade para carcinoma na biópsia transretal que ultra-som suspeito + $PSA > 10 \text{ ng/ml}$ e toque retal + ultra-som suspeito, as 3 associações mostrando respectivamente 92,30%, 71,42% e 67,85% de positividade. A comparação entre TR suspeito + $PSA > 10$ vs. $PSA > 10$ não é, entretanto, estatisticamente significativa.



1. INTRODUÇÃO

1.1. PRÓSTATA

1.1.1. Embriologia

A próstata humana desenvolve-se de invaginação epitelial a partir da uretra prostática no primeiro trimestre de gestação (41, 68, 69). Há pouca alteração prostática até a puberdade quando ocorre crescimento significativo (69, 81, 80, 87, 108, 112). Aos 25 ou 30 anos apresenta peso médio de 20 ± 6 g com pequeno crescimento nas 2 décadas seguintes (104). A próstata do recém-nascido apresenta túbulos não ramificados em sentido radial à uretra, com bainha fibro-muscular em arranjo circunferencial, correspondendo à cápsula (04, 41, 58, 68). A próstata começa a tomar forma na 11 semana de gestação como brotos sólidos que crescem do epitélio uretral acima e abaixo dos dutos mesonéfricos. Uma porção de cada duto mesonéfrico desenvolve-se, mais tarde em ejaculadores, "vas deferens", vesículas seminais e epidídimo. (109, 97). Os brotos epiteliais se formarão nos cinco lobos descritos por Lowsley (68). Os lobos são formados por um sistema complexo de dutos ramificados envolvidos por estroma fibro-muscular de origem mesenquimatosa. Os túbulos do lobo anterior diferenciam-se dos outros, contraindo-se, perdendo suas luzes e solidificando-se ao nascimento, já os do lobo posterior apresentam ramificações extensas prolongando-se posterior e lateralmente atrás dos lobos médio e laterais.

1.2. ANATOMIA

A próstata do adulto tem aspecto coniforme medindo aproximadamente 4 cm no diâmetro transversal, 2,5 cm no ântero-posterior e 3 cm em lateralidade e envolvida por cápsula (104). A sua base adere-se à da bexiga urinária em seu colo enquanto o ápice está fixo ao diafragma urogenital. A uretra posterior atravessa a próstata e no seu assoalho os dutos ejaculadores saem pelo "verumontanum". Superior e posteriormente, as vesículas seminais margeiam a base glandular e situam-se adjacentes às ampolas dos "vas deferens" e ureteres distais. A cápsula fibrosa é aderente ao conjuntivo extraperitonal que formam, anteriormente, a ligação com a sínfise púbica.

A veia dorsal profunda peniana e suas ramificações corre ao largo da superfície anterior da próstata. Posteriormente a fâscia de Denonvillier separa a próstata do reto. O suprimento arterial é fornecido pela artéria prostática, derivada do tronco vésico-prostático que por sua vez tem sua origem das artérias pudendas internas, vesical inferior e superior e retal média. A drenagem venosa ocorre através das veias laterais da cápsula para o plexo de Santorini e deste para as veias vesical e ilíaca interna.

A inervação da próstata é dupla, através do simpático e o parassimpático. As fibras nervosas situam-se dentro da cápsula e penetram para o interior da glândula em duas áreas. O pedículo superior nasce ao nível da base prostática, penetra a cápsula e subdivide-se em ramos que atingem cerca de 80% da glândula. O pedículo inferior próximo do ápice percorre a cápsula dentro da fâscia de Denonvillier, adjacente a uretra e músculo retouretral (119).

A drenagem linfática da próstata ocorre dos canais periacinares para o plexo periprostático e deste para os linfonodos hipogástricos, sacral, vesicais e ilíacos externos.

De acordo com McNeal (74,76,73) a uretra é o ponto anatômico referencial que divide a próstata fibro-muscular(anterior) e glandular(posterior). Entre o ápice e a base a uretra apresenta angulação de 35 graus dividindo-a em duas porções: uma proximal e outra distal. Os dutos ejaculadores passam através da próstata numa linha paralela ao plano da uretra distal e emergem no “verumontanum”. McNeal observou este aspecto e estudou cortes coronais ao longo dos dutos ejaculadores e uretra distal e demonstrou maior caracterização do tecido glandular e do sistema dutal. Com este estudo McNeal descreve outras áreas anatômicas cada uma intimamente relacionada com segmentos específicos da uretra e dutos ejaculadores.

O tecido glandular representa 2/3 da próstata sendo dividida em 4 zonas, cada qual com dutos drenando para uma parte específica da uretra. Três destas zonas ou áreas (periférica, transicional e periuretral) são similares à histologia e embriologicamente derivam do seio urogenital. A zona central difere histologicamente das anteriores pois origina-se de dutos wolffianos.(109,97).A zona periférica representa 75% do tecido glandular, envolvendo a uretra distalmente ao verumontanum e entre este e o ápice é o local

onde seus dutos emergem. Seus ácinos são pequenos, arredondados e imersos em estroma frouxo com feixes de tecido muscular. Esta mesma arquitetura é observada na zona transicional e área periuretral mas não na central. A zona periférica é local de origem freqüente de carcinoma(70%) e raramente de hiperplasia (74,78).

A zona central representa cerca de 25% do tecido glandular e envolve os dutos ejaculadores. Seus ácinos são grandes e irregulares e embebidos em estroma rico em fibras musculares que os circundam. A zona central é relativamente resistente em desenvolver carcinoma embora estudos indiquem que até 10% tem sua origem nela (74,78).

Aproximadamente entre 5 a10% do tecido glandular, em jovens, ocorrem na zona transicional que é representada por dois pequenos lóbulos, um em cada lado da uretra proximal e próximo ao esfíncter periprostático. O tecido glandular é idêntico ao da zona periférica porém o estroma é mais compacto. A zona transicional é o local de origem da hiperplasia prostática e cerca de 20% dos carcinomas (74,78)

O estroma fibro-muscular representa 1/3 da massa prostática, é composta principalmente de músculo que se continua proximalmente com o detrusor anterior da bexiga, cobrindo a superfície antero-lateral prostática. Sua espessura máxima está entre 0,5 a 1,0 cm. Conforme cruza a uretra distal o estroma mescla-se com feixes de fibras musculares estriadas que envolvem a uretra distal.

Tradicionalmente a topografia prostática é dividida em lobos em número de 4 (quatro) sendo dois laterais, um médio e um anterior (32,68,63). Em 1912 Lowsley identificou em fetos um lobo posterior adicional inaparente nos adultos(68). Esta divisão em lobos, como identificado em próstatas fetais, tem somente valor topográfico na avaliação clínica de doenças no adulto. Mais recentemente McNeal realizou, em próstatas de adultos, estudo em que secções coronais demonstraram um padrão organizacional distinto (72, 75, 74, 85, 76, 73). Cinco regiões histológicas diferentes foram identificadas. A região "anterior" corresponde ao lobo anterior de Lowsley e é constituída principalmente de estroma fibro-muscular com escassas glândulas. A "periférica", equivale aos lobos laterais e posterior de Lowsley, corresponde a aproximadamente 75% de toda a glândula prostática. Esta região é composta de glândulas não ramificadas e estroma frouxo, sendo o local

principal de origem carcinomatosa. A “região central” é separada da “periférica” por trabécula fibrosa e está locada entre os dutos ejaculadores, envolvendo-os conforme penetram o “verumontanum”. Esta região corresponde a 20% da próstata e, aproximadamente, equivale ao lobo médio de Lowsley. Este segmento da uretra (proximal ao “verumontanum”) e denominada de uretra pré-prostática, correspondendo à quarta região.

A quinta região, transicional, contém glândulas que terminam na uretra pré-prostática distal e crescem lateralmente ao redor do esfíncter uretral interno distalmente. Esta região situa-se anteriormente à central e medialmente à periférica. A transicional é o local de origem da maioria dos nódulos hiperplásicos.

Embora Blacklock (13) tenha confirmado a estrutura da próstata do adulto, demonstrada por McNeal, Hiraoka e Akimoto(53) descreveram uma linha demarcatória entre os lobos laterais e posterior, no estudo de 29 próstatas de adultos (13, 53, 74). Topograficamente dividiram a próstata em duas regiões ou zonas, uma interna e outra externa.

1.3. HISTOLOGIA

A partir dos 50 anos a próstata inicia processo de atrofia progressiva enquanto freqüentemente ocorre aumento relacionado a hiperplasia (32, 34, 37, 51, 69, 66, 80, 108, 112). Esta associação atrofia/hiperplasia é citada por Gardner (37) et cols. em estudo de pacientes entre 19 e 29 anos, com 67% e 53% de atrofia e hiperplasia respectivamente. A atrofia dos ácinos glandulares não é uniforme em sua distribuição, passando progressivamente a difusa com a senescência. Em torno dos 80 anos a metade dos ácinos estão atrofiados (80). Em 1973, Franks(32) descreveu, em próstatas de adultos, três grupos de dutos distribuídos em uma “região interna” e “região externa”. Esta contém dutos longos, ramificados enquanto aquela apresenta glândulas submucosas uretrais curtas não ramificadas. A interna é citada como área exclusiva de hiperplasia nodular, sendo sensível a estrógeno. Já a externa seria o local de origem do adenocarcinoma prostático. As glândulas peri-uretrais estão contidas dentro de um manguito do esfíncter uretral interno.

A uretra e os ductos prostáticos distais mostram metaplasia escamosa estrógeno-induzida “in uterus”, desaparecendo precocemente no primeiro ano de vida (04,18,68). A sensibilidade ao estrógeno, porém, é mantida na próstata adulta, como é freqüentemente observada em glândulas após terapia estrogênica em adenocarcinomas (7). Relatos clínicos correlacionam castrações em humanos pré-puberes com desenvolvimento deficiente no crescimento prostático normal na 2ª e 3ª década e não de hiperplasia ou carcinoma. Porém esta relação é menos clara quanto a H.N.P. (hiperplasia nodular da próstata) e carcinoma prostático quando a testosterona decresce e o estrógeno, relativamente, eleva-se. Enquanto a influência estrogênica está bem documentada quanto à progressão do carcinoma prostático, este é pouco preciso na proliferação e fisiologia prostática. A alteração citada pelo estrógeno é a metaplasia escamosa de dutos prostáticos distais em áreas peri-uretrais observadas em nasciturnos. Esta metaplasia cora-se positivamente para citoqueratina e antígeno para membrana epitelial, mas negativamente para antígeno específico prostático (PSA, inglês Prostate specific antigen) e fosfatase ácida prostática (PAP, inglês Prostatic acid phosphatase) (18,7,53).

No crescimento prostático pós-puberal, as glândulas túbulo-alveolares são agrupadas em estroma fibro-muscular que se continua com a cápsula fibrosa. O epitélio acinar é pseudo-estratificado colunar, que se apoia em uma segunda camada celular basal adjacente à membrana basal (32, 63, 80, 72, 108). Esta segunda camada não aparenta ser homogênea ou contínua em um mesmo ácino, podendo estar ausente em focos em espécimes corados pela hematoxilina-eosina e mesmo em Imunoistoquímica. Estas células basais comportam-se como elemento divisor entre malignidade e benignidade em lesões prostáticas. A sua presença exclui, peremptoriamente, malignidade. Epitélio semelhante é observado em dutos excretórios que cruzam a uretra, onde se transformam em urotelial.

Corpos amiláceos, raros em carcinomas, surgem na primeira década e, em 25% em homens entre 20 e 40 anos, acentuando-se com senescência (04, 80). Estes corpos amiláceos são constituídos por proteínas e nucleoproteínas secundárias à degeneração celular (71). O conjuntivo fibro-muscular é constituído por músculo liso, colágeno e fibras elásticas, numa configuração circunferencial ao redor de glândulas e dutos.

A porção inferior, o ápice prostático, é menor que a base, que se situa superiormente e que corresponde à bexiga inferior. A uretra prostática atravessa a glândula através do colo vesical na sua base e saindo no ápice no esfíncter externo. Na face anterior da próstata, separada por tecido gorduroso, e fascia, há os ossos púbicos. Na posterior há o reto e as vesícula seminais, postero-superiormente. O plexo de Santorini é um conjunto de veias, situado ântero-lateralmente e bilateral à glândula.

A presença de uma cápsula prostática verdadeira é questionada por Ayala, que afirma ausência total no ápice prostático. Esta área, segundo Ayala, seria representada somente por tecido fibro-muscular concêntrico e inseparável do estroma prostático. Ayala enfatiza este aspecto semântico, que é pouco prioritário quando confrontado com a presença ou não de invasão tumoral em tecidos peri-prostáticos visando margens cirúrgicas livres (06). Feixes ou fibras de músculo esquelético principalmente de áreas prostáticas ântero-laterais são comuns (61,70). Embora nervos mielinizados e seus espaços peri-neurais sugestivos de linfáticos estão presentes sob linfografia, estes linfáticos não existem (119).

Durante o período de atrofia senescente há uma obliteração dos ácinos. Os remanescentes são pequenos e atapetados por epitélio achatado ou cuboidal com secreção diminuída (32, 34, 51, 66, 80). O estroma fibromuscular, em idosos, paulatinamente é substituído por colágeno. Muco pode estar presente em próstatas normais ou hiperplásicas, quando coradas pelo ácido periódico de Schiff (P.A.S., inglês PERIODIC ACID SCHIFF), demonstrando positividade intra-citoplasmática e intra-luminal (36,56). Em adenocarcinomas sua positividade é focal. Este estudo foi realizado em animais que ressaltaram estudos clínicos subsequentes para a terapia hormonal em HNP e adenocarcinomas.

À partir dos anos 30 iniciou-se trabalhos experimentais sobre influência hormonal na elevação de testosterona, com a restauração do crescimento normal da próstata (5,15). Estudos clínicos também corroboram esta experiência em pacientes castrados prepuberalmente. Estes não apresentam o crescimento normal que ocorre na segunda e terceira década e que se mostram imunes a HNP e adenocarcinoma. Menos claro foi a relação temporal da HNP e carcinoma quando os níveis de testosterona decrescem e os estrógenos se elevam na senescência.

1.4. IMUNOISTOQUÍMICA

O epitélio de células basais é negativo para P.S.A., P.A.P. e HHF-35 . Estes achados falam contra estas células serem mioepiteliais (15,55). As células basais, são detectadas imunoistoquimicamente pela citoqueratina monoclonal 34 β E12 (52,123).

A fosfatase ácida prostática (P.A.P) demonstrada por Gutman correlacionou a importância desta enzima com metástases do adenocarcinoma prostático (48). Esta importância decresceu quanto a identificação histológica de metástases do carcinoma prostático, quando outros estudos demonstraram que tecidos normais ou neoplasias não prostáticas também poderiam ser positivas para P.A.P. Assim, P.A.P. não deve ser utilizado como elemento diagnóstico para carcinoma prostático, seja primário ou metastático. Falso-negativos são achados frequentemente em adenocarcinomas pouco diferenciados e em carcinomas indiferenciados de pequenas células e falso-positivos em carcinóide colônicos (106).

1.5. ADENOCARCINOMA

1.5.1. Origem

O carcinoma prostático origina-se em 60 a 75% dos casos no lobo posterior, o que justifica as manifestações clínicas tardias. O carcinoma prostático tem sua origem nos ácinos e/ou dutos e apresenta arranjos, graus de diferenciação e comportamento biológicos variáveis. O carcinoma prostático pode não manifestar-se clinicamente, estágio A, e ser achado histológico incidental em necropsia, ressecção transuretral (RTU) ou prostatectomia aberta, sendo denominado de “carcinoma latente” ou “incidental”. Embora sinônimos, o termo “latente” tem seu uso em necropsia e “incidental” em patologia cirúrgica (82). Por ser de evolução lenta, comparativamente a outras neoplasias, é a terceira causa mais frequente de óbito por câncer em pacientes acima de 55 anos.

No Brasil a freqüência do carcinoma clínico da próstata é alta. Dos dados obtidos de Torloni e Brumini (111) a neoplasia ocupa o terceiro lugar em incidência por 100.000 habitantes logo após neoplasias da pele e do estômago (67). Em material de patologia cirúrgica, é a terceira neoplasia maligna mais freqüente do sexo masculino, logo após as neoplasias de pele e estômago (67)

Do trato geniturinário é a mais freqüente, com nítido predomínio das manifestações clínicas na 7ª e 8ª décadas (12) Não foram observados casos em pacientes abaixo de 40 anos de idade. Em material de necropsia, o carcinoma de próstata ocupa o 6º e 7º lugares das neoplasias malignas do sexo masculino. A freqüência do carcinoma latente ou incidental é muito maior do que o clínico. Em trabalho realizado no Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP observou-se a freqüência de 25% de carcinoma latente em pacientes necropsiados, acima de 40 anos de idade(10,11). A freqüência do carcinoma latente foi progressivamente maior com o aumento da idade dos pacientes: 19, 23, 21,68 e 37,77% respectivamente para as faixas etárias de 40-54, 55-69 e acima dos 70 anos.

A taxa de mortalidade do cancer da próstata é muito baixa no Japão e contrasta nitidamente com as taxas muito altas de países como Suécia e Estados Unidos (1,91). As taxas de mortalidade por 100 habitantes/ano no período 1974 e 1975 na Suécia, Estados Unidos, Portugal, Venezuela, Chile, Grécia, México e Japão foram respectivamente 22, 14, 13, 10, 12, 7, 6 e 2 (57).

A incidência e a taxa de mortalidade são maiores entre negros do que brancos americanos e vem aumentando com o decorrer do tempo. A incidência de carcinoma da próstata no período 1973-1977 foi de 53 e 90 por 100.000 habitantes, respectivamente para brancos e negros dos Estados Unidos. A taxa de mortalidade no mesmo período foi respectivamente de 18 e 33 (57).

Em trabalho realizado no Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP observou-se maior freqüência do carcinoma clínico da próstata em pacientes negros ou pardos, diferença esta estatisticamente significativa (12).

É digno de nota o fato de emigrantes japoneses e europeus nos Estados Unidos, após alguns anos, apresentarem taxas de mortalidade que se aproximam dos brancos americanos (57) o que pode sugerir fatores ambientais e/ou alimentares na gênese da neoplasia.

Não foi observado diferença significativa na frequência do carcinoma latente entre pacientes brancos e não brancos em estudo realizado no Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP (10). Este achado é de grande importância epidemiológica, uma vez que a frequência do carcinoma clínico da próstata é mais freqüente em pacientes não brancos.

Ao contrário do que se esperaria (maior frequência em não brancos), o carcinoma latente ocorre igualmente em brancos e não-brancos, indicando uma não influência do fator racial na sua gênese. Este mesmo fenômeno ocorre inversamente no Japão. Tendo este país baixa incidência do carcinoma clínico era de se esperar que a frequência do latente também fosse baixa, entretanto, isso não ocorre, observando-se uma frequência que se assemelha a países com índices maiores do carcinoma clínico da próstata (01,57,91,124). A frequência do carcinoma latente, portanto, sofre influência da idade mas não da raça. A promoção da neoplasia, no sentido de desenvolver o carcinoma clínico, esta sim, seria influenciado pelo fator racial (19,31,100). Estima-se que a proporção de pacientes com carcinoma latente que evoluem para as formas clínicas seja da ordem de 40: 1 (60).

O carcinoma prostático, nos E.U.A., ocupa o segundo lugar no homem porém é o terceiro como causa de óbito, após o câncer pulmonar e do cólon. Acima dos 75 anos é a causa de óbito principal. Nos E.U.A., período de 1980-1990, houve aumento na incidência do carcinoma da próstata de 46% (54). Este aumento é resultante de vários fatores entre os quais a dosagem dos níveis séricos do antígeno prostático (P.S.A.) (17,79).

O P.S.A. se eleva em fases iniciais da doença sendo proporcional à extensão da neoplasia. Este fato faz com que o P.S.A. apresente grande utilidade, servindo para a detecção precoce do carcinoma, para a extensão da neoplasia e a resposta ao tratamento dos pacientes. Ressalte-se que a elevação do P.S.A. não implica necessariamente na presença de

carcinoma pois outras doenças como inflamações, infarto, biópsia e ressecção transretal da próstata também elevam os níveis. Em casos de carcinoma latente aparentemente não há diferença significativa entre pacientes brancos e não brancos, porém a forma clínica, é mais freqüente em não brancos. Isto pode indicar ausência de influência do fator racial mas talvez na capacidade de transformar a forma latente em clínico.

Quando apresenta manifestações clínicas, correspondendo aos estádios B, C ou D é denominado “carcinoma clínico” e se as manifestações são decorrentes das metástases, diz-se “carcinoma oculto”. Cerca de 20% do cancer origina-se na zona transicional que o U.S. e T.R., geralmente não detectam.

1.5.2. Graduação histológica

Correntemente há duas graduações histológicas para o carcinoma prostático. A de Mostofi baseia-se no grau de diferenciação tumoral (bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado) e grau nuclear segundo a anaplasia, do tumor, aumenta (I, II e III nesta ordem) (83,82). A de Gleason(1974) baseia-se no padrão histológico de crescimento tumoral em microscopia optica de baixa resolução não implicando em detalhes citológicos (38,40,39,86).

Cinco padrões de crescimento são numerados, em ordem crescente de malignidade histológica. Pela diversidade de variações histológicas destes tumores, dois dígitos são usados para cada caso. O padrão histológico tumoral predominantemente é designado “primário” e o menos freqüente, secundário constituindo o sistema Gleason de 2 dígitos como 2+1, 3+5, 5+5, etc. Caso o padrão histológico seja uniforme, repete-se os dígitos como 2+2, 3+3, 4+4, etc. A graduação histológica, segundo Gleason, do carcinoma prostático contribui como meio de predição adicional ao estadiamento clínico do tumor. Esta combinação parece identificar grupos de pacientes com sobrevida favorável principalmente com Gleason abaixo de 6, na soma dos dois dígitos.

Os cinco padrões histológicos de Gleason são:

- 1 - Glândulas bem diferenciadas, uniformes, isoladas, com agrupamentos em massas com margens relativamente delimitadas.
- 2 - Glândulas bem diferenciadas, umas menos uniformes, com limites menos nítidos.
- 3 - Glândulas moderadamente diferenciadas, com diâmetros pequenos e grande crescimento infiltrativo, podendo apresentar arranjo papilífero ou cribriforme.
- 4 - Nitidamente infiltrativo, com glândulas fusonadas e caráter medular .
- 5 - Carcinoma anaplásico, com mínima diferenciação glandular, infiltração difusa do estroma. Alguns estudos apontam para maior número de células apoptóticas presentes quanto maior a somatória, dos dois dígitos de Gleason.

1.5.3. Estadiamento

Sistema Whitmore-Jewett(Sistema ABCD)

Este sistema foi proposto por Witmore, posteriormente modificado por Jewett. Tem ampla utilização nos Estados Unidos.

- Estádio A.É o carcinoma encontrado incidentalmente em material de necrópsia ou durante exame histopatológico de material retirado cirurgicamente(RTU) ou prostatectomia aberta.
- Estádio B.É clinicamente evidente em forma de um nódulo palpado ao toque retal e limitado à próstata.

- Estádio C.A neoplasia ultrapassa a cápsula prostática estendendo-se aos tecidos periprostáticos,com maior freqüência,para as vesículas seminais.
- Estádio D.Há metástases. São mais freqüentes para os linfonodos regionais e ossos da pelve e coluna vertebral.

Jewett enfatizou a necessidade de se separar o estágio A em A1 e A2..Os estádios B, C e D também podem ser subdivididos. Há grandes variações,entretanto, na definição destas subdivisões. Abaixo a tabela mostra uma das classificações.

Definição e subdivisão dos estádios B,C e D.

B1- o tumor envolve um único lobo

B2- o tumor envolve ambos os lobos

C1- extensão extracapsular uni ou bilateral

C2- invasão de uma ou ambas vesículas seminais

D1- metástases em linfonodos regionais

D2- metástases à distância

Uma nova categoria seria o BO que incluiria carcinomas diagnosticados em biópsias de agulha com PSA elevado ,visualizados ou não em ultrassonografia, porém, não palpáveis no toque retal .

Sistema TNM proposto pela AJCC/UICC (American Joint Commitee on Cancer/International Union Against Cancer).

O estadiamento clínico se refere à extensão da moléstia no pré-operatório estabelecida através de exames clínico,radiológico e laboratorial. O estadiamento (p) se refere à extensão da molestia estabelecida através do exame anatomopatológico. Um exemplo seria o encontro de micrometástases ganglionares pélvicas num paciente com estágio B. Nesta eventualidade, o estágio passa de B para D1.

Na versão de 1992, o sistema TNM introduziu uma nova modalidade de carcinoma incidental: T1c. Até há pouco tempo, os carcinomas incidentais eram diagnosticados em RTU, prostatectomia aberta ou necropsia. Com a possibilidade de se dosar no sêro o antígeno específico da próstata (PSA), este exame passou a ser feito de forma mais rotineira. O T1c corresponde a casos de carcinoma diagnosticados em biópsias de agulha de pacientes com PSA elevado, porém, não palpáveis ao toque retal e não visualizados em ultra-sonografia.

Há trabalhos, entretanto, que incluem no estágio T1c, proposto no sistema TNM, carcinomas diagnosticados em biópsia de agulha com elevação de PSA, não palpáveis ao toque retal porém visualizados em ultrassonografia. Alguns autores criaram uma nova categoria no sistema Whitmore-Jewett para estes casos: estágio B0.

Nesta nova versão há também uma mudança no que se refere à separação do estágio T1 (carcinoma incidental) em T1a e T1b. Anteriormente, esta separação era feita levando-se em conta o número de focos carcinomatosos. Na versão de 1992, a separação é baseada no percentual de tecido ressecado com carcinoma (T1a até 5% e T1b em mais de 5%)

Admite-se que a avaliação da extensão do tumor como parâmetro de progressão, independentemente do método empregado, seja superior ao número de focos positivos e à própria graduação histológica. O método mais fácil de avaliar a extensão tumoral é estabelecendo o percentual de fragmentos com carcinoma do total de fragmentos examinados. Vide tabela abaixo.

ESTADIAMENTO DE ACORDO COM SISTEMA TNM

Tumor primário (pT)

pTX Tumor primário não pode ser avaliado

pT0 Não há evidência de tumor primário

pT1 Tumor é um achado histológico incidental, é impalpável e invisível por técnicas de imagenologia

pT1a tumor em 5% ou menos do tecido ressecado

pT1b tumor em mais de 5% do tecido ressecado

pT1c tumor identificado em biópsia por agulha (PSA elevado, porém tumor não palpado ao toque retal e não visualizado em ultrassonografia)

pT2 Tumor limitado à próstata

pT2a tumor compromete até metade de 1 lobo, ou menos

pT2b tumor compromete mais da metade de 1 lobo, porém não ambos os lobos

pT2c tumor compromete ambos os lobos

pT3 Tumor se estende além da cápsula prostática

pT3a extensão extracapsular unilateral

pT3b extensão extracapsular bilateral

pT3c tumor invade vesícula(s) seminal(is)

pT4 Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes outras que não a vesícula seminal

pT4a tumor invade o colo vesical e/ou esfíncter externo e/ou reto

pT4b tumor invade músculos elevadores do reto e/ou está fixo à parede pélvica

Linfonodos regionais (pN)

pNX Linfonodos regionais não podem ser avaliados

pN0 Ausência de metástases em linfonodos regionais

pN1 Metástase em um único linfonodo, medindo 2cm ou menos em sua maior dimensão

pN2 Metástase em único linfonodo, medindo de 2-5cm em sua maior dimensão ou metástases ganglionares múltiplas, porém, nenhum linfonodo maior que 5cm em sua maior dimensão

pN3 Metástase em um linfonodo maior que 5cm em sua maior dimensão

Metástases à distância (pM)

pMX Presença de metástases à distância não pode ser avaliada

pM0 Ausência de metástases à distância

pM1 Metástase à distância

pM1a linfonodo(s) não-regional(is)

pM1b osso(s)

pM1c outras localizações

1.5.4. Diagnóstico

Para diagnóstico clínico o toque retal, o ultra-som e a dosagem do P.S.A. são utilizados. Os meios diagnósticos, para a detecção do carcinoma prostático, como toque retal, ultra-sonografia e dosagem sérica do P.S.A., não aparentam ter a positividade desejada. Estudos demonstram que a associação destes meios elevam a positividade, para carcinoma prostático à biópsia transretal. Não há estudos nacionais ou latino-americanos que procurem fazer esta associação destes meios ou mesmo destes, isoladamente.

1.5.4.1. Por toque retal

O toque retal (T.R.) deveria ser rotineiramente realizado em exames clínicos particularmente em homens próximos aos 50 anos (22, 47, 46, 64, 85, 89). Em certas circunstâncias deve ser realizado em homens mais jovens com 35 a 40 anos, principalmente aqueles com história familiar de carcinoma da próstata ou negros, mais sensíveis a desenvolver a doença precocemente que não negros.

O T.R. é, ainda, o melhor diagnóstico precoce para as doenças prostáticas. Entretanto, embora, possa diagnosticar muitos processos envolvendo a próstata, a diferenciação entre as várias entidades por este método é difícil.

Muitos processos podem mimetizar o carcinoma prostático ao toque retal: cálculos prostáticos, fibrose, atrofia, cistos e uma variedade de outras alterações benignas. Assim o toque retal, isoladamente, não é meio diagnóstico específico (99). Mesmo tumores significativamente volumosos podem não ser detectados seja pela concomitância de hiperplasia ou situar-se em áreas mais centrais da próstata.

Assim, o toque retal negativo não exclui definitivamente a presença de neoplasia maligna prostática. O toque retal deve analisar a simetria glandular, textura e lesões. A impressão final deve ser baseada em critérios de benignidade (normal ou hiperplásica, como tenra, borrachosa, homogênea e lobos simétricos), pouco suspeito (discreta simetria sem induração ou com pequena induração, firme, focal ou difusamente) e altamente suspeito (nódulo duro, difusamente endurecida, acentuada assimetria lobar, contorno capsular, irregular ou fixação)(99).

1.5.4.2. Laboratorial

Wang(122) purificou um segundo antígeno específico prostático distinto da P.A.P. O antígeno específico da próstata (PSA, inglês prostate specific antigen) é negativo histologicamente em próstatas pré-puberais e positivo quando do natural crescimento puberal (106). Este mesmo antígeno porém pode ser detectado fracamente em outros tecidos, como teratomas ovarianos, mama e endométrio (87, 101, 122). A euforia pelo P.S.A., porém, foi abortada quando verificou-se que não era uniformemente presente em

carcinomas prostáticos, como previamente documentado (3, 94, 106). Alguns adenocarcinomas prostáticos, metastáticos ou primários podem ser P.S.A.-negativos (3, 106, 107). Esta falsa negatividade pode representar até 25% das neoplasias prostáticas com graduação histológica, segundo Gleason, alta (3, 106). A importância prática do P.S.A., apesar das evidências citadas, é pouco diminuída. O P.S.A. é importante para diagnosticar metástases de carcinoma prostático .

Até recentemente o PSA era considerado como marcador específico para células epiteliais prostáticas. O uso de técnicas de alta sensibilidade demonstrou que o PSA é positivo em 30-40% de tumores mamários e em menor porcentagem em pulmão, colon, ovário, fígado, rim, adrenal e parótida. É descrito sua presença, também, em tumores de peles, glândulas salivares, em endométrio tumoral e normal. Autores detectaram PSA positivo em líquido amniótico e mama em lactação. Sua positividade nestes tecidos e líquidos é desconhecida.

O PSA sugere que é um fator de crescimento ou regulador de crescimento e que pode desempenhar fator importante no desenvolvimento fetal (26). O antígeno específico prostático (PSA) é específico do tecido prostático (normal ou maligno) e constituído por uma glicoproteína simples com peso molecular de aproximadamente 34.000 dalton e contendo 7% de carboidratos. Em 1971 foi identificada uma molécula reconhecida como componente antigênico específico do plasma seminal humano, cujo gene pertence à família da calicreína humana, localizada no braço longo do cromossomo 19 (87, 94, 93, 101, 122, 121). Somente em 1979 esta molécula foi denominada de antígeno específico prostático (PSA) (87, 121, 122).

Estudos imunoistoquímicos têm demonstrado que o P.S.A. está confinado ao citoplasma das células acinares, no retículo plasmático e na superfície luminal sugerindo exocitose. O P.S.A. está presente no tecido prostático normal, na hiperplasia nodular, no carcinoma e em suas metástases e no líquido prostático e seminal (8, 59, 87, 121). Níveis plasmáticos de P.S.A. elevados podem ser detectados em pacientes com carcinoma prostático, hiperplasia nodular, infartos e prostatites. O P.S.A. pode ser útil para avaliar a respeito do tratamento em pacientes com estádios de B2 a D1 (59).

O toque retal (T.R.), não causa elevação do P S A, porém, a massagem prostática 48 horas antes da coleta do sangue, pode elevar provisoriamente a concentração (16).

1.5.4.3. Por ultra-sonografia

O exame por ultra-sonografia inclui as dimensões de cada lobo, integridade capsular (se normal, rôta ou penetrada), simetria lobar, presença de lesão hipoeecóica periférica e vesículas seminais (92). As impressões finais do ultrassom transretal são classificadas como :

- a) benignos: zona periférica de ecogenicidade uniforme, sem alterações focais hipo ou hipereecóicas, assimetria insignificante nas dimensões ou ecogenicidade, ausência de alterações no contorno capsular, textura simétrica das vesículas seminais com angulação aguda com a glândula,
- b) pouco suspeito: focos hipoeecóicos assimétricos na zona periférica e assimetria glandular,
- c) altamente suspeito: lesão hipoeecóica bem definida na zona periférica, alterações difusas assimétricas e heterogêneas, anormalidades focais no contorno, rotura capsular, alargamento do ângulo entre a próstata e vesículas seminais ou alterações assimétricas da textura das vesículas.

A divisão em regiões tem implicações significativas, para compreender as origens e áreas de desenvolvimento de doenças prostáticas e, particularmente, para a ultra-sonografia (99, 104, 120). A região ou zona central (Z.C.) tem a forma piramidal e constitui o tecido glandular predominantemente na base da próstata. Seu ápice é o “verumontanum” e aproximadamente 25% do tecido glandular prostático pertence a esta região ou zona. Ductos da Z.C. irradiam-se da base da glândula e terminam no “verumontanum”. Os ductos da “vas deferens” e vesículas seminais formam os dutos ejaculadores que passam através da Z.C. e terminam na uretra, no “verumontanum” (105). A Z.C. é refratária ao câncer, pois só

5% tem aí sua origem. O local onde as vesícula seminais e ductos ejaculadores penetram a Z.C. não é envolvida pela cápsula prostática. Existe, assim, um caminho no centro da próstata conectando o espaço extra-glandular na base da porção apical e o "verumontanum". Em projeção sagital, este caminho é visto como um "bico" hipoecóico à ultra-sonografia, formado pela entrada das vesícula seminais e "vas deferens" na Z.C. Este "bico" continua-se como uma faixa hipoecóica formada por músculo liso envolvendo os dutos e estendendo-se dentro do "verumontanum". Tumores da "região ou zona periférica" (Z.P.), quando nascem da Z.C., podem ter acesso pela invaginação extra-prostática (I.E.P.). Uma vez o tumor da Z.P. cresce para o I.E.P., ou pode rapidamente espalhar-se para o "verumontanum" ou para a base da próstata e se situar fora da glândula entre as vesículas seminais ou dentro delas.

Assim, a obliteração ou deslocamento do "bico", à ultrassonografia, das vesículas seminais pode indicar extensão extra capsular do tumor. Se a invasão do I.E.P. é o primeiro achado de envolvimento das vesículas, os critérios ultra-sonográficos são:

- 1 - obliteração e/ou deslocamento do "bico" das vesículas seminais por tumor hipoecóico no plano septal
- 2 - massa hipoecóica próxima aos dutos ejaculadores nos planos axial ou sagital
- 3 - massa hipoecóica invadindo vesículas e/ou
- 4 - massa hipoecóica extra-prostática na entrada das vesículas, obliterando-as

Nas áreas em que entram nervos e vasos sanguíneos, no pedículo neurovascular superior para a Z.C. e Z.P. na base da próstata, também atuam como meios de "escape" do câncer prostático, através dos espaços peri-neurais (88).

A "região ou zona periférica" (Z.P.) corresponde aproximadamente a 75% do tecido glandular prostático. A Z.P. ocupa as regiões posterior, lateral e apical da próstata e estende-se anteriormente por distância variável. A região distal ao ápice prostático é denominada área "trapezóide" ou "fossa apical" e é limitada pela Z.P. proximalmente, músculo reto-uretral distalmente, uretra membranosa anteriormente e, posteriormente, pela parede retal. Tumores podem rapidamente infiltrar esta área do ápice para a Z.P. À ultra-sonografia, a Z.P. tem ecotextura homogênea, sendo definida como isoecóica.

Aproximadamente 75% dos cânceres prostáticos originam-se na Z.P. A maioria deles localizam-se próximos ou em contato direto com a cápsula. O câncer prostático infiltra ao longo do espaço sub-capsular ou no interstício. Cânceres da Z.P. rapidamente invadem a Z.C. e podem acessar ao I.E.P. Medialmente a Z.P. é limitada pela cápsula cirúrgica, que é resistente à infiltração neoplásica, a menos que o tumor seja volumoso.

Quando a cápsula cirúrgica é infiltrada, a neoplasia pode engolfar corpos amiláceos e tecido glandular hiperplásico, produzindo padrão ecóico misto (hipo-hiperecóico).

A “região ou zona transicional ou de transição” (Z.T.) contém aproximadamente 5% do tecido glandular prostático. Em próstatas senis, esta zona apresenta aumento marcante e, eventualmente, constitui a maioria do tecido glandular. Cálculos prostáticos em glândulas da uretra prostática e “verumontanum” produzem uma configuração hiperecóica em forma de “Torre Eiffel”, que define o limite caudal das Z.C. e Z.T. Aproximadamente 25% dos cânceres prostáticos originam-se da Z.T. e principalmente da sua porção anterior. Nódulos hiperplásicos (H.N.P.) originam-se, mais freqüentemente, medialmente ao esfíncter interno da Z.T. Como o estroma fibro-muscular, a H.N.P. mostra-se hipoecóica na ultra-sonografia transretal; ela pode mimetizar câncer. Áreas hipoecóicas simétricas e bilaterais geralmente não são biopsiadas. Para uma lesão solitária, hipoecóica na Z.T., maior que $1,0\text{cm}^3$, pode-se biopsiar ou dosar antígeno específico prostático (P.S.A.).

O volume prostático (V.P.), medido sob ultra-sonografia, é dividido por $6,7\text{cm}^3$ e o resultado deve ser superior ao P.S.A. do paciente. Todavia, se o V.P. da glândula é 67cm^3 e a dosagem do P.S.A. por 10ng/ml , não se recomenda a realização de biópsia numa lesão de $1,0\text{cm}^3$ isolada ou simétricas. A cápsula cirúrgica separa a Z.T. das Z.P. e Z.C. A diminuição da hipoecogenicidade do câncer prostático é variável e depende, mais provavelmente, da densidade do tumor por unidade de área. Esta relação densidade/hipoecogenicidade é devida ao crescimento e infiltração e não depende necessariamente do tamanho tumoral.

O conceito do câncer como nodular, nodular-infiltrativo ou infiltrativo correlaciona bem com o aspecto ultra-sonográfico. O câncer prostático dissemina-se por infiltração e, na maioria dos casos, não produz reação tecidual. Como exemplo, a lesão pode ser hipoecóica se o seu crescimento produz massa de aspecto sólido. Entretanto, se o crescimento é infiltrativo e a margem do tumor inclui tecido não neoplásico, o grau de hipoecogenicidade corresponderá à relação do tumor e tecido normal subjacente.

Como o grau de hipoecogenicidade pode ser sutil, achados secundários devem ser relevados. Estes podem ser assimetria glandular localizada, alargamento da Z.P., deslocamento localizado da cápsula ou deslocamento de estruturas adjacentes, tais como complexo uretral ou corpos amiláceos. Uma alteração localizada de qualquer tipo, homogênea ou heterogênea, deve despertar suspeição. Não há relação entre ecogenicidade e diferenciação tumoral, exceto o aspecto cribriforme. Com origem em displasia dutal, o aspecto cribriforme é primariamente intra-dutal. Focos de necrose tumoral com calcificações distróficas são freqüentes, representados por focos hiperecóticos à ultrasonografia, porém com fundo hipoecóico. Como os tumores cribriformes são grandes, podem ter pouco tecido prostático normal para comparação.

O uso do ultra-som (U.S.) como instrumento diagnóstico e cirúrgico iniciou-se entre as Guerras Mundiais. Em 1940 Gohr e Wedekind, na publicação "Ultra-sound in medicine"(44), relatam a ausência de efeitos destrutivos do U.S. em órgãos em vivos. Propunham um estudo dos órgãos internos humanos como adjuvante ao exame radiológico (44). Após a 2ª Guerra Mundial, o uso do ultra-som passou a ser extensivamente investigado no Japão e Estados Unidos. Schelegel demonstrou sua utilidade em localizar cálculos renais em cirurgias em 1961 (102). Importantes propriedades dos transdutores de ultra-som transretal inclui sua freqüência, diâmetro e seu foco. A freqüência da sonda endorectal é que faz o diferencial entre o tecido normal e anormal. A pequena abertura dos transdutores transretais produz boa resolução lateral. Um esquema, em escala de cor cinza, é usada para representar a intensidade do reflexo ecóico em feição linear. O paciente é postado em decúbito lateral esquerdo, com flexão joelho-tórax e previamente preparado com FLEET enema uma hora antes ou com laxantes no dia anterior para esvaziamento fecal. Há consenso universal que a capacidade de imagem em plano transversal, sagital ou parasagital é útil para avaliar a próstata.

Numerosas configurações de transdutores são atualmente utilizados, inclusive com efeito doppler, para determinar se uma área hipoeecóica é sólida ou de natureza vascular. A imagem suspeita ao ultra-som transretal é a hipoeecogenicidade em zona periférica (região apical prostática) principalmente. Para uma ótima resolução de imagem a frequência do transdutor deve ficar entre 3,5 a 7,5 MHz, de preferência a segunda. Localizações incomuns de áreas hipereecóicas sugerem carcinoma com aspecto cribriforme à histologia.

1.5.5. Biópsia de agulha

Em 1920, Astraldi, começou a fazer biópsias prostáticas utilizando um dispositivo, de sua invenção, constituído por uma grande agulha que através de espéculo anal, sem anestesia, obtinha espécimes prostáticos satisfatórios com pequena ou nenhuma complicação (5).

Grabstrald e Elliott em 1953, faziam biópsias incisionais através de espéculos operatórios, sob anestesia local, para obter amostras prostáticas maiores (45). O primeiro instrumento que ganhou larga popularidade foi o “punch” de Veenema, em 1953, sendo via transperineal. Esse instrumento tinha 5 mm de diâmetro externo e obtinha fragmentos globulares de 3 a 4 mm (118).

Em 1960, com a agulha de Vim-Silverman e suas modificações, foram propostas as biópsias prostáticas, pelas vias transperineal ou transretal, sob anestesia local. Atualmente com o desenvolvimento de pistolas automáticas para biópsias obtém-se fragmentos de 15x1 mm, que embora possam ser feitos pela via transperineal, geralmente são pela via transretal (95).

A disseminação tumoral clinicamente detectada como resultado de biópsias prostáticas, é complicação rara e associada á via transperineal. Febre e infecções do trato urinário e outras complicações infecciosas são freqüentes quando feitos transretalmente. Outras complicações relacionadas ao trauma da biópsia variam de hematúria transitória, hemospermia e sangramento retal.

Para biópsia transretal prostática sob ultra-sonografia pode-se usar dispositivo BIOTY e agulha 18. A vantagem desta técnica é a habilidade para biopsiar múltiplas áreas, bem como para estagiar na fossa apical, I.E.P. e vesículas seminais (25). O paciente deve ser informado do procedimento, com ênfase especial para o ruído que o dispositivo produz. Deve, também, ser informado que poderá sentir ou não alguma dor à biópsia. São ministrados antibióticos orais, dia antes, no dia e dia posterior à biópsia. Como o ápice prostático é área mais sensível, normalmente é a última a ser biopsiada quando os espécimes são múltiplos.

O transdutor é pressionado na parede retal e a pistola é disparada. Se a cápsula prostática é o alvo, parte da parede retal é incluída. A vantagem da via transretal sobre a transperineal é que a primeira não requer anestesia, qualquer local da próstata e vesículas podem se atingidas; múltiplas áreas podem ser acessadas de uma só vez e há pouco risco de infecção.

1.5.6. Correlação entre TR, US, PSA e biópsias de agulha

A associação entre TR e US tem positividade para câncer em pacientes assintomáticos em 7,3% e para tumores menores que 1,5 cm. ambos são semelhantes, respectivamente 5,4% e 4,4% (62). A positividade para câncer prostático com TR e biópsia por agulha guiada digitalmente fica entre 1,3% e 1,7%. Quando associados com TR, US e PSA em pacientes sintomáticos, foi de 14,6%. (24). O TR é subjetivo, daí a média baixa de detecção do carcinoma. O US também é, porém apresenta o dobro de positividade quando comparado ao TR (24). Nem todos os cânceres prostáticos apresentam níveis elevados de PSA e seu nível pode elevar-se na presença de outras alterações não malignas (24,88).

Tanto US, TR e PSA, isoladamente, comportam-se como procedimentos imperfeitos. Quando a associação de TR, US, e PSA é realizado em pacientes com TR não suspeito a positividade para carcinoma foi de 5,2% (24). O uso simultâneo de TR e PSA apresentou valor preditivo maior do que presumivelmente era esperado para os japoneses

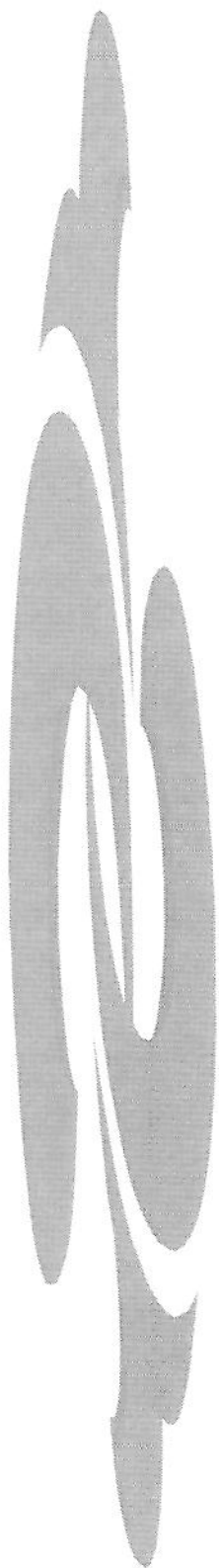
(113). Valores preditivos positivos para TR e US são baixos e pouco elevados quando combinados com PSA. PSA tem pouca sensibilidade e especificidade quando usado isoladamente como triador para câncer prostático(117). Há pequena evidência de que a detecção com uso de TR,PSA,US combinados reduz a mortalidade (96). O ultrassom pode ser usado como adjuvante do TR suspeito mas ,quando normal, requer avaliação melhor. PSA pode ser indicador adicional para o aumento da detecção do cancer (115). A positividade para carcinoma prostático em biópsias transretais de agulha é maior quando o PSA é superior a 10ng/ml (116). PSA maior ou igual a 10ng/ml mostrou maior positividade para cancer (67%) que TR e US isoladamente. Ao TR não foram diagnosticados 32% dos cânceres e US foi de 43%(21).

Novos tumores são detectados pelo PSA elevado quando o TR é inespecífico.O propósito é saber se tumores PSA-detectados e US-detectados tem o mesmas características patológicas dos que não são visíveis ao US. Autores sugerem que o sistema TNM para o câncer prostático pode ser simplificado com a eliminação de tumores detectados pelo PSA e visível ao US.(29).

O TR realizado por clínicos apresentam alta concordância quando realizados por urologistas experientes(103).O PSA tem se mostrado prático em população idosa para cancer não invasivo. A precisão do PSA se assemelha ao da mamografia e seu custo/benefício se compara com outros testes para cancer. Embora o aumento da sobrevivência devido a detecção pelo PSA,do câncer precoce, aceita-se que a associação com TR deve ser anualmente realizado em pacientes acima dos 50 anos. Em pacientes negros sugerem-se a partir dos 40 anos. Mesmo com TR e US normais os pacientes devem anualmente repetir-se. Pacientes com TR normal e PSA elevado ou vice-versa, devem realizar ultra-sonografia com biopsia (23). Biópsias protáticas apresentam maior sensibilidade sob ultrassonografia que digitalmente (92). O TR deve ser obrigatório no exame clínico e melhor para o diagnostico do cancer(2). A associação de PSA,TR são mais positivos para a detecção do cancer prostatico (125). Exceto câncer prostático, os fatores mais importantes para elevação do PSA são o volume prostático e prostatites (88).

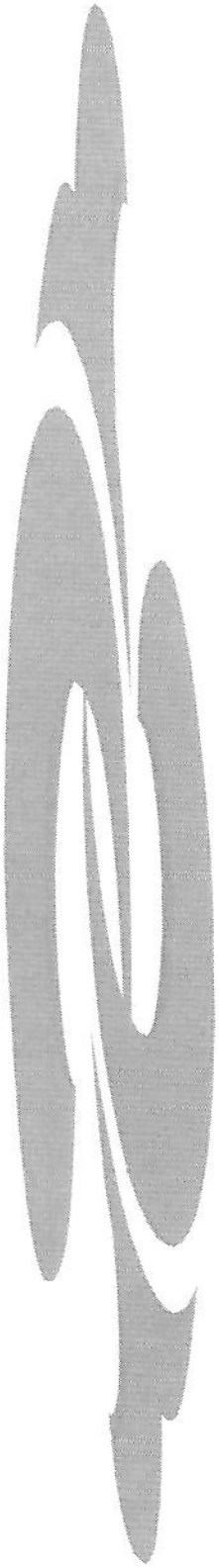
A positividade para câncer com achados hipoeecóicos ao US em pacientes com nódulo prostático ao TR ou com PSA elevado foi maior do que em pacientes com achados diagnósticos negativos. Resultados indicam que a combinação de TR, PSA e US é útil para o diagnóstico do câncer prostático confinado ao órgão. Assim como US associado a biópsia por US ou sistemáticas devem ser realizadas quando TR e PSA forem anormais (43). A presença de lesão palpável prostática, independentemente de alterações ao US devem ser biopsiadas. Atualmente biópsias prostáticas guiadas digitalmente são desnecessárias e não acrescentam informações adicionais quando realizadas por US (114). As zonas hipoeecóicas e periféricas são áreas costumeiramente biopsiadas ao US. Estas áreas biopsiadas deixam de diagnosticar ¼ dos cânceres se biópsias fossem tipo sextantes. Geralmente cânceres isoecóicos são menores que hipoeecóicos, não representando carcinoma clinicamente significativo (24). A positividade para câncer à biópsia sob US foi pouco maior com PSA do que ao TR quanto a sensibilidade, especificidade e valor preditivo, com TR suspeito ou com PSA > 4ng/ml (65). O PSA de 4ng/ml deve ser usado como indicador para realização de biópsias em pacientes acima de 50 anos (20). PSA é o mais importante, seguro e útil marcador bioquímico da próstata. O nível plasmático normal é menor que 4ng/ml (monoclonal) e varia de acordo com a idade e raça. Qualquer processo que rompa a arquitetura da próstata difunde o PSA para o estroma e microvascularização. O câncer produz menos PSA por célula que o epitélio benigno, mas o grande número de células neoplásicas e a invasão estromal elevam o nível plasmático. O PSA correlaciona-se com estadio clínico, volume tumoral, grau histológico, perfuração capsular e invasão da vesícula seminal. Em biópsias sextantes sob US com lesões hipoeecóicas foram pouco positivas para carcinoma, porém com TR suspeito e PSA maior ou igual a 4ng/ml apresentaram maior positividade. Pacientes não urológicos com PSA < 4ng/ml, 4% tinham câncer. Pacientes com TR suspeito com PSA < 4ng/ml (13%) e PSA > 4ng/ml (58%). Porém US foi positivo em 90% para câncer nos estadios B ou C (49). A associação de TR, PSA e US é útil para carcinoma prostático não invasivo e biópsia sob ultra-sonografia devem ser realizadas quando PSA e TR são suspeitos (43). PSA diagnostica, significativamente, câncer prostático porém há grande variação de níveis elevados em pacientes que são livres de câncer clínico (110). O PSA entre 4-10ng/ml para pacientes sintomáticos para hiperplasia nodular da próstata (HNP) apresentam considerável falso positivos em biópsias prostáticas (28). O US

combinado com biópsias sextantes são uteis para o valor preditivo, localização exata e penetração capsular. Não é, porém, determinante para estadiamento tumoral ou invasão seminal preditiva. Biópsias sob US de vesículas seminais devem ser realizadas em pacientes com $PSA > 3 \text{ ng/ml}$ (42). Em pacientes com alterações prostáticas ao TR com suspeita para câncer, com sinais e/ou sintomas de HNP e outros como hematospermia, prostatite crônica e hematúria microscópica foram realizados BTR com TR anormal ou PSA elevado (acima de 4 ng/ml). Embora PSA foi mais positivo para diagnosticar o câncer prostático que o TR, isoladamente não detectou o mesmo tumor (125).



2. OBJETIVOS

1. Estabelecer a frequência de adenocarcinoma em biópsias transretais da próstata;
2. Estudar a distribuição dos pacientes com adenocarcinoma quanto à idade e raça;
3. Correlacionar a presença de adenocarcinoma em biópsias com dados do toque retal , ultra-sonografia e dosagem de PSA; e,
4. Estabelecer o valor preditivo destes métodos diagnósticos isolados ou combinados para presença de adenocarcinoma em biópsias.



3. MATERIAL E MÉTODOS

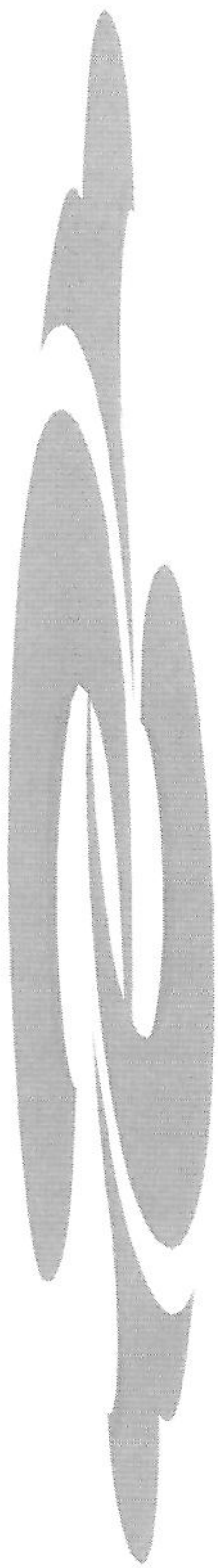
Foram estudados 253 biópsias prostáticas múltiplas (sextantes) ou um único fragmento por paciente, realizadas por agulha via transretal, durante os anos de 1992, 1993 e 1994, pertencentes ao arquivo do Departamento de Anatomia Patológica da FCM - UNICAMP. Cada biópsia correspondeu a um único paciente não havendo duplicidade. As biópsias transretais, salvo poucas exceções, foram obtidas sob ultrasonografia com aparelho SONOLINE AC ou SL-1, SIEMENS, com dispositivo endorectal de frequência entre 5 a 7 MHZ, tipo ENDO - P. Os pacientes biopsiados tomaram comprimido de laxante no dia anterior ao da biópsia e antibiótico. Em decúbito lateral esquerdo, com flexão joelho-torax, foram coletados fragmentos prostáticos, com número máximo de 6 (seis). Os fragmentos previamente fixados em formol 10% foram incluídos em parafina, com secções histológicas de 4 µm e coradas pela Hematoxilina- Eosina (H.E). Da requisição de biópsias obtiveram-se a idade e cor do paciente. Este era considerado como branco, não branco (inclui negro, pardo e amarelo). O estudo histológico incluiu presença de carcinoma prostático, NIP, atrofia senil, duto ejaculador e HNP. Quando positivo para carcinoma, este era graduado de acordo com o sistema Gleason. Os pacientes, destas 253 biópsias transretais por agulha, foram divididas em dois grupos: brancos e não brancos. Só foram considerados os volumes prostáticos quando mensurados por ultrasonografia e medidos em cm³. Os dados clínicos, ao toque retal, foram agrupados em suspeito sem outras especificações (SOE) nódulo endurecido (N.E.), lobo endurecido (L.E.) ou difusamente endurecido (D.E.) e normal (N.). Igualmente, as ultra-sonografias em, área ou nódulo hipoecóico (N.A.H.), hipoecogenicidade difusa (H.D.), suspeito sem outras especificidades (S.O.E.) e normal (N.).

A dosagem do PSA sérico foi obtido com amostras de sangue total, mediante venoclise, sem anti-coagulante e sem hemólise após centrifugação. Para estas amostras dos pacientes, utilizou-se análise imunoenzimática automatizada, quantitativa do kit STRATUS® P.S.A. FLUOROMETRIC ENZYME IMMUNOASSAY (BAXTER DIAGNOSTICS INC. - DEER - FIELD, IL 600 15 - 4633 USA).

A concentração do PSA sérico por este método mensura o valor total e não o conjugado. O valor de referencia máximo atinge 4ng/ml, como o fabricante do kit propõe. As dosagens em ng/ml do PSA dos pacientes foram divididas em 3 (três) grupos: 4ng/ml, 4,1 ng/ml - 10,0 ng/ml e > 10 ng/ml.

As outras alterações prostáticas não malignas, como neoplasia intra-epitelial (N.I.P.), duto ejaculador (E.J.), atrofia senil (A.S.) ou material inadequado ou insuficiente (M.I.I.) são considerados como presente/ausente. A hiperplasia nodular da próstata (H.N.P.) é subdividida nos seus subtipos histológicos: estromatosa (E.S.) e estrômato- glandular (E.G.).

Para a análise estatística foi utilizado o X^2 considerando-se 0,05 o nível de significância.



4. RESULTADOS

Os pacientes das 253 biópsias apresentaram idade média de 68 anos com máxima de 91 anos e mínima de 43 anos. Acima de 60 anos corresponderam a 83,70% de todos os pacientes.

Foram diagnosticadas 86 neoplasias prostáticas, porém em 2 pacientes não havia referência quanto a idade.

A tabela 1 e os gráficos 1 e 2 demonstram a distribuição dos pacientes por faixa etária e ocorrência de adenocarcinoma.

Observa-se que a positividade para carcinoma de próstata exibe grande predomínio em pacientes acima de 60 anos correspondendo a 74,07%.

Tabela.1: Distribuição por faixa etária de 253 pacientes submetidos a biópsia transretal da próstata e de 84 pacientes mostrando adenocarcinoma.

com ADENOCARCINOMA				
Faixa etária (anos)	n	%	n	%
40 – 49	6	2,37	1/6	16,66
50 – 59	29	11,46	4/29	13,79
60 – 69	103	40,70	30/103	29,12
≥ 70	109	43,00	49/109	44,95

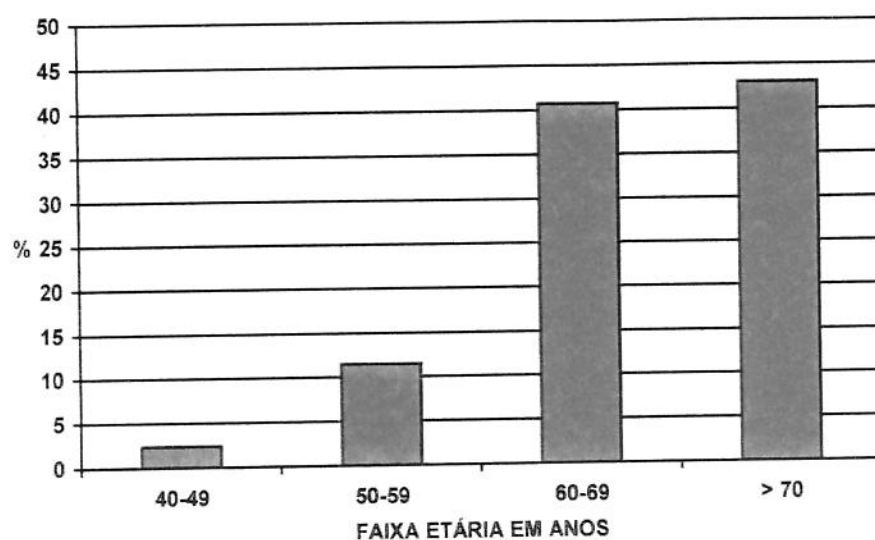


Gráfico 1: Distribuição por faixa etária de 253 pacientes submetidos a biópsia transretal da próstata.

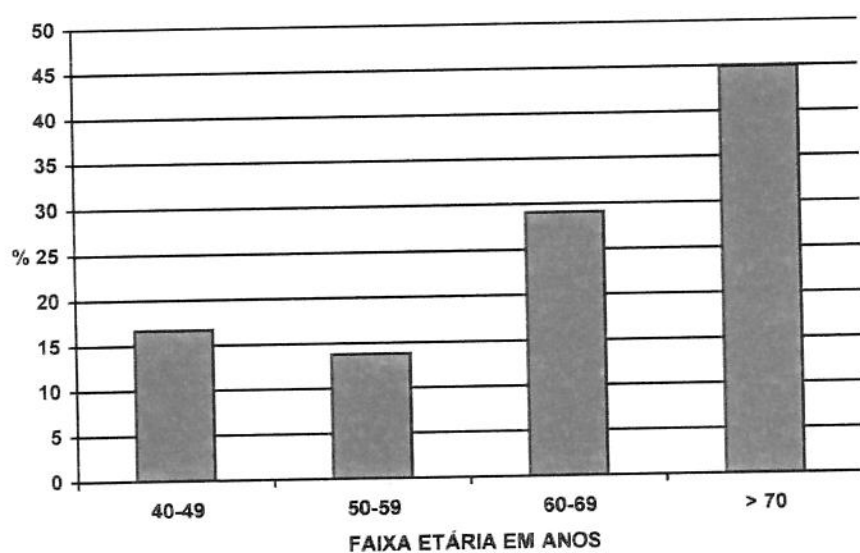


Gráfico 2: Distribuição por faixa etária de 84 pacientes mostrando adenocarcinoma na biópsia transretal da próstata.

A distribuição dos pacientes das 253 biópsias quanto a raça branca e não branca acusou predomínio da primeira sobre a segunda com 83,79% (212 / 253) e 9,88% (25 / 253) respectivamente.

Não havia informações de 16 pacientes quanto ao grupo racial.

Quanto a presença de adenocarcinoma da próstata observou-se que em 33,96% (72 / 212) eram brancos e 48,00% (12 / 25) não brancos.

Dois pacientes não tinham citados seu grupo racial nos pedidos de biópsia.

Aproximadamente 1/3 (72 / 212) dos pacientes brancos apresentaram positividade para adenocarcinoma à biópsia de agulha e cerca 1/2 (12 / 25) dos não brancos.

Portanto enquanto os não brancos correspondem a 10% de amostra total eles representam aproximadamente 48% do total de neoplasias diagnosticadas. (tabela 2, gráficos 3 e 4)

Tabela 2: Distribuição de acordo com a raça de 253 pacientes submetidos a biópsia transretal da próstata e de 86 pacientes mostrando adenocarcinoma.

com ADENOCARCINOMA				
RAÇA	n	%	n	%
Branca	212	83,79	72/212	33,96
Não branca	25	9,88	12/25	48,00
Não referida	16	6,32	2/16	12,50

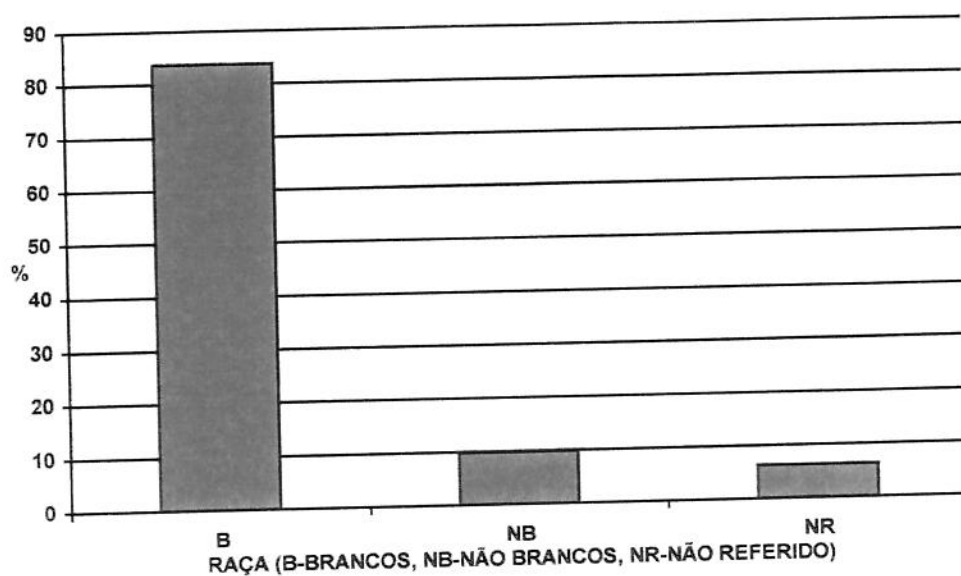


Gráfico 3: Distribuição de acordo com a raça de 253 pacientes submetidos a biópsia transretal da próstata.

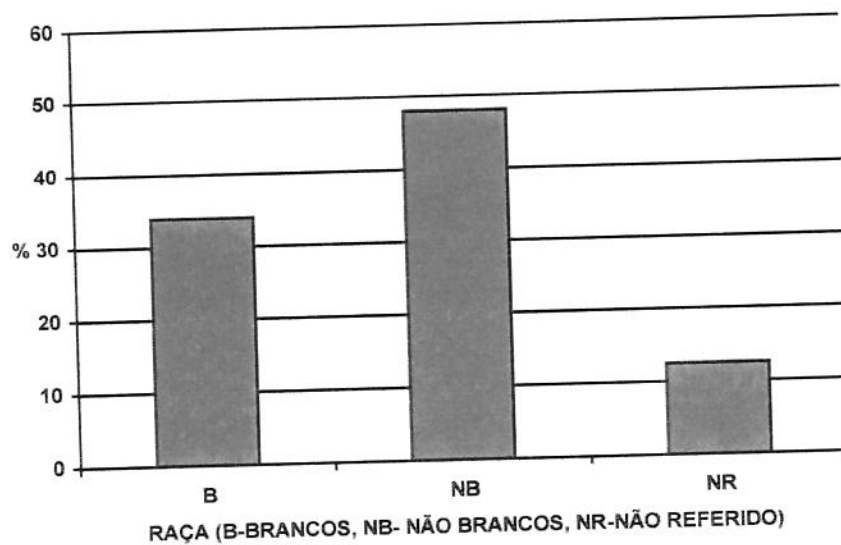


Gráfico 4: Distribuição de acordo com a raça de 86 pacientes mostrando adenocarcinoma na biópsia transretal da próstata.

O toque retal foi realizado em 115 pacientes sendo suspeito (nódulo endurecido, lobo endurecido, difusamente endurecido e suspeito sem outras especificações) em 91,30% (105 / 115) e normal em 8,69% (10 / 115).

Dos 105 pacientes com toque retal suspeito para carcinoma 44/105 (41,90%) tiveram concordância com o diagnóstico histológico.

Em 10 pacientes com toque retal normal, 2 (20,00%) apresentaram discordância com o diagnóstico histológico. (tabela 3). Toque retal suspeito incluía nódulo endurecido, difusamente endurecido e suspeito sem outras especificações. Na Tab.3 não estão incluídos 138 pacientes cujo toque retal não foi referido ou realizado .

Tabela 3: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com toque retal suspeito ou normal.

			com ADENOCARCINOMA	
TR	n	%	n	%
Suspeito	105	91,30	44/105	41,90
Normal	10	8,69	2/10	20,00
Total	115		46	
S	95,7%			
E	11,6%			
VPN	80,0%			
VPP	41,9%			

(S:sensibilidade; E:especificidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP; valor preditivo positivo)

O toque retal como método diagnóstico isolados revela valor preditivo positivo de 41,9% e negativo de 80,0% com sensibilidade de 95,7% e especificidade de 11,6%.

O ultra-som foi realizado em 85 pacientes e divididos em suspeitos (nódulo / área hipoecoica ou hipoecogenicidade difusa) e normais ao exame com respectivamente 51,76% (44 / 85) e 48,23% (41 / 85).

Houve positividade para adenocarcinoma em 32 pacientes do total de 85 exames de ultra-som sendo 23 (52,27%) pertencentes ao grupo de suspeitos e 9 (21,95%) com exame normal.

Observa-se que aproximadamente metade dos pacientes com ultra-sonografia suspeita tiveram confirmação à histologia e cerca de 1/5 dos pacientes com exame normal apresentaram positividade para neoplasia à biópsia. O exame por ultra-som demonstra valor preditivo positivo em 52,3%, negativo em 78%, especificidade de 60,4% e sensibilidade de 71,9% (Tab.4). Ultra-som suspeito incluía nódulo/area hipoecóica e hipoecogenicidade difusa).

Tabela 4: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com ultra-som suspeito ou normal.

			com ADENOCARCINOMA	
US	n	%	n	%
Suspeito	44	51,76	23/44	52,27
Normal	41	48,23	9/41	21,95
Total	85		32	
S	71,9%			
E	60,4%			
VPN	78,0%			
VPP	52,3%			

(S:sensibilidade; E:especificidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP; valor preditivo positivo)

O PSA sérico foi dosado em 53 pacientes e divididos em 3 grupos: com níveis de ≤ 4 ng/ml, 4,1 - 10 ng/ml e acima de 10 ng/ml.

Desses 53 pacientes 24 apresentaram positividade para adenocarcinoma à biópsia transretal. Pacientes com nível sérico de PSA ≤ 4 ng/ml corresponderam a 28,30% (15/53) tendo positividade para carcinoma somente em 13,33% (2/15). Para PSA com níveis entre 4,1-10 ng/ml, 22,64% (12/53) sendo que 2 pacientes (2/12) apresentaram adenocarcinoma na biópsia correspondendo ao percentual de positividade de 16,66%. A positividade para adenocarcinoma da próstata à biópsia transretal nos pacientes com níveis séricos de PSA acima de 10 ng/ml foi de 76,92% (20 / 26).

Pacientes com níveis séricos de PSA menor que 10 mg/ml apresentaram positividade para adenocarcinoma em 14,81% (4 / 27). (tabela 5B)

Tabela 5A: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com a dosagem de PSA.

			com ADENOCARCINOMA	
PSA	n	%	n	%
≤ 4	15	28,30	2/15	13,33
4,1 – 10	12	22,64	2/12	16,66
> 10	26	49,05	20/26	76,92
Total	53		24	

Tabela 5B: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com a dosagem de PSA.

			com ADENOCARCINOMA	
PSA	n	%	n	%
≤ 10	27	50,94	4/27	14,81
> 10	26	49,05	20/26	76,92
Total	53		24	

S 83,3%

E 79,3%

VPN 85,2%

VPP 76,9%

(S:sensibilidade; E:especificidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP; valor preditivo positivo)

O PSA isoladamente apresenta valor preditivo positivo de 76,9%, negativo de 85,2%, especificidade de 79,3% e sensibilidade de 83,3%.

Em 34 pacientes houve associação de toque retal e ultra som para o diagnóstico histológico da neoplasia da próstata.

Dos 34 pacientes, 82,35% (28 / 34) apresentaram estes métodos diagnósticos suspeitos e 17,64% (6 / 34) normais.

Dos 28 pacientes com ultra-som e toque retal suspeitos 19 (67,85%) apresentaram a neoplasia à histologia. (tabela 6). Em 33,33% dos pacientes com ultra-som e toque retal normais , observou-se carcinoma à biopsia prostática .

Tabela 6: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com toque retal e ultra-som suspeitos ou ambos normais.

com ADENOCARCINOMA				
TR + US	n	%	n	%
Suspeitos	28	82,35	19/28	67,85
Normais	6	17,64	2/6	33,33
Total	34		21	
S	90,5%			
E	30,8%			
VPN	66,7%			
VPP	67,9%			

(S:sensibilidade; E:especificidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP; valor preditivo positivo)

Assim, a combinação de toque retal e ultra-som apresenta valor preditivo positivo de 67,9%, negativo de 66,7%, sensibilidade de 90,5% e especificidade de 30,8%.

A combinação de toque retal suspeito e níveis séricos de PSA foram utilizados em 16 pacientes havendo suspeita em 81,25% (13 / 16) (toque retal suspeito e PSA > 10 ng/ml) e normal em 18,75% (3/16) (toque retal normal e PSA ≤ 10 mg/ml).

Houve positividade para adenocarcinoma em 12 pacientes de 13 (92,30%) que apresentaram toque retal suspeito e PSA > 10 ng/ml.

Dos 3 pacientes com toque retal normal e PSA ≤ 10 ng/ml não foi observado adenocarcinoma à biópsia. (tabela 7)

Tabela 7: Frequência de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata de acordo com toque retal suspeito e valor de PSA.

			com ADENOCARCINOMA	
TR + PSA	n	%	n	%
Suspeito e PSA > 10	13	81,25	12/13	92,30
Normal e PSA ≤ 10	3	18,75	0	0
Total	16		12	
S	100,0%			
E	75,0%			
VPN	100,0%			
VPP	92,3%			

(S:sensibilidade; E:especificidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP; valor preditivo positivo)

O valor preditivo positivo para o uso combinado de toque retal e PSA é de 92,3%, o negativo de 100%, especificidade 75% e a sensibilidade de 100%.

Em 24 pacientes foram realizadas ultra-sonografia e dosagem de PSA sérico com 14 apresentando alterações suspeitas ao primeiro método e PSA > 10 ng/ml.

A biópsia foi positiva para adenocarcinoma em 71,42% (10 / 14).

Dois pacientes com ultra-som normal e PSA ≤ 10 ng/ml apresentaram adenocarcinoma da próstata correspondendo a 16,66% (2 / 12).

Assim o valor preditivo positivo, para a combinação acima, foi de 71,4%, o negativo de 80%, especificidade de 66,7% e sensibilidade de 83,3% (tabela 8).

Tabela 8: Frequência de adenocarcinoma em biópsias transretais da próstata de acordo com ultra-som suspeito ou normal e valor de PSA.

			com ADENOCARCINOMA	
US + PSA	n	%	n	%
Suspeito/PSA > 10	14	58,33	10/14	71,42
Normal/PSA ≤ 10	10	41,66	2/10	20,00
Total	24		12	
S	83,3%			
E	66,7%			
VPN	80,0%			
VPP	71,4%			

(S:sensibilidade; E:especificidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP; valor preditivo positivo)

A tabela 9 exhibe os valores preditivos positivos dos métodos usados, isoladamente e combinados.

PSA isoladamente com 76,9% foi o meio diagnóstico mais preciso, apresentando valor preditivo positivo de 41,9%.

A combinação dos 3 meios, PSA, TR e US apresenta valor preditivo positivo máximo de 92,3% com os 2 primeiros métodos (PSA e TR), e mínimo de 67,9% com os dois últimos (TR e US).

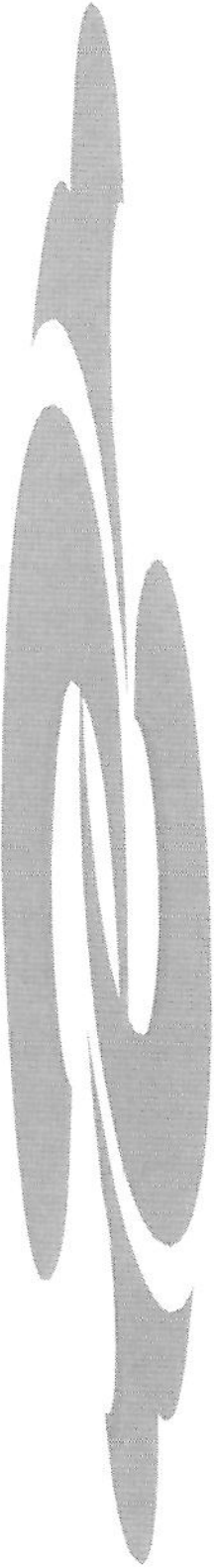
Tanto isoladamente como combinado com o toque retal, o PSA revela maior valor preditivo positivo com respectivamente 76,9% e 92,3%.

Tabela 9: Valor preditivo positivo para presença de adenocarcinoma em biópsias transretais da próstata (BTR) de acordo com toque retal (TR), ultra-som (US) e valor de PSA isolados ou combinados entre si.

Variável	VPP	n carcinoma/n BTR
TR suspeito	41,9%	44/105
US	52,3%	23/44
PSA > 10 ng/ml	76,9%	20/26
TR + US	67,9%	19/28
US suspeito + PSA > 10 ng/ml	71,4%	10/14
TR suspeito + PSA > 10 ng/ml	92,3%	12/13

Tabela 10: Frequência de positividade para adenocarcinoma em biópsia prostática de agulha de acordo com a idade, achados no toque retal (TR), ultra-som (US) e valor de PSA isolados ou combinados entre si.

Positividade	Variável	%
75-100%	PSA > 10ng/ml + TR suspeito	92,30
	Idade > 65 anos	90,80
	TR suspeito+US suspeito+PSA>10ng/ml	81,81
	PSA > 10ng/ml	76,92
50-74%	US suspeito + PSA > 10ng/ml	71,42
	TR suspeito + US suspeito	67,85
	US suspeito	52,27
25-49%	Não brancos	48,00
	Toque retal suspeito	41,90
	Brancos	33,96
0-24%	TR suspeito+US suspeito+PSA≤10ng/ml	18,18
	PSA 4,1-10ng/ml	16,66
	PSA ≤ 10ng/ml	14,81
	PSA ≤ 4ng/ml	13,33
	TR suspeitos+US suspeito+PSA≤4ng/ml	9,09
	TR suspeito+US suspeito+PSA 4,1-10ng/m	9,09
	Idade < 65 anos	6,88



6. DISCUSSÃO

O objetivo primário deste estudo foi comparar a eficácia dos meios diagnósticos (PSA, TR e US) na detecção do câncer da próstata.

Os pacientes do presente trabalho apresentavam idade média de 65 anos , com diagnóstico de adenocarcinoma prostático sobre para 68 .

A idade máxima foi de 91 anos e a mínima 43 anos tanto para a amostra total quanto para os pacientes com adenocarcinoma à biópsia transretal. Os pacientes com diagnóstico positivo de câncer prostático com idade superior a 60 anos representaram 74,07% do total de 84 adenocarcinomas detectados. Estes dados coincidem com os de Billis (12) em que estudando próstatas de pacientes necropsiados observou adenocarcinomas predominantemente na 7ª e 8ª década não havendo nenhum caso abaixo de 40 anos.

Das 253 biópsias do presente estudo, não houve duplicidade de exame por paciente e constatamos presença de adenocarcinoma em 33,99% (86/253).

Billis (10,11) observou frequência de 25% de carcinoma latente em pacientes necropsiados com idade acima de 40 anos. Neste mesmo trabalho o autor citado observou a frequência do carcinoma latente em pacientes acima dos 70 anos obtendo 37,77% pouco inferior a observada por nós (44,95%).

A diferença, obviamente, se deve ao tipo de pacientes estudados pois os deste trabalho foram biopsiados por que apresentavam alguma queixa urológica e/ou toque retal suspeito e/ou antígeno específico prostático elevado.

Os pacientes brancos biopsiados corresponderam a 83,79% das 253 biópsias da amostra e os não brancos 9,88% com positividade para adenocarcinoma de 33,96% e 48,0% respectivamente. Em 6,32% dos pacientes não havia raça referida.

Aproximadamente 1/3 (72/212) dos pacientes brancos apresentaram positividade para adenocarcinoma e os não brancos cerca de metade (12/25). Portanto, enquanto os não brancos corresponderam a 10% da amostra de 253 biópsias (25/253) os mesmos representam 48% do total de neoplasias observadas porém não foi estatisticamente significativo ($p=0,16$).

A maior ocorrência de carcinoma em não brancos também foi observada por Billis (12) na forma clínica mas não na latente. O observado pode justificar o fator racial como progressor de uma forma (latente) á outra (clínica) e não a idade do paciente.

O toque retal, isoladamente, mostrou ser o método menos preciso para detecção do adenocarcinoma prostático que US e PSA com respectivamente 41,90%, 52,27% e 76,92%.

Catalona e cols (21) observaram que o $PSA \geq 10$ ng/ml detecta mais carcinoma (67%) que o toque retal e ultra-som isolados. O toque retal observado não diagnostica 32% de carcinomas e o ultra som 43% (21).

O próprio autor citado acima, porém em outro artigo conclue que o toque retal, quando realizado por clínicos experientes, apresentam alta concordância (103).

Akdas e cols (2) compararam a precisão dos métodos isoladamente (PSA, TR, US) chegando a conclusão que o toque retal é o melhor para a detecção do carcinoma.

Vallacien e cols (116) constata menor precisão do toque retal quando comparado com a ultra-sonografia, observando o dobro de adenocarcinomas detectados.

Em nosso trabalho observamos que o PSA com níveis séricos ≤ 4 ng/ml e 4.1 - 10 ng/ml, mostram praticamente a mesma precisão no diagnóstico de adenocarcinoma com 13,33% e 16,66% cada.

Acima de 10 ng/ml a precisão eleva-se acentuadamente para 76,92%, também observado por Vallacien e cols (116) , van Andel e cols (117) já nota menor sensibilidade e especificidade tendo o PSA como triador.

O $PSA \leq 4$ ng/ml , em nosso estudo, foi o menos preciso, como método de diagnóstico para carcinoma com 13,33%.

Hammerer (49) observa que carcinomas da próstata nos estágios B ou C apresentaram 90% de positividade à biópsia , tendo U.S. como método .

Nossos resultados mostram que o toque retal isoladamente detectou menos tumores (41,90%) do que PSA > 10 ng/ml (76,92%) ou US (52,27%).

A associação de TR e PSA > 10 ng/ml, TR e US e US e PSA > 10 ng/ml detectaram respectivamente 92,30% , 67,85% e 71,42% de adenocarcinoma prostático o que coincide com Yamamoto e colaboradores (125) quanto a primeira (TR e PSA > 10 ng/ml).

Catalona e cols (21) notam que o uso de dois métodos combinados (TR e PSA) detecta 78% de adenocarcinoma.

Quando dois métodos foram combinados (PSA > 10 ng/ml e TR) a positividade para o câncer eleva-se para 92,30% com acréscimo de 50,40% de neoplasias diagnosticadas quando comparado com TR isoladamente. Esta diferença aumenta mais quando comparados com PSA ≤ 10 ng/ml (77,49%) e U.S. (40,03%) isoladamente.

As combinações de TR e US, US e PSA > 10 ng/ml detectaram respectivamente 24,45% e 20,88% menos neoplasias quando comparados com TR e PSA > 10 com 92,30%.

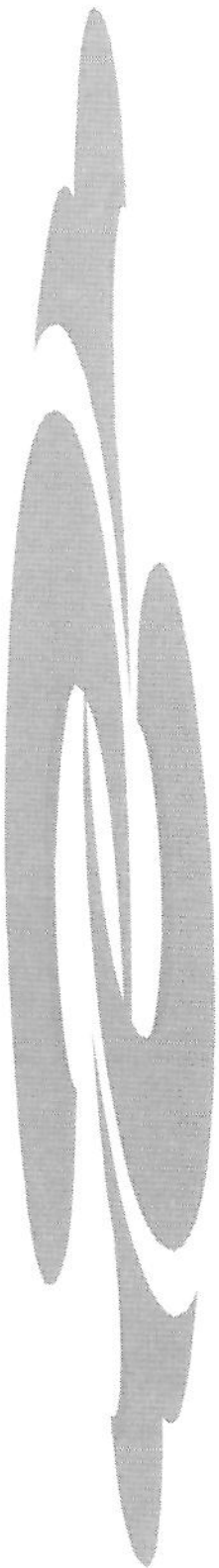
van Andel (117) observou que o valor preditivo positivo (VPP) da associação de TR-PSA e US-PSA são baixos ou poucos elevados.

Isto difere do resultado de nossos estudos que mostraram VPP de 71,4% para US suspeito e PSA > 10 ng/ml e TR suspeito e PSA > 10 ng/ml com 92,3%.

Em adição a porcentagem de tumores observados outro importante parâmetro de avaliação de métodos de detecção de câncer é o valor preditivo positivo, isto é, a porcentagem de pacientes com câncer quando o meio diagnóstico indica suspeita.

Os resultados deste estudo mostram que valor preditivo positivo do PSA > 10 ng/ml (76,9%) é maior que o do US (52,3%) e TR (41,9%).

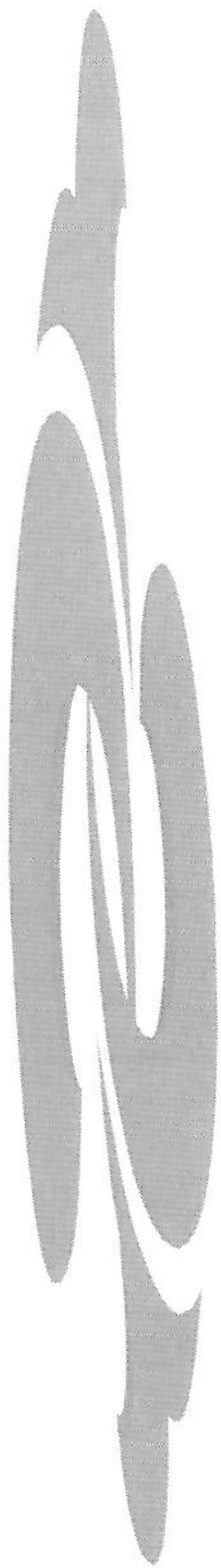
Se o toque retal é suspeito e o PSA sérico maior que 10 ng/ml a positividade para câncer é 92,3% ou seja 20,9% maior que US e PSA e 24,4% que TR e US combinados.



7. CONCLUSÕES

Abaixo estão relacionadas as principais conclusões do trabalho:

1. No presente material, o PSA >10ng/ml comparativamente ao toque retal e ao ultra-som isolados, mostrou ser a variável com maior valor preditivo para presença de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata, análise esta estatisticamente significativa;
2. Apesar de mostrar o maior valor preditivo para presença de adenocarcinoma em biópsia transretal da próstata, a associação toque retal + PSA >10ng/ml não é estatisticamente diferente da variável isolada PSA>10ng/ml;
3. Entre as prováveis causas para o valor preditivo baixo do toque retal no presente material, salientamos que o Hospital é Universitário no qual o toque retal é feito na grande maioria das vezes por residentes em fase de aprendizado e, também, o fato de que a maioria dos achados de toque retal nas requisições estudadas serem realizadas e descritas pelo ultrasonografista.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akazaki, K. & Stemmermann, G.N.: Comparatives study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii . JNCI 50:1137, 1973.
2. Akdas, A.; Tarcan, T.; Turkeri, L.; Cervik, I.; Biren, T.; Gurmen, N.: the diagnostic accuracy of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, prostate-specific antigen (PSA) and PSA density in prostate carcinoma. Br J Urol:76:54, 1995
3. Allhoff, E.P.; Proppe, K.H.; Chapman, C.M.; Liw, C.W., Prout, G.R. Jr.: Evaluation of prostate specific acid phosphatase and prostate specific antigen in identification of prostatic cancer. J Urol 129:315, 1983.
4. Andrews, G.S.: Histology of human foetal and prepubertal prostates. J Anat 85:44, 1951.
5. Astraldi, A.: Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. Urol Cutan Rev, 41:421, 1937.
6. Ayala, A.G.; Ro, J.Y.; Babaian, R.; Troncoso, P. ; Grignon, D.J.: The prostatic capsule: Does it exist ?. Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 13:21, 1989.
7. Bainborough, AR.: Squamous metaplasia of prostate following estrogen therapy. J Urol, 68:329, 1952.
8. Bauer, H.W.: Acid Phosphatase, Alkaline Phosphatase and Prostate-Specific Antigen- Usefulness in the Diagnosis of Metastatic Disease and Follow-Up. EORTC Genitourinary Group Monograph 5: Progress and Controversies in Oncology Urology II, Pgs. 33, 1988.
9. Berry, S.J.; Coffey, D.S.; Walsh, P.C.; Ewing, L.L.: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 132:474, 1984.
10. Billis, A.- Carcinoma latente e lesões atípicas da próstata. Estudo em necropsias, tese, FCM-UNICAMP, Campinas, 1982.

11. Billis, A.: Latent carcinoma and atypical lesion of the prostate. An autopsy study. *Urology*, 28:324, 1986.
12. Billis, A.: Neoplasias malignas primárias do trato geniturinário masculino. *J Bras Urol*, 4:286, 1978.
13. Blacklock, N.J.: Prostate cancer. Morphology in health and disease. Recent Results. *Cancer Res*, 78:20, 1981.
14. Bostwick, D.G.: Prostate-specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol*, 102:31, 1994
15. Brawer, M.K.; Peehl, D.M.; Stamey, T.A.; Bostwick, D.G.: Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Can Res*, 45:3663, 1985.
16. Brawer, M.K.; Schiffman, R.B.; Ahmann, F.R.; Ahmann, M.E.; Coulis, K.M.: The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic-specific antigen. *Arch Pathol Lab Med*, 112:1110, 1988.
17. Brawer, M.K.: The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer* 71 (suppl): 899, 1993.
18. Brody, H.; Goldman, S.F.: Metaplasia of the epithelium of the prostatic glands, utricle and urethra of fetus and newborn infant. *Arch Pathol*, 29:494, 1940.
19. Cantrell, B.B.; DeKlerk, D.P.; Eggleston, J.C.; Boitnott, J.K. & Walsh, P.C.: Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol*, 125:516, 1981.
20. Catalona, W.J.; Richie, J. P.; Ahman, F.R.; Hudson, M. A.; Scardino, P. T.; Flanigan, R. C.; de Kernion, J. B.; Ratliff, T. L.; Kavousi, L. R.; Dalkin, B. L.; Waters, W. B.; MacFarlane, M. T.; Southwick, P. C.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 151:1283, 1994

21. Catalona, W.J.; Hudson, M.A.; Scardino, P.T.; Richie, J.P.; Ahmann, F.R.; Flanigan, R.C.; deKernion, J.B.; Ratliff, T.L.; Kavoussi, L.R.; Dalkin, B.L: Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*, 152:2037, 1994
22. Catalona, W.J.; Smith, D.S.; Ratliff, T.L.; Dodds, K.M.; Coplen, D.E., Yuan, J.J.J.; Petros, J.A.; Andriole, G.L: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer: *N Engl J Med*, 324:1156, 1991
23. Chodak, G.W.; Schoenberg, H.W: Early detection of prostate cancer by routine screening. *JAMA*, 252:3261, 1984.
24. Chu, T.M.: Prostate-specific antigen in screening of prostate cancer. *J Clin Lab Anal*, 323, 1994
25. Cooner, W.H.; Mosley, B.R.; Rutherford, C.L.; Beard, J.H.Jr.; Pond, H.S.; Terry, W.J.; Igel, T.; Kidd, D.D.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital/rectal examination and prostate specific antigen: *J Urol*, 143:1146, 1990
26. Devonec, M.; Fendler, J.P.; Monsallier, M.; Mouriquand, P.; Maquet, J.H.; Mestas, J.L.; Dutrieux-Berger, N.; Perrin, P.: The significance of the prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. *J Urol*, 143:316, 1990.
27. Diamondis, E.P.: New diagnostic application and physiological functions of prostate specific antigen. *Scand J Clin Lab Invest*, 221(suppl):105, 1995.
28. Ellis, W.J.; Brawer, M.K.: The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol*, 152:2304, 1994
29. Fenely, M.R.; Kirby, M.G.; McNicholas, T.; McLean, A.; Webb, J.A.; Kirby, R.S.: Screening in general practice. *Cancer Surv*, 23:115, 1995

30. Ferguson, J.K.; Bostwick, D.G.; Suman, V.; Zincke, H.; Oesterling, J.E.: Prostate-specific antigen detected prostate cancer: pathological characteristics of ultrasound visible versus ultrasound invisible tumors. *Eur Urol*, 27:8, 1995
31. Frankel, A.E.; Rouse, R.V.; Wang, M.C.; Chu, T.M.; Herzenberg, L.A.: Monoclonal Antibodies to a human prostate antigen. *Cancer Res*, 42:3714, 1982.
32. Franks, L.M.- Etiology, epidemiology and pathology of prostatic cancer. *Cancer*, 32:1092, 1973.
33. Franks, L.M.: Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J Pathol Bacteriol*, 68:617, 1954.
34. Franks, L.M.: Benign nodular hyperplasia of the prostate: a review. *Ann R Coll Surg*, 14:92, 1954.
35. Franks, L.M.: Latent Carcinoma of prostate. *J Pathol Bacteriol*, 68:603, 1954
36. Franks, L.M.; O'Shea, J.D.; Thomson, A.E.: Mucin in the prostate: a histochemical study in normal glands, latent, clinical, and colloid cancers. *Cancer*, 17:983, 1964.
37. Gardner, W.A.; Culbertson, D.E.: Atrophy and proliferation in the young adult prostate. *J Urol*, 137:53, 1987.
38. Gleason, D.F.: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*, 50:125, 1966.
39. Gleason, D.F.: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M. (ed): *Urologic Pathology: The Prostate*, p 171. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977.
40. Gleason, D.F.; Mellinger, G.T.: The Veterans Administration cooperative urological research group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, 111:58, 1974.

41. Glenister, T.W.: The development of the utricle and of the so-called "middle" or "median" lobe of the prostate. *J Anat*, 96:443, 1962.
42. Gohji, K.; Morisue, K.; Kizaki, T.; Fujii, A.: Correlation of transrectal ultrasound imaging and the results of systematic biopsy with pathological examination of radical prostatectomy specimens. *Br J Urol*, 75:758, 1995
43. Gohji, K.; Okamoto, M.; Morisue, K.; Fujii, A.: Usefulness of digital rectal examination, serum prostate-specific antigen, transrectal ultrasonography and systematic prostate biopsy for the detection of organ-confined prostate cancer. *Int J Urol*, 2:116, 1995
44. Gohr, H.; Wedeking, Th.: *Der ultraschall in Der Medizin Klin- Wochenschr*, 19:25, 1940.
45. Grabstrald, H.; Elliot, J.L.: Transrectal biopsy of the prostate. *JAMA*, 153:563, 1953.
46. Grayhack, J.T.; Bockrath, J.M.: Diagnosis of carcinoma of prostate. *Urology*, (suppl) 3:17:54, 1981.
47. Guinan, P.; Bush, I.; Ray, V.; Vieth, R.; Rao, R.; Bhatti, R.: The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *New Engl J Med*, 303: 499, 1980.
48. Gutman, A.B.; Gutman, E.B.: "Acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest*, 17:473, 1938.
49. Hammerer, P.; Huland, H.: Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol*, 151:99, 1994
50. Harada, M.; Mostofi, F.K.; Corle, D.K.; Byar, D.P.: Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. *Cancer Treat Rep*, 61:223, 1977.
51. Harbitz, T.B.; Haugen, O.A.: Histology of the prostate in elderly men. A study in an autopsy series. *Acta Pathol Microbiol Scand {A}* 80: 756, 1972.

52. Hedrick, L.; Epstein, J.I.: Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 13:389, 1989.
53. Hiraoka, Y.; Akimoto, M.: Anatomy of the prostate from fetus to adult:: Origin of benign prostatic hyperplasia. *Urol Res*, 15:177, 1987.
54. Ho, R.: Welcoming remarks to the workshop an prostatic cancer and hyperplasia *Cancer*, 70 (suppl): 207, 1991.
55. Howat, A.J.; Mills, P.M.; Lyons, T.J.; Stephenson, T.J. : Absence of S-100 protein in prostate glands. *Histopathology*, 13:468, 1988.
56. Hukill, P.B.; Vidone, R.A.: Histochemistry of mucus and other polysaccharides in tumors: II; carcinoma of the prostate. *Lab Invest*, 16:395, 1967.
57. Hutchinson, G.B.- Epidemiology of prostatic cancer. *Semin Oncol*, 3:151, 1976.
58. Johnson, F.P.: The later development of the urethra in the male. *J Urol*, 4:447, 1920.
59. Killian, C.S.; Yang, N.; Emrich, L.J.; Vargas, F.P.; Kuriyama, M.; Wang, M.C.; Slack, N.H.; Papsidero, L.D.; Murphy, G.P.; Chu, T.M.: Prognostic importance of prostatic-specific antigen for monitoring patientis with Stages B2 to D1 prostate cancer. *Cancer Res*, 45:886, 1985.
60. Koss, L.G. & Suhrland, M.J.: Atypical hyperplasia and other abnormalities of prostatic epithelium. *Hum Pathol*, 24: 817, 1993.
61. Kost, L.V.; Evans, G.W.: Occurrence and significance of striated muscle whithin the prostate. *J Urol*, 92:703, 1964.
62. Labrie, F.; Dupont, A.; Suburu, R.; Cusan, L.; Tremblay, M.; Gomez, J.L.; Emond, J.: Serum prostate specific antigen as pre-screenig test for prostate cancer: *J Urol*, 147:846, 1992
63. LeDuc, J.E.: The anatomy of the prostate and the pathology of early benign hypertrophy. *J Urol*, 42:1217, 1939.

64. Lee, F.; Littrup, P. J.; Torp- Pedersen, S.T; Mettlin, C. ; McHugh, T.A.; Gray, J.M.; Kumasaka, G.H. ; Mc Leary, R.D.: Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening . Radiology, 168:389 , 1988.
65. Lepor,H.;Owens,R.S.;Rogenes,V.;Kuhn,E.:Detection of prostate cancer in males with prostatism. Prostate,25:132,1994
66. Liavag, I.: Atrophy and regeneration in the pathogenesis of prostate carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand , 73: 338,1968.
67. Lopes de Faria, J.; Milani, V.P.; Albino Filho, J.; Moreira Filho, D.J.C.: Geograficc pathology and epidemiology of cancer in Brazil (South América). In Cancer campaign vol. 06,Cancer Epidemiology, Grundmann, E.(ed), Gustav Fisher Verlag, Stuttgart, New York, 1982.
68. Lowsley, O.S.: The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. Am J Anat, 13:299, 1912.
69. Lowsley, O.S.: The prostate gland in old age. Ann Surg, 62:716, 1915.
70. Manley, C.B.Jr.: The striated muscle of the prostate. J Urol, 95:234,1966.
71. Marx, A.J.; Gueft, B.; Moskal, J.F.: Prostatic corpora amylacea: A study whith the electron microscope and electron probe. Arch Pathol, 80:487, 1965.
72. Mc Neal ,J.E.: Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol, 49:347, 1968.
73. McNeal J.E.: The prostate and prostatic uretra: A morphologic synthesis. Urol, 107: 1008, 1972.
74. McNeal, J.E.: Normal and pathologic anatomy of prostate. Urology ,17 (suppl): 11, 1981.
75. McNeal, J.E.: Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol, 12:619, 1988.

76. McNeal, J.E.: The zonal anatomy of the prostate, *Prostate* 2:35, 1981.
77. McNeal, J.E.: Development and comparative anatomy of the prostate. In Grayhack, J.T.; Winson, J.D.; Scherbenske, M.J. (eds): *Benign Prostatic Hyperplasia*, p1. NIAMDD Workshop Proceedings Dhew publication No. (NIH) 76-113, Washington, DC, US Government Printing Office, 1976.
78. McNeal, J.E.: The prostate gland: morphology and pathology. *Urology*, 9:3, 1988
79. Montie, J.E.: Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology*, 44:2, 1994.
80. Moore, R.A.: The evolution and unvolution of the prostate gland. *J Urol*, 60:599, 1948.
81. Moore, R.A.: The histology of newborn and prepuberal prostate gland. *Anat Rec*, 66:1, 1936.
82. Mostofi, F.K.; Davis, Jr., C.J. & Suternenn, I.A.: Histopathology of prostate cancer in prostate diseases. Kepar, H. & Lonson, R.K. (eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1993.
83. Mostofi, F.K.; Grandig of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep*, 59:111, 1971.
84. Mostofi, F.K.; Murphy, G.P.; Mettlin, c.; Sesterhenn, I.A.; Batsakis, J.G.; Khaliq, S.V.; Nadimpalle, V.; Tahan, S.; Siders, D.B.; Kollin, J.: Pathology review in an early prostate cancer detection program: results from the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detectin Project. *Prostate*, 27:7, 1995
85. Mueller, E.J.; Crain, T.W.; Thompson, I.M. , Rodriguez, F.R.: An evaluation of serial digital rectal examinations in screening for prostate cancer. *J Urol*, 140:1445, 1988.
86. Murphy, G.P.; Whitmore, W.F Jr: A report of the workshops of the current states of the histologic grading of prostate cancer. *Cancer*, 44:1490, 1979.

87. Nadgi, M.; Tabei, S.Z.; Castro, A.; Chu, T.M.; Murphy, G.P.; Wang, M.C.; Morales, A.R.: Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer*, 48:1229, 1981.
88. Nadler, R.B.; Humphrey, P.A.; Smith, D.S.; Catalona, W.J.; Ratliff, T.L: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* ,154:407,1995
89. Nardone, D.A.; Lucas, L.M. ; Palac, D.M.: Physical examination: a reviewed skill under scrutiny. *South Med J*, 81:770, 1988.
90. Nielsen, M.L.; Asnaes,S.; Hattel,T.: Inflammatory changes in the noninfected prostate gland : a clinical microbiological and histological investigation. *J Urol*, 110:423 , 1973.
91. Oota, K.: Latent carcinoma of the prostate among the japanese. *Acta Un Int Cancer*, 17:952, 1961.
92. Palken, M.; Cobb, O.E.; Simons, C.E.; Warren, B.H.; Aldape, H.C.:Prostate cancer: comparison of digital rectal examination and transrectal ultrasound for screening.*J Urol*,145:86,1991
93. Papsidero, L.D.; Wang, M.C.; Valenzuela, L.A.; Murphy, G. P.; Chu, T.M.: A Prostate antigen in sera of prostatic cancer patientis. *Cancer Res*, 40:2428,1980.
94. Papsidero, L.D; Kuriyama, M.; Wang, M.C, et al: Prostate antigen: A marker for human prostate epithelial cells. *JNCI*, 66:37,1981.
95. Parry, W.L.; Finelli, J.F.: Biopsy of prostate. *J Urol*, 84:643, 1960.
96. Pode, D.; Shapiro, A.; Lebensart, P.; Merety, K.S.; Katz, G.; Barak, V. :Screening for prostate cancer. *Isr J Med Sci*, 31:125, 1995

97. Redman, J.R.. Anatomy of the Genitourinary system.In:Adult and Pediatric Urology.
Edited by J.Y. Gillenwater, J.T. Grayhack, S. S. Howards, and J.W.Duckett.
Chicago:Year Book Medical Publishers ,pp. 3,1987
98. Renfer, L.G.; Show, D.; Thompson, I.M.; Optemberg,S.:Is ultrasound guidance for
transrectal prostate biopsy ?. J Urol,154:1390,1995
99. Rifkin, M.D.: Ultrasound of the prostate. New York, Raven, 1988.
100. Rous, P.: The challenge for man of the neoplastic cel. Science, 157:24, 1967.
101. Schacht, M.J.; Garnett, J.E.; Grayhack, J.T.: Biochemical markes in prostatic cancer.
Urol Clin North Amer, 11:253, 1984.
102. Schlegel, J.U.; Diggdon, P.; Cuellar, J.: The use of ultrasound for localizing renal
calculi. J Urol, 86:367, 1961.
103. Smith,D.S.;Catalona,W.J.:Interexaminer variability of digital rectal examination in
detecting prostate cancer.Urology,45:70,1995
104. Stamey, T.A.; McNeal, J.E.; Freiha, F.S.;Redwine, E.: Morphometric and clinical
studies 68 consecutive radical prostatectomies. J Urol,139:1235, 1988.
105. Stamey, T.A.; Villers, A.; McNeal, J.E.; Link P.C.; Freiha, F.S.: Positive surgical
margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. J Urol,
143:1166, 1990.
106. Stein, B.S.; Petersen, R.O.; Vangore,S.;Kendall,A.R.: Immunoperoxidase localization
of prostate-specific antigen. Am J Surg Pathol, 6:553, 1982.
107. Stein, B.S.; Vangore,S.; Petersen, R.O.: Immunoperoxidase localization of prostatic
antigens: Comparison of primary and metastatic sites. Urology, 24:146, 1984.
108. Swyer, G.I.M.: Post-natal growth changes in the human prostate. J Anat, 78:130,
1944.

109. Tanagho.E.A.:Embriology of the genitourinary system.In:General Urology .Edited by D.R. Smith.Los Altos;Lange Medical Publications,pp.14,1984.
110. Tibblin,G.;Welin,L.;Bergstrom,R.;Ronquist,G.;Norlen,B.J.;Adami,H.O.:The value of protate specific antigen in early diagnosis of prostate cancer: the study of men born in 1913. J Urol,154:1386,1995
111. Torloni, H. & Brumini, R.- Registro nacional de tumores, Ministério da Saúde, Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas, Rio de Janeiro, 1978.
112. Tornblom, N.: Contribution to the discussion on the etiology of prostatic hypertrophy in man: I- The weight of the prostate and seminal vesicles in men of different ages. Acta Med Scand {suppl} 170:1, 1946.
113. Tsukamoto, T.; Kumamoto, Y.; Masumori, N.; Itoh, N.; Matsukawa, M.; Takahashi, A.; Takagi, Y.:Mass screening for prostate carcinoma:a study in Hokkaido, Japan. Eur Urol,27:177,1995
114. Turkeri,L.;Torcan,T.;Biren,T.;Kullu,S.;Akdos,A.:Transrectal ultrasonography versus digitally guided biopsies in patients with palpable lesion on digital rectal examination. Br J Urol,76:184,1995
115. Tzai,T.S.;Lin,J.S.;Yeh,Y.C.;Chow,N.H.:The role of transrectal ultrasonography on the palpable and impalpable abnormal prostate. Eur Urol,27:142,1995
116. Vallacien, G; Prapotnich, D.; Veillon, B.; Brisset, J.M.; Andre-Bougaran, J.: Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination: J Urol, 146:1308,1991
117. van Andel,G.;Uleeming,R.;Kurth,K.;di Reijket,T.M.:Incidental carcinoma of the prostate. Semin Surg Oncol,11:36,1995
118. Veenema, R.J.: Simplified prostatic perineal biopsy punch. J Urol, 69:320, 1953.

119. Villers, A.; McNeal, J.E.; Redwine, E.A.; Freiha F.S.; Stamey, T.A.: The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. J Urol, 142:763, 1989.
120. Villers, A.; Terris, M.K.; McNeal, J.E.; Stamey, T.A.: Ultrasound anatomy of the prostate: the normal gland and anatomical variations. J Urol, 143-732 , 1990.
121. Wang, M.C.; Papsidero, L.D.; Kuriyama, M.; Valenzuela, L.A.; Murphy, G. P. ; Chu, T.M.: Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. Prostate, 2:89, 1981.
122. Wang, M.C.; Valenzuela, L.A.; Murphy, G. P.; Chu, T.M.: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol, 17:159, 1979.
123. Wernert , N.; Seitz, G.; Goebbels, R.I.; Dhon, G.: Immunoistochemical demonstration of cytokeratins in the human prostate. Path Res Pract , 181:668 , 1986.
124. Wynder, E.L.; Mabuchi, K.; Whitmore Jr., W.F.: Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer, 28:344, 1971.
125. Yamamoto, M.; Hibi, H.; Miyake, K.: Role of prostate-specific antigen and digital rectal examination in the detection of prostate cancer. Int J Urol, 1:74, 1994