

ANTONIO AUGUSTO AZEVEDO VITAL BRASIL

**ATROFIA PROSTÁTICA EM ESPÉCIMES DE
PROSTATECTOMIA RADICAL. HÁ RELAÇÃO
TOPOGRÁFICA COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
PROSTÁTICA ALTO GRAU E ADENOCARCINOMA?**

CAMPINAS

UNICAMP

2010

ANTONIO AUGUSTO AZEVEDO VITAL BRASIL

**ATROFIA PROSTÁTICA EM ESPÉCIMES DE
PROSTATECTOMIA RADICAL. HÁ RELAÇÃO
TOPOGRÁFICA COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
PROSTÁTICA ALTO GRAU E 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 concentração Anatomia Patológica

ORIENTADOR: Prof. Dr. Athanase Billis

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra Luciana Rodrigues de Meirelles

CAMPINAS

UNICAMP

2010

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

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira - CRB-8ª / 6044

B736a	Brasil, Antonio Augusto Azevedo Vital “Atrofia prostática focal em espécimes de prostatectomia radical. Há relação topográfica com neoplasia intraepitelial prostática alto grau e adenocarcinoma?”/Antonio Augusto Azevedo Vital Brasil. Campinas, SP: [s.n.], 2010. Orientadores: Athanase Billis, Luciana Rodrigues de Meirelles Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Atrofia. 2. Próstata. 3. Carcinoma. I. Billis, Athanase. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Título em inglês: “Atrophy in specimens of radical prostatectomy: Is there topographic relation to high-grade prostatic intraepithelial neoplasia or cancer?”

Keywords: • Atrophy
• Prostate
• Carcinoma

Titulação: Mestre em Ciências Médicas

Área de concentração: Anatomia Patológica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Athanase Billis

Profa. Dra. Eliane Maria Ingrid Amstalden

Profa. Dra. Cristiane Furuse

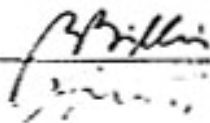
Data da defesa: 16-09-2010

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Antonio Augusto Azevedo Vital Brasil

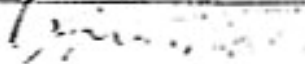
Orientador(a) Prof. Dr. Athanase Billis

Membros:

1. Prof. Dr. Athanase Billis -



2. Profa. Dra. Eliane Maria Ingrid Amstalden -



3. Profa. Dra. Cristiane Furuse -



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 27/08/2010

“Dedico este meu trabalho
a minha família.”

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Athanase Billis, pelo exemplo de organização, disciplina, dedicação, sabedoria e paciência.

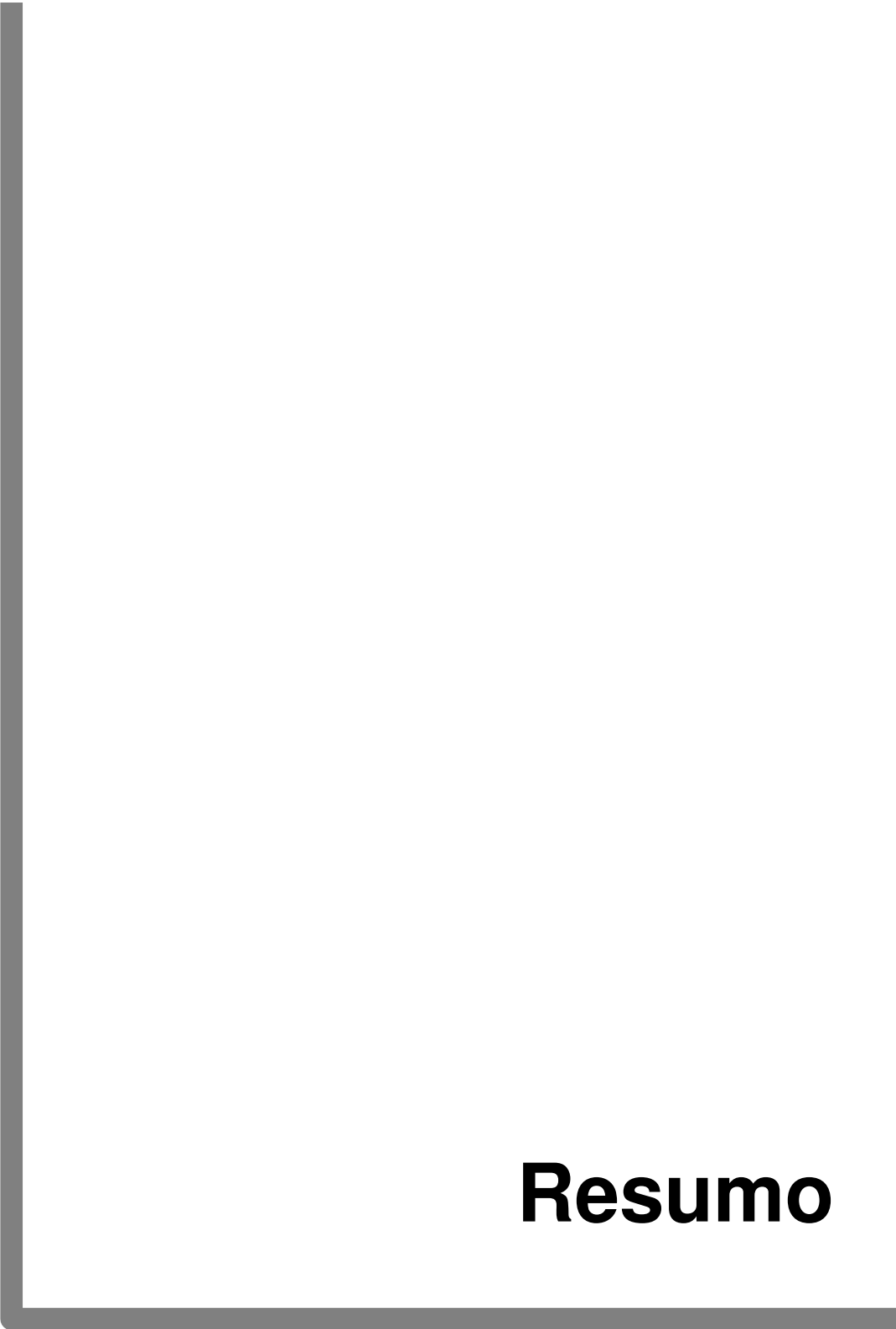
À minha co-orientadora Profa. Dra. Luciana Rodrigues de Meirelles, pela indispensável ajuda para realização deste trabalho.

Aos profissionais do departamento de anatomia patológica da Unicamp, pelo tratamento oferecido em toda minha passagem pela instituição.

À minha esposa, pelo apoio, ajuda e companheirismo.

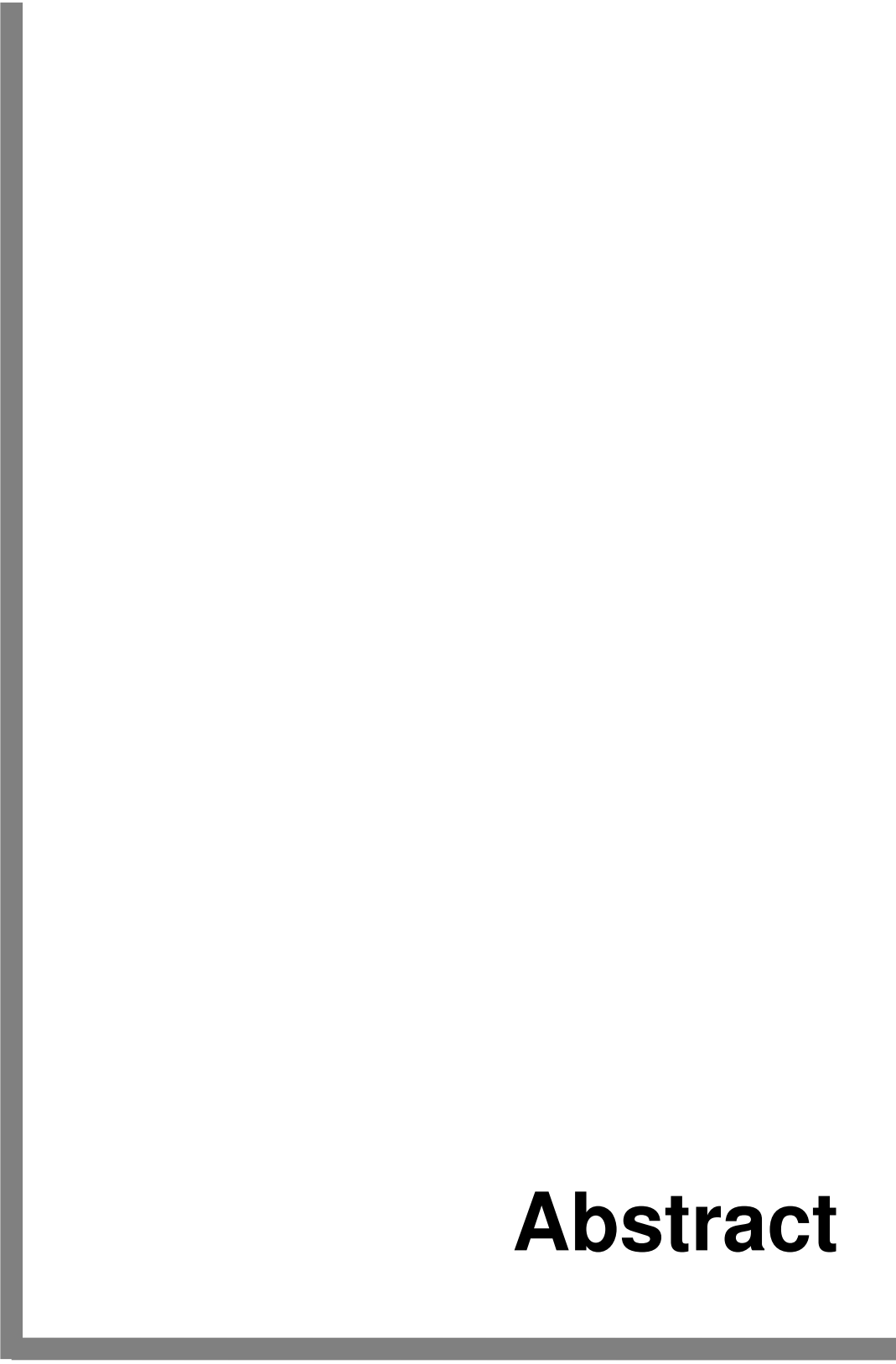
Ao meu pai (*in memorium*), pela valorização do caráter e exemplo de profissionalismo.

À minha mãe e meus irmãos, pelo incentivo.



Resumo

A relação entre a atrofia inflamatória com a neoplasia intraepitelial alto grau e o carcinoma, é controversa. Tem sido sugerida uma relação topográfica e que o epitélio proliferativo da atrofia inflamatória possa progredir para neoplasia intraepitelial prostática alto grau (NIPAG) e/ou carcinoma (CA). O propósito do nosso estudo foi analisar em espécimes de prostatectomia radical uma possível relação topográfica entre estas lesões. Um total de 3186 quadrantes pertencentes a 100 prostatectomias radicais completamente representadas, foi analisado. Determinou-se a frequência de quadrantes mostrando: somente atrofia inflamatória (AI), AI+CA, AI+NIPAG, ou AI+NIPAG+CA. A extensão e a distância entre as lesões foram avaliadas através de um método semiquantitativo de contagem de pontos previamente descrito. Também foram analisados focos de atrofia completa ou parcial sem inflamação. Os métodos estatísticos empregados foram os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney, e o coeficiente de correlação de Spearman. A média dos quadrantes exibindo somente AI, AI+CA, AI+NIPAG, e AI+NIPAG+CA foi 3.29, 2.51, 0.77, e 0.44; e a amplitude (0-21), (0-11), (0-6), (0-4), respectivamente ($p < 0.01$). A maioria dos focos de AI estavam a uma distância $>5\text{mm}$ dos focos de NIPAG e CA. Não houve correlação significativa entre a extensão da AI ($p = 0.64$, $r = 0.05$) com a extensão da NIPAG. Houve uma significativa correlação negativa entre a extensão da AI ($p = 0.01$, $r = -0.27$) com a extensão do CA. Resultados similares foram encontrados considerando focos de atrofia com ou sem inflamação. Focos de atrofia parcial não evidenciaram inflamação crônica inespecífica. Nosso estudo não evidenciou associação topográfica significativa entre AI, NIPAG e/ou CA.



Abstract

It is controversial whether there is any relationship of proliferative inflammatory atrophy (PIA) to high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and cancer (CA). It has been suggested a topographic relation and a potential of the proliferative epithelium in PIA to progress to HGPIN and/or CA. The aim of this study was to analyze in radical prostatectomies a possible topographic relation of the lesions. A total of 3186 quadrants from 100 whole-mount consecutive surgical specimens was examined. The frequency of quadrants showing: only PIA, PIA+CA, PIA+HGPIN, or PIA+HGPIN+CA was determined. Extent and distance between the lesions were evaluated by a semiquantitative point-count method previously described. We also studied foci with partial or complete atrophy without inflammation. The statistical methods included the Kruskal-Wallis and the Mann-Whitney tests and the Spearman correlation coefficient. The mean (range) of quadrants showing only PIA, PIA+CA, PIA+HGPIN, and PIA+HGPIN+CA was 3.29 (0-21), 2.51 (0-11), 0.77 (0-6), and 0.44 (0-4), respectively ($p < 0.01$). Most of the foci of PIA were significantly located in a distance $>5\text{mm}$ than $\leq 5\text{mm}$ from HGPIN or CA. There was no significant correlation between extent of PIA ($p = 0.64$, $r = 0.05$) with extent of HGPIN. There was a significant negative correlation of extent of PIA ($p = 0.01$, $r = -0.27$) with extent of CA. Similar results were found considering foci either with or without inflammation. Chronic inespecific inflammation was not seen in foci of partial atrophy. A topographic relation of PIA to HGPIN and/or CA was not supported by our study.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A	Atrofia
AP	Atrofia Prostática
AI	Atrofia Inflamatória
ANI	Atrofia Sem Inflamação
NIP	Neoplasia Intraepitelial Prostática
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
CA	Carcinoma
NIPAG	Neoplasia Intraepitelial Prostática Alto Grau
PIN	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
PSA	Antígeno Prostático Específico

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1- Média e amplitude de quadrantes mostrando apenas AI, AI+CA, AI+ NIPAG, ou AI+NIPAG+CA.....	99
Tabela 2- Média e amplitude de quadrantes mostrando apenas A, A+CA, A+NIPAG, or A+NIPAG+CA.....	100
Tabela 3- Proximidade de focos de AI em relação a NIPAG e/ou CA.....	101
Tabela 4- Proximidade de focos de A em relação a NIPAG e/ou CA.....	101
Tabela 5- Correlação da extensão da atrofia com a extensão da NIPAG.....	102
Tabela 6- Correlação da extensão da atrofia com a extensão do carcinoma.....	102

LISTA DE FIGURAS

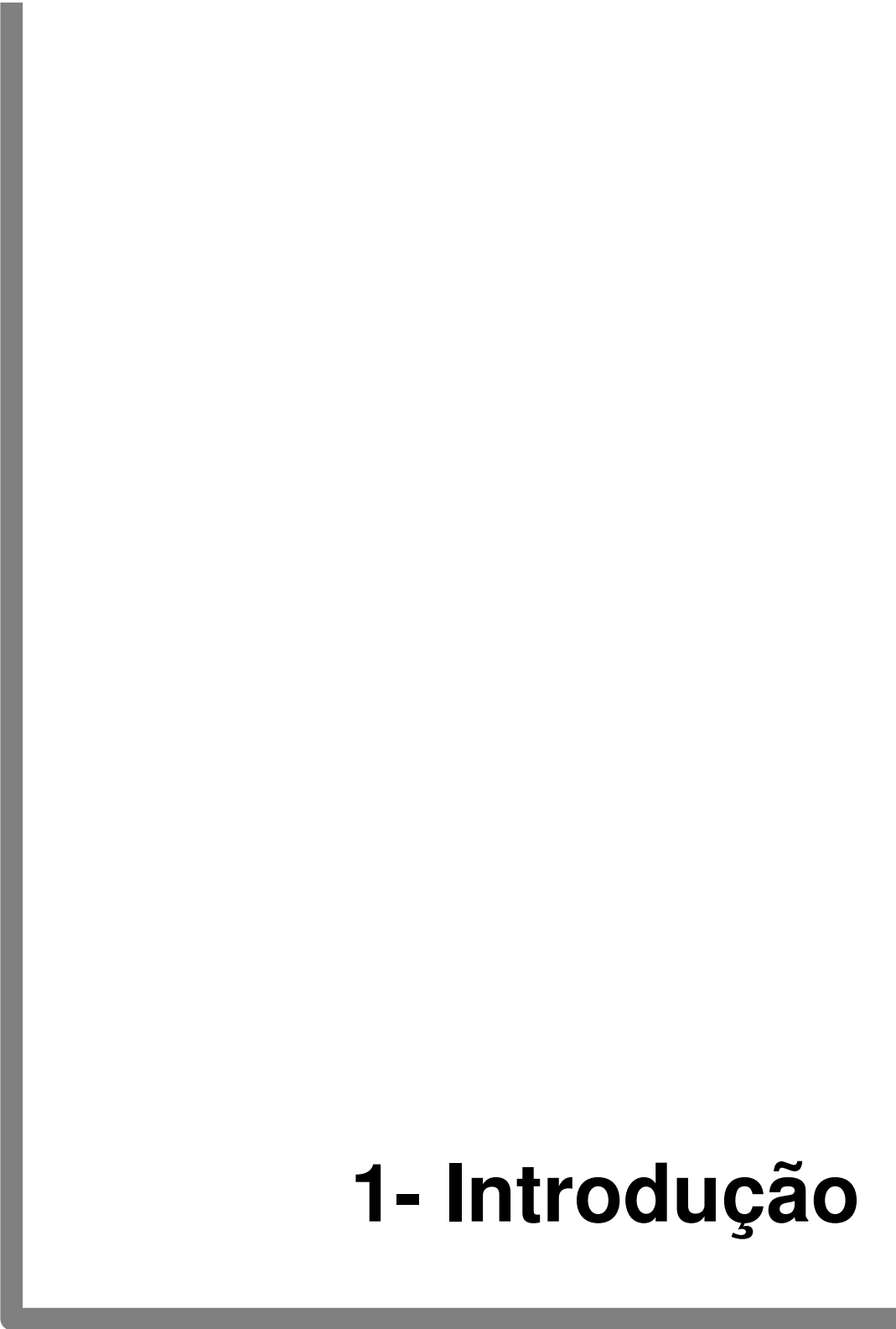
	Pág.
Figura 1- Atrofia parcial.....	38
Figura 2- Atrofia completa simples.....	39
Figura 3- Atrofia completa hiperplásica.....	40
Figura 4- Atrofia esclerosante.....	41
Figura 5- Neoplasia intraepitelial prostática grau 1.....	49
Figura 6- Neoplasia intraepitelial prostática grau 2.....	50
Figura 7- Neoplasia intraepitelial prostática grau 3.....	51
Figura 8- NIP plana.....	52
Figura 9- NIP ondulada.....	52
Figura 10- NIP micropapilar.....	53
Figura 11- NIP cribriforme.....	54
Figura 12- Desarranjo acinar.....	61
Figura 13- Caráter infiltrativo.....	62
Figura 14- Infiltração perineural.....	63
Figura 15- Núcleos volumosos, vesiculosos e com nucléolos evidentes.....	64

Figura 16-	Ausência de células basais.....	65
Figura 17-	Secreção intraluminal.....	67
Figura 18-	Secreção intraluminal.....	67
Figura 19-	Cristalóides.....	68
Figura 20-	Micronódulos colágenos.....	69
Figura 21-	Aspecto glomerulóide.....	69
Figura 22-	Fatias transversais.....	86
Figura 23-	Divisão em 4 quadrantes.....	86
Figura 24-	Quadrantes anterolaterais e posterolaterais.....	87
Figura 25-	Área de interesse, após análise microscópica, transposta do tecido para o papel.....	89
Figura 26-	Sistema de contagem de pontos para avaliação da extensão da lesão. Folha de papel com 3 secções transversais de próstata e 12 quadrantes, cada um com 8 pontos eqüidistantes, perfazendo um total de 96 pontos. Nesta figura, a extensão do tumor corresponde a 9 pontos positivos.....	90
Figura 27-	Análise comparativa entre os achados de atrofia inflamatória (AI), atrofia com ou sem inflamação (A), neoplasia intraepitelial prostática alto-grau (NIP) e carcinoma (CA).....	91
Figura 28-	Média e amplitude da idade dos pacientes estudados.....	96

	Pág.
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xv
1- INTRODUÇÃO.....	33
1.1- Atrofia.....	35
1.1.1- Definição.....	35
1.1.2- Histórico.....	35
1.1.3- Nomenclatura.....	35
1.1.4- Morfologia.....	37
1.1.5- Critérios Diagnósticos.....	41
1.1.6- Etiopatogênese.....	42
1.1.7- Lesão pré-cancerosa?	44
1.2- Neoplasia intraepitelial prostática alto grau.....	46
1.2.1- Histórico.....	46
1.2.2- Sinonímia.....	47
1.2.3- Morfologia.....	48
1.2.4- Grau Histológico.....	48

1.2.5- Tipos Arquiteturais.....	51
1.2.6- Significado biológico.....	54
1.2.7- Frequência.....	55
1.2.8- Frequência de carcinoma numa segunda biópsia.....	56
1.3- Adenocarcinoma.....	56
1.3.1- Definição.....	56
1.3.2- Frequência.....	58
1.3.3- Epidemiologia.....	59
1.3.4- Critérios Diagnósticos Arquiteturais.....	61
1.3.5- Critérios Diagnósticos Citológicos.....	63
1.3.6- Critérios Diagnósticos Diversos.....	66
2- JUSTIFICATIVA.....	71
3- OBJETIVOS.....	75
3.1- Gerais.....	77
3.2- Específicos.....	77
4- HIPÓTESES.....	79
5- MATERIAIS E MÉTODOS.....	83
5.1- Análise macroscópica.....	85
5.2- Análise microscópica.....	88

6- RESULTADOS.....	93
6.1- Descritivos.....	95
6.2- Analíticos.....	98
7- DISCUSSÃO.....	103
8- CONCLUSÕES.....	109
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
10- APÊNDICE.....	125



1- Introdução

1.1- Atrofia

1.1.1- Definição

A atrofia prostática (AP) é uma das lesões mais frequentemente confundida com carcinoma. É mais comum no lobo posterior ou zona periférica e ganhou maior importância com o aumento do uso das biópsias por agulha na detecção do carcinoma prostático (1, 2). A frequência aumenta com a idade (1, 3, 4), mas a lesão também é observada em homens mais jovens a partir da terceira década (5).

1.1.2- Histórico

Moore, em 1936 (4), foi um dos primeiros autores a descrever a atrofia prostática num estudo sistemático em autópsias. Ele observou que havia uma forte correlação com a idade e, de acordo com o seu estudo, a atrofia prostática inicia-se na 5ª década e continua como um processo progressivo até a 8ª década. Moore classificou a AP em atrofia acinar simples e atrofia esclerosante.

Em 1954, Franks (6) acrescentou à atrofia simples (com ou sem formação de cistos) e à atrofia esclerosante uma lesão à qual deu o nome de hiperplasia pós-atrófica a qual teria dois subtipos: hiperplasia lobular e atrofia esclerosante com hiperplasia.

1.1.3- Nomenclatura

A nomenclatura da AP é problemática e confusa. Desde os primeiros trabalhos, os autores descreveram entidades morfológicas semelhantes com nomes diferentes. A lesão pode ser difusa ou focal. A primeira ocorre

secundariamente à radioterapia ou medicação antiandrogênica. A segunda pode ser secundária a processos inflamatórios (infecciosos ou não) e/ou isquemia crônica local. Restam ainda causas desconhecidas.

A lesão que é observada na rotina diagnóstica é a focal que pode ser parcial ou completa. A atrofia parcial foi descrita por Oppenheimer *et al*, (7) e é a variante, juntamente com a hiperplasia pós-atrófica, que cria maiores dificuldades no diagnóstico diferencial com carcinoma.

Há várias classificações histológicas para a atrofia prostática. Em 2006 um grupo de patologistas propôs uma classificação em 4 subtipos histológicos: **1)** atrofia simples; **2)** atrofia simples com formação cística; **3)** hiperplasia pós-atrófica; e, **4)** atrofia parcial (8).

Billis (1) classifica a atrofia prostática em parcial ou completa. Esta última nos subtipos: **1)** simples; **2)** hiperplásica; e, **3)** esclerosante.

A denominação hiperplasia pós-atrófica de Franks (6) que é a nomenclatura empregada por autores americanos corresponde ao subtipo que denominamos de atrofia hiperplásica. Nós preferimos esta última denominação porque é um termo puramente descritivo enquanto que hiperplasia pós-atrófica tem conotação patogénica. A justificativa é o fato de não haver evidências que a hiperplasia, cronologicamente, ocorra após atrofia. Os dois processos (atrofia e hiperplasia) poderiam ocorrer concomitantemente. Cheville & Bostwick (2) identificaram hiperplasia pós-atrófica (HPA) em 18/100 (18%) espécimes cirúrgicos totalmente processados de prostatectomias radicais, sendo que 10 casos eram unicêntricos e 8 multicêntricos. HPA estava presente na zona periférica de todos os casos exceto em dois, os quais mostravam comprometimento adicional da zona de transição. De acordo com os autores, a hiperplasia pós-atrófica corresponde ao extremo de um contínuo morfológico de atrofia acinar, sendo a lesão que mais se confunde com carcinoma. Eles questionam a idéia de que HPA é uma entidade distinta argumentando que não há uma separação nítida neste contínuo entre atrofia e HPA.

Num trabalho realizado em autópsias, 85/100 (85%) próstatas mostravam atrofia (1). Em 65/85 (76,47%) próstatas mais de um tipo histológico estava presente e em 33/65 (50.76%) próstatas os 3 tipos histológicos (atrofia simples, hiperplásica e esclerosante) estavam presentes. Este achado fala a favor da hipótese de um contínuo morfológico no qual o subtipo hiperplásico (ou hiperplasia pós-atrófica) representa o extremo que mais se assemelha ao carcinoma (2).

1.1.4- Morfologia

Atrofia parcial (Figura 1). Neste subtipo histológico há preservação parcial do citoplasma das células colunares conferindo aos ácinos atróficos tonalidade clara que simula microácinos neoplásicos (7, 9). O citoplasma preservado corresponde em maior parte às porções laterais da célula e não às porções apicais o que pode ajudar na distinção com ramos de ácinos maiores. Nestes últimos o citoplasma apical está preservado. Assim, os núcleos na atrofia parcial tendem a ocupar toda a altura da célula. Ao contrário da atrofia completa, na parcial as células basais tendem a se apresentar espaçadas e, na dependência do corte histológico, poderão não ser vistas. Este fato é de grande importância na interpretação da imunoistoquímica de lesões cujo diagnóstico diferencial é atrofia parcial versus carcinoma.

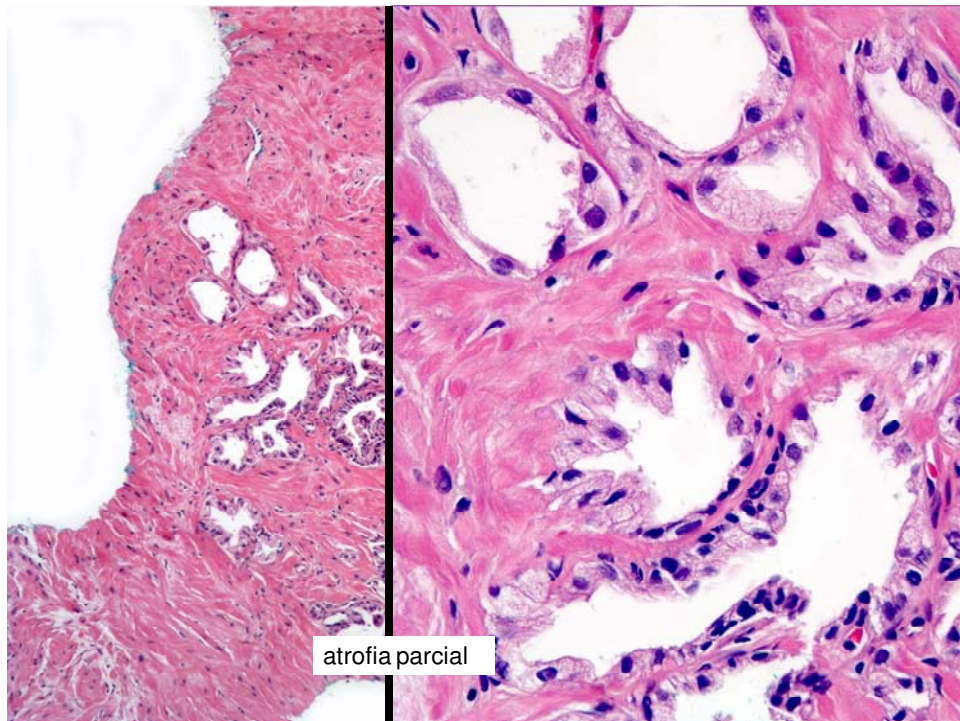


Figura 1- Atrofia parcial.

Atrofia completa. Nesta, o citoplasma é escasso e em consequência os ácinos exibem tonalidade basófila. Nós a subtipamos em simples, hiperplásica (ou hiperplasia pós-atrófica dos autores americanos) e esclerosante.

Atrofia simples (Figura 2). Geralmente envolve o lóbulo inteiro embora ácinos isolados possam ser afetados. Os ácinos são pequenos havendo diminuição da altura das células epiteliais. O estroma envolvente pode ou não apresentar fibrose. Ácinos com atrofia simples podem mostrar dilatação cística.

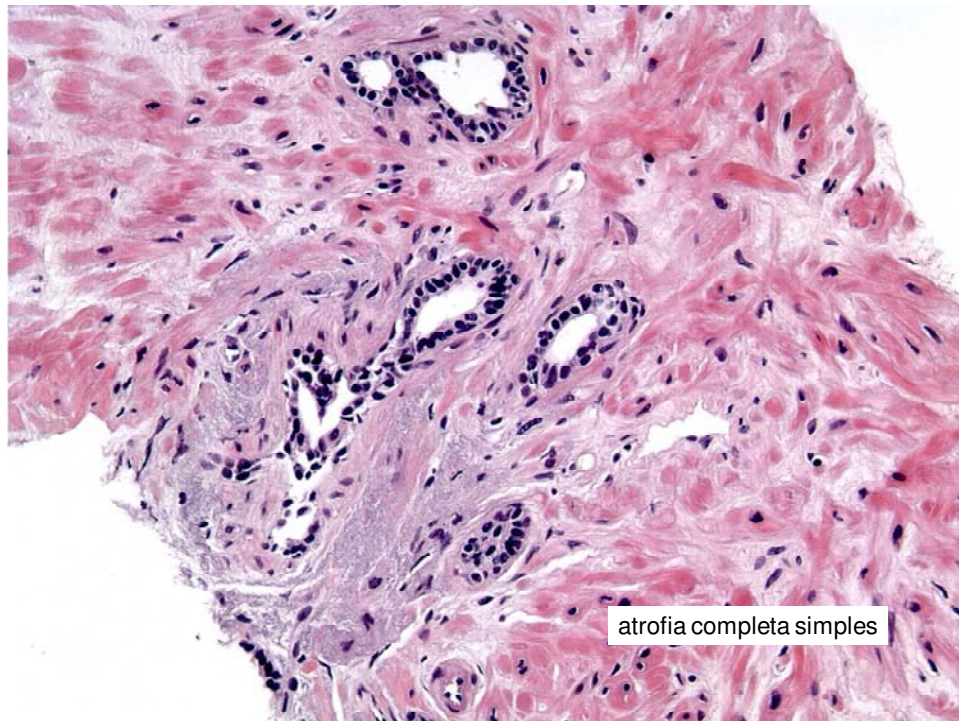


Figura 2- Atrofia completa simples.

Atrofia hiperplásica (Figura 3). Mostra pequenos ácinos com diferentes graus de proliferação e revestidos por epitélio atrófico. O estroma pode ou não mostrar fibrose a qual, quando presente, causa ácinos distorcidos ou pontiagudos. Devido a essa proliferação irregular com ácinos distorcidos simulando infiltração do estroma. É a variante histológica de atrofia completa que mais frequentemente traz dificuldades no diagnóstico diferencial com carcinoma. À semelhança da atrofia simples, ácinos com atrofia hiperplásica podem mostrar dilatação cística.

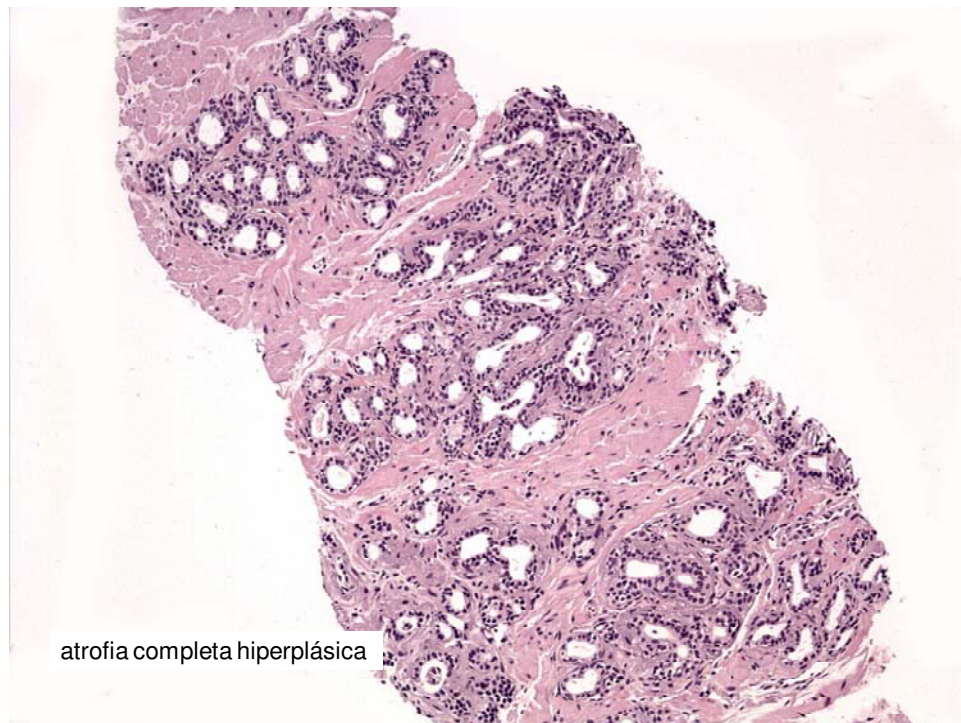


Figura 3- Atrofia completa hiperplásica

Atrofia esclerosante (Figura 4). Mostra simultaneamente atrofia do epitélio e proliferação de fibroblastos resultando fibrose ao redor do ácino em forma de colarinho. A evolução da fibrose resulta na hialinização do colágeno e, em alguns casos, elastose. Esta última pode ser vista também nas variantes simples e hiperplásica (10). À medida que a hialinização se torna mais intensa, os ácinos ou ductos se dilatam, às vezes de maneira acentuada, e o epitélio se torna extremamente achatado e, por vezes, desaparece. Quando isto ocorre, o lume é preenchido por um tecido conjuntivo frouxo de permeio ao qual pode ser visto infiltrado inflamatório de células redondas. Nesta fase avançada da atrofia esclerosante o ácino tende a um contorno estrelado.

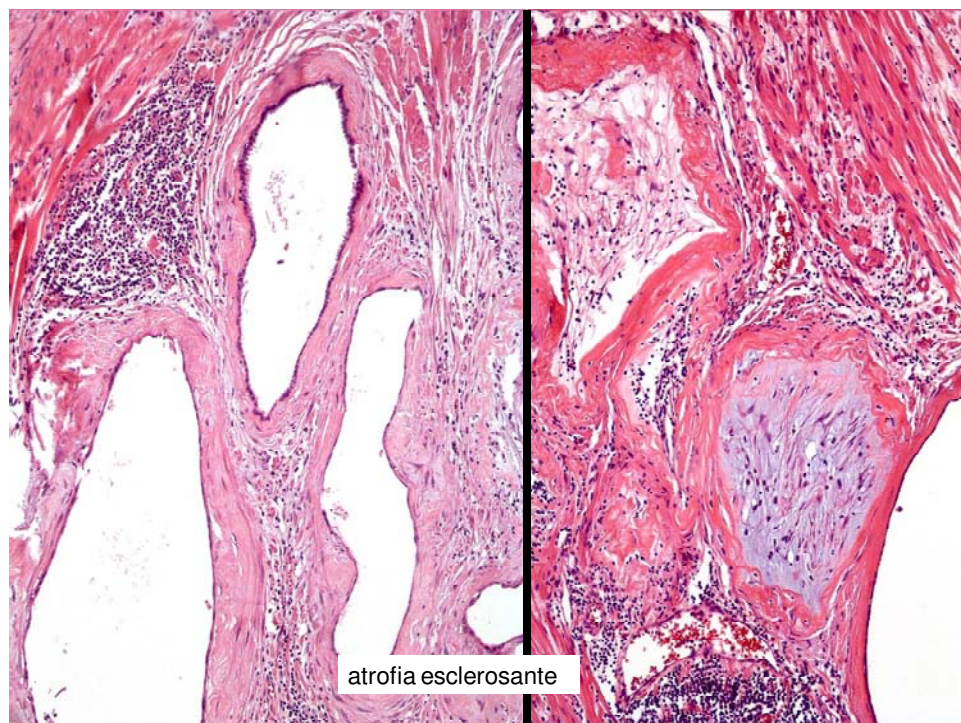


Figura 4- Atrofia esclerosante

1.1.5- Critérios diagnósticos

A atrofia prostática é a lesão que mais frequentemente simula carcinoma notadamente a variante hiperplásica com fibrose (11). Ela também pode simular carcinoma ao ultra-som quando se apresenta em forma de uma lesão hipoeecóica (12). O diagnóstico diferencial com carcinoma é feito considerando vários aspectos microscópicos que são próprios da atrofia prostática (1, 10, 13).

Características microscópicas da atrofia prostática:

- Preservação da arquitetura lobular da glândula;
- Aspecto simulando infiltração em bloco e, não, glândulas individuais se infiltrando de permeio a glândulas benignas maiores; (este último achado é próprio de carcinoma);

- Aspecto basófilo das glândulas atróficas devido à escassez de citoplasma e predomínio de células basais;
- Núcleos irregularmente dispostos ao contrário da tendência de ordenação em fila e em única camada no adenocarcinoma;
- Presença da camada de células basais. Em casos difíceis a utilização de técnicas de imunoistoquímica para citoqueratina de alto peso molecular (34βE12) e/ou p63 ajuda na identificação das células basais (14).
- Frequente elastose do estroma. A presença de elastose caracterizada por uma tonalidade basófila no estroma é um achado freqüente em áreas de atrofia sendo um achado útil e muito prático para o diagnóstico diferencial não necessitando colorações especiais. Foi descrita por nós e observada em 64/85 (75,29%) das próstatas com atrofia estudadas em autópsias 10).

1.1.6- Etiopatogênese

A frequência da atrofia prostática aumenta com a idade (1, 3, 4). Compressão devido a nódulos hiperplásicos, inflamação, hormônios, deficiência nutricional, isquemia sistêmica ou local e tratamento hormonal ou radioterápico são fatores que podem ter papel na patogênese da lesão (3, 4, 6, 11, 15-18). Atualmente as causas mais aceitas de atrofia prostática são: inflamação (infecciosa ou não), isquemia crônica local, tratamento hormonal ou radioterápico e causa desconhecida.

A patogênese da atrofia prostática suscitou interesse desde 1936. Moore (4) mostrou que a lesão tinha relação com a idade. A involução da próstata inicia-se na 5ª década de vida e continua como um processo progressivo até a 8ª década. De acordo com este autor, as evidências eram de que a involução era o resultado da diminuição e parada de produção de uma secreção interna produzida no testículo a qual era ativada pela glândula pituitária. Quanto à atrofia

esclerosante, em particular, o fator etiológico não ficou claro para Moore. Este autor especulou que a lesão poderia ser análoga à atrofia e fibrose que ocorrem no coração, rins e outros órgãos como resultado de doença vascular. Como este espessamento vascular não estava associado com aterosclerose generalizada e hipertensão arterial, ele concluiu que poderia corresponder a uma esclerose por involução semelhante ao que ocorre no útero após a menopausa.

Franks (6) admitiu que a atrofia esclerosante pudesse ser devido a um aumento absoluto ou relativo de estrógenos circulantes (aumento relativo devido à diminuição de andrógenos).

Achados em autópsias mostram que a frequência de atrofia prostática aumenta com a idade (1). Isto foi enfatizado por Moore (4) assim como Liavag (3).

Foi testada a possível ação da compressão como causa de atrofia estudando a presença de hiperplasia nodular da próstata, entretanto, não foi encontrada relação estatisticamente significativa. Tampouco houve relação da atrofia com um possível efeito isquêmico sistêmico avaliado através da presença de aterosclerose generalizada e nefroesclerose benigna ou maligna. Houve uma relação estatisticamente significativa com arteriosclerose local avaliada pelo grau de espessamento da íntima de artérias situadas no interior do parênquima prostático ou nos tecidos moles que rodeiam a glândula. Arteriosclerose intensa ($\geq 75\%$ de redução no diâmetro do lume vascular) foi vista em 52,94% das próstatas com atrofia e em somente 13,33% das próstatas sem atrofia. Este achado fala a favor de um possível efeito isquêmico crônico local na etiopatogênese da atrofia prostática (1).

Num outro trabalho foi estudado o fluxo sanguíneo em áreas de atrofia prostática através de Doppler colorido (19, 20). Observou-se que em 62,5% das áreas de atrofia (confirmada com biópsia de agulha) o fluxo sanguíneo estava ausente. Acreditou-se que este achado reforça a hipótese de a isquemia crônica local ter papel na etiopatogênese da atrofia prostática.

1.1.7- Lesão pré-cancerosa?

A relação da atrofia prostática com neoplasia é instigante e foi estudada por muitos autores (2, 3, 15, 21-26). Já em 1926, Oertel (25) descreveu evidência de uma relação entre atrofia e neoplasia na próstata e na mama feminina. O autor afirmou que havia regressão de órgãos e tecidos com o aumento da idade, um declínio estrutural e funcional e perda associada com “proliferação e regressão celular”.

Moore, em 1935 (24), acreditava que o carcinoma da próstata, na maioria dos casos, resultava da estimulação e proliferação autônoma do epitélio previamente atrófico. Em 1935, Rich (15) sugeriu que os locais favoritos do carcinoma latente (carcinoma histológico encontrado de maneira incidental) da próstata, eram o tecido senil não hipertrofiado e as glândulas atróficas comprimidas que margeavam nódulos hiperplásicos. De acordo com Franks (6), a hiperplasia pós-esclerosante era um processo irregular e, histologicamente, parecia existir boa evidência a favor de que o carcinoma de pequenos ácinos poderia se originar dela.

Liavag (3) sugeriu que a atrofia dava origem às pequenas proliferações alveolares as quais poderiam evoluir para carcinoma. Estas pequenas proliferações alveolares na atrofia prostática poderiam representar um mecanismo de regeneração: representariam um “crescimento de substituição” que ocorreria a partir das células “sobreviventes” nas glândulas atróficas. De acordo com os achados deste autor havia uma correlação significativa entre atrofia, proliferação de pequenos alvéolos e carcinoma.

Outros trabalhos, entretanto, não apóiam estas hipóteses (1, 2, 21-23, 26-28). Totten *et al.*, (26) não viram em seu estudo nenhuma evidência definitiva de que a hiperplasia lobular pudesse se comportar como um tumor maligno. Em pelo menos quatro instâncias, uma quantidade moderada de hiperplasia lobular foi vista juntamente com um carcinoma, porém, em nenhum caso foi possível demonstrar uma continuidade.

Kovi (23) estudando cortes seriados de 173 próstatas com carcinoma, não viu uma única glândula atrófica mostrando evidência inequívoca de transição para um carcinoma de pequenos ácinos. Ele sugeriu que o carcinoma da próstata se origina do epitélio glandular provavelmente como resultado de mutação.

Cheville & Bostwick (2) estudaram a relação topográfica de NIP alto grau e carcinoma com hiperplasia pós-atrófica em 100 espécimes consecutivos totalmente processados de prostatectomia radical. Estes autores não consideram a hiperplasia pós-atrófica como sendo uma lesão pré-maligna. Eles concordam com outros autores (6, 26) de que a presença de carcinoma no interior ou adjacente à hiperplasia pós-atrófica é um epifenômeno.

Em trabalho realizado em autópsias, testou-se a possível relação da atrofia prostática com carcinoma histológico (incidental) e neoplasia intraepitelial prostática (NIP) alto grau (1). Neste estudo, a análise estatística mostrou não haver diferença significativa quanto à frequência do carcinoma histológico (incidental) em pacientes com e sem atrofia prostática. Carcinoma histológico estava presente em 5 (33,33%) pacientes sem atrofia e em 24 (28,23%) pacientes com atrofia. Não foi observada, tampouco, diferença significativa quanto à frequência de NIP alto grau. Esta lesão atípica estava presente em 12 (80%) pacientes sem atrofia e em 72 (84,70%) pacientes com atrofia. Os resultados não apoiam a hipótese de a atrofia prostática ser uma lesão pré-cancerosa.

Estudos de Amin *et al* (21) e Anton *et al* (22) também não encontraram correlação entre atrofia prostática e câncer, entretanto, num trabalho de De Marzo *et al*. (29) os autores admitem a possibilidade de a atrofia prostática associada a inflamação (atrofia inflamatória) ter um papel na carcinogênese prostática. Proliferação celular mais acentuada evidenciada por MIB-1 notadamente na hiperplasia pós-atrófica, igualmente apoiaria esta hipótese (30).

Outro autor teve especial interesse em relação à atrofia com inflamação. Em trabalho realizado em autópsias (27), de um total de 100 próstatas, 12%, 22% e 65% respectivamente mostravam atrofia, atrofia sem

inflamação e atrofia com inflamação. Não houve diferença estatisticamente significativa entre próstatas mostrando atrofia com e sem inflamação no que se refere à idade, raça, presença de carcinoma histológico incidental, carcinoma extenso, presença de neoplasia intraepitelial prostática (NIP), NIP extensa e subtipos histológicos de atrofia. Num trabalho recente em biópsias prostáticas de agulha não encontramos relação topográfica entre atrofia inflamatória e carcinoma (28).

Outro autor (22) em um trabalho no qual demonstrou a ausência de relação entre atrofia, em particular a variante hiperplásica (hiperplasia pós-atrófica), e o câncer de próstata, utilizou uma metodologia interessante, a qual denominou “área de imagem em espelho”. Nesta metodologia são realizados cortes que contenham focos de hiperplasia pós-atrófica em um dos lados (seja esquerdo ou direito) e a área contra-lateral, para determinar a possível associação da hiperplasia pós atrófica e o carcinoma prostático.

1.2- Neoplasia intraepitelial prostática alto grau

1.2.1- Histórico

Emprega-se a denominação neoplasia intraepitelial prostática (NIP ou PIN, do Inglês prostatic intraepithelial neoplasia) para lesões atípicas do epitélio de revestimento de ductos e ácinos e que teriam o potencial de serem precursoras do carcinoma invasivo (13, 31-37). Estas lesões podem ser vistas em material de autópsia, RTU, prostatectomia aberta ou radical e biópsias de agulha.

Já em 1926, Neller & Neubürger (38) falam em proliferação epitelial atípica. Segundo estes autores, existiriam “formas histológicas de transição começando por quadros pequenos e circunscritos até quadros que são indiscutivelmente carcinoma”. Os autores afirmam também que “próstatas senis

mostram proliferação epitelial atípica que histologicamente tem todas as formas de transição para o carcinoma e que clinicamente são importantes quando delas cresce um carcinoma manifesto com metástases esqueléticas”. Ainda em 1926, Oertel (25) descreve hiperplasia glandular atípica na próstata e na mama denominada por alguns autores da época de lesão pré-cancerosa. Chama a atenção, também, para o encontro freqüente destas lesões em órgãos de indivíduos mais idosos que não apresentam outras alterações e que seriam consideradas normais para a idade.

A partir destes primeiros autores, há relatos esporádicos sobre lesões atípicas da próstata (3, 15, 37, 39-45). Na década de 1970, autores alemães reavivaram e aprofundaram o estudo destas lesões, demonstrando que a presença das mesmas está associada com uma concomitância frequente de carcinoma sugerindo terem potencial de lesões pré-neoplásicas (36, 46-52).

Somente a partir da década de 1980, o assunto começou a suscitar grande interesse também nos Estados Unidos, coincidindo com um aumento de 46% na incidência do carcinoma da próstata naquele país entre 1980 e 1990 (33, 34, 53-58).

1.2.2- Sinonímia

Desde os primeiros relatos, estas lesões foram descritas sob diferentes denominações: proliferação epitelial atípica, hiperplasia glandular atípica, proliferação glandular atípica, hiperplasia atípica, lesões displásicas, lesões atípicas, hiperplasia displásica, hiperplasia cribriforme, hiperplasia primária atípica, displasia intraductal, hiperplasia atípica de grandes ácinos, alteração hiperplásica e maligna, atipia acentuada e displasia ductal-acinar, lesão pré-cancerosa, hiperplasia com transformação maligna, carcinoma *in situ*, próstata pré-neoplásica, displasia, lesão pré-maligna, hiperplasia epitelial atípica, atipia citológica, atipia glandular e displasia intraglandular (32, 34, 53, 58, 59).

Em 1989, durante um workshop internacional patrocinado pela American Cancer Society em Bethesda, Maryland, Estados Unidos, sugeriu-se que para fins de unificação de nomenclatura, a melhor denominação para estas lesões seria neoplasia intraepitelial prostática (NIP ou PIN, do Inglês prostatic intraepithelial neoplasia) (54, 59).

1.2.3- Morfologia

A neoplasia intraepitelial prostática é evidenciada por proliferação do epitélio secretor de ácinos ou ductos o qual mostra atipias citológicas caracterizadas por núcleos volumosos e nucléolos proeminentes de intensidade variável podendo ser indistinguíveis das atipias vistas no carcinoma. Em alguns casos nota-se atipia citológica sem que haja concomitantemente hiper celularidade e, excepcionalmente, núcleos pleomórficos sem nucléolos proeminentes. Não há desarranjo arquitetural e, muito importante para o diagnóstico diferencial com carcinoma, as células basais estão presentes. É mais freqüente na zona periférica (11).

1.2.4- Grau histológico

Bostwick (33, 60) descreveu 3 graus de neoplasia intraepitelial prostática: NIP 1, NIP 2 e NIP 3. Na NIP 1 (Figura 5), as atipias seriam menos acentuadas e presentes somente em algumas células do epitélio de revestimento; na NIP 2 (Figura 6) as atipias seriam mais acentuadas e em maior número de células; e na NIP 3 (Figura 7) muito acentuadas e em todas as células. Por causa das dificuldades no diagnóstico diferencial entre NIP 1 e epitélio normal ou simplesmente hiperplásico, no workshop de 1989 foi proposto que a NIP fosse denominada simplesmente como baixo ou alto grau. NIP baixo grau corresponderia ao grau 1 e NIP alto grau corresponderia aos graus 2 e 3.

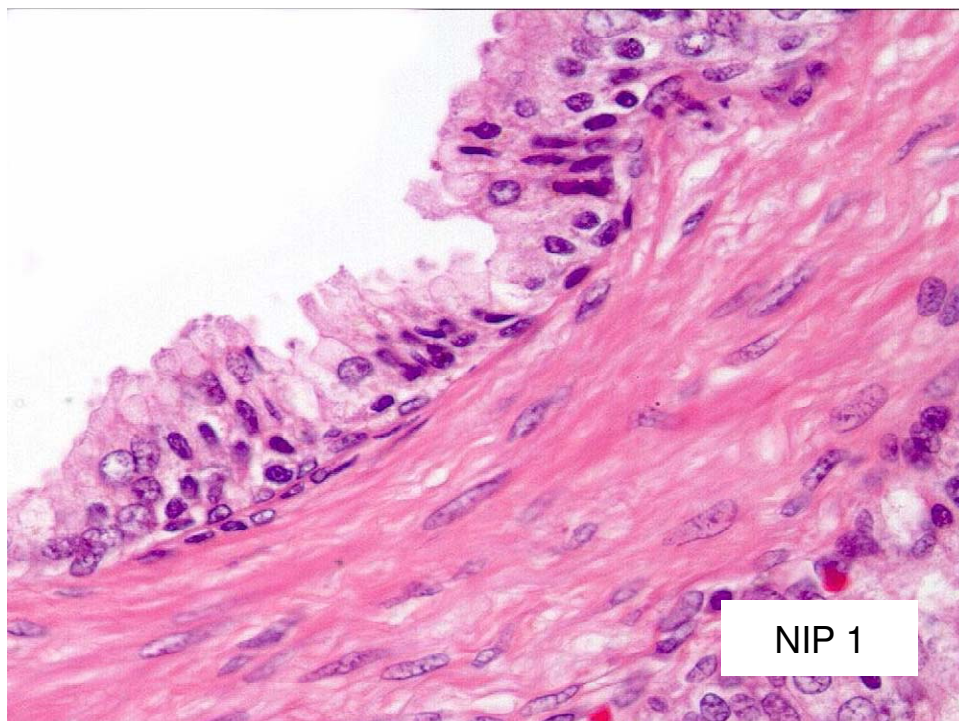


Figura 5- Neoplasia intraepitelial prostática grau 1.

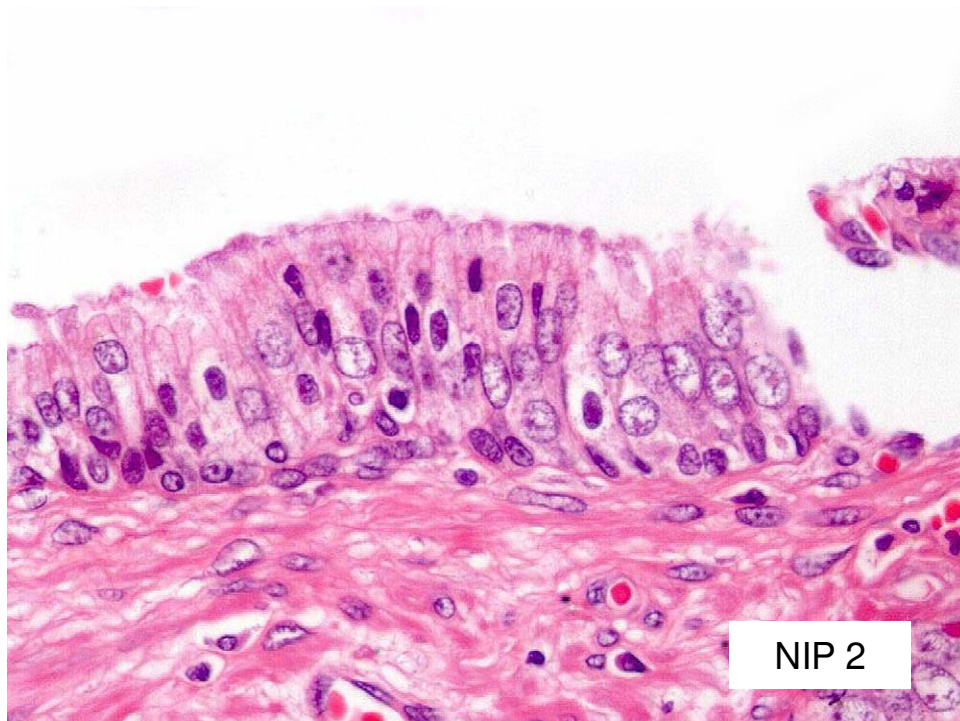


Figura 6- Neoplasia intraepitelial prostática grau 2.

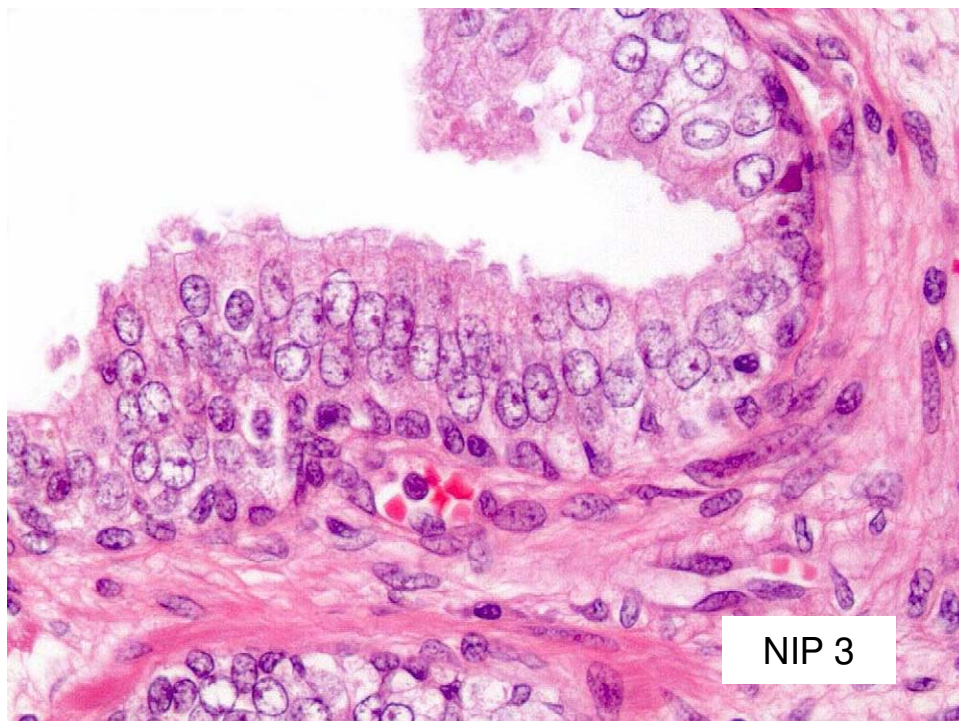


Figura 7- Neoplasia intraepitelial prostática grau 3.

Como na NIP baixo grau há problemas no diagnóstico diferencial com epitélio normal ou hiperplásico e a relação com carcinoma não está estabelecida, preconiza-se que sejam relatados no laudo anatomopatológico apenas os casos de NIP alto grau (NIPAG). Assim sendo, NIP sem outras especificações refere-se apenas aos graus 2 ou 3 (alto grau).

1.2.5- Tipos arquiteturais

Descrevem-se 4 tipos arquiteturais na NIP: plano, ondulado, micropapilar e cribriforme. Bostwick *et al.* (34), estudando cortes seriados de 60 prostatectomias radicais, observaram que a frequência destes tipos foi de 28%, 87%, 85% e 32% respectivamente.

Tipo plano (figura 8). O epitélio é constituído por uma, duas ou mais camadas de células atípicas porém a superfície voltada para o lume glandular é reta.

Tipo ondulado (figura 9). A diferença em relação ao tipo anterior está no fato de conter ondulações na superfície voltada para o lume glandular.

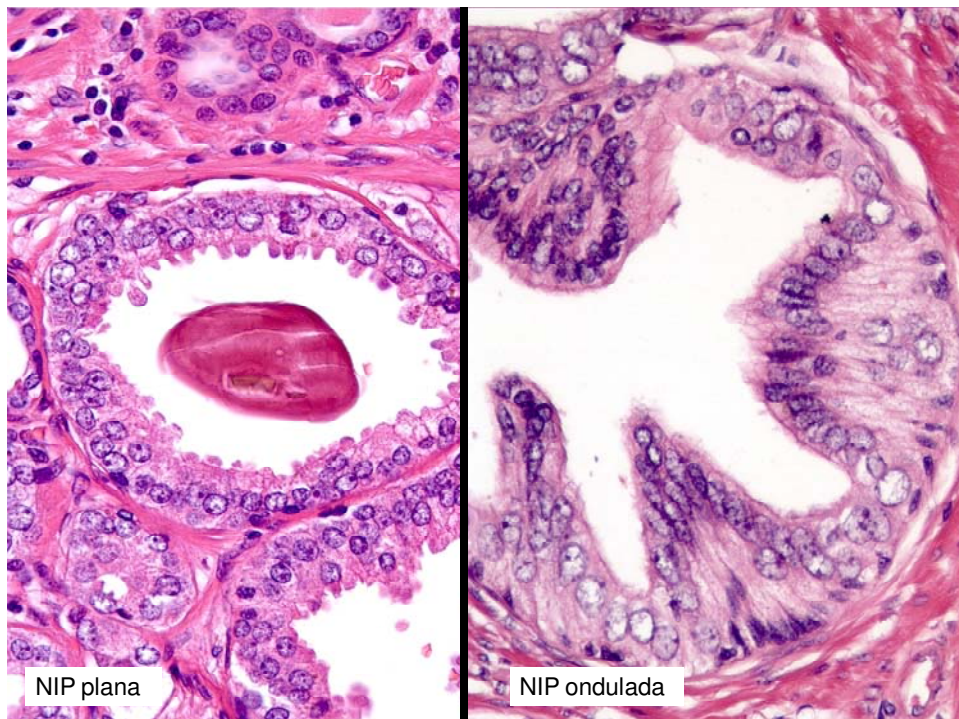


Figura 8- NIP plana

Figura 9- NIP ondulada

Tipo micropapilar (Figura 10). Notam-se projeções papilíferas para o lume glandular com presença ou não de estroma fibrovascular. Neste tipo arquitetural pode ser vista com maior frequência a chamada maturação nuclear: nas pontas das papilas, os núcleos não mostram as atípicas características da NIP, isto é, núcleos volumosos e nucléolos proeminentes.

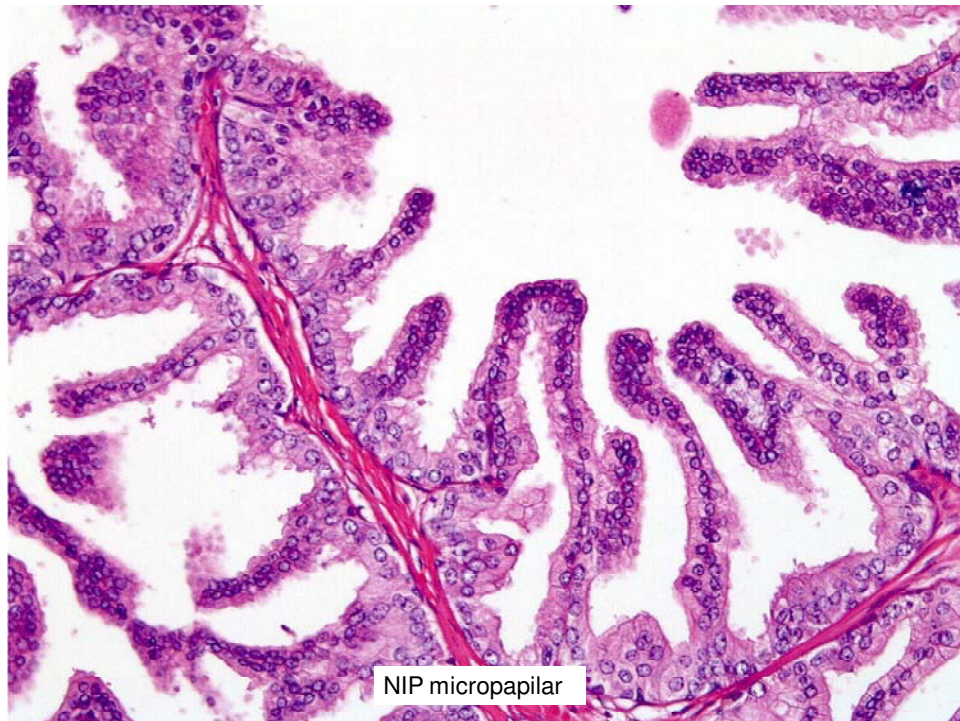


Figura 10- NIP micropapilar.

Tipo cribriforme. O epitélio de revestimento glandular mostra projeções à maneira de glândulas que ocupam toda a luz acinar conferindo aspecto crivado (glândulas no interior de glândulas). Quando estas projeções glandulares não ocupam toda a extensão do lume o aspecto é de arcos epiteliais (ou romanos) e o tipo é denominado pseudocribriforme.

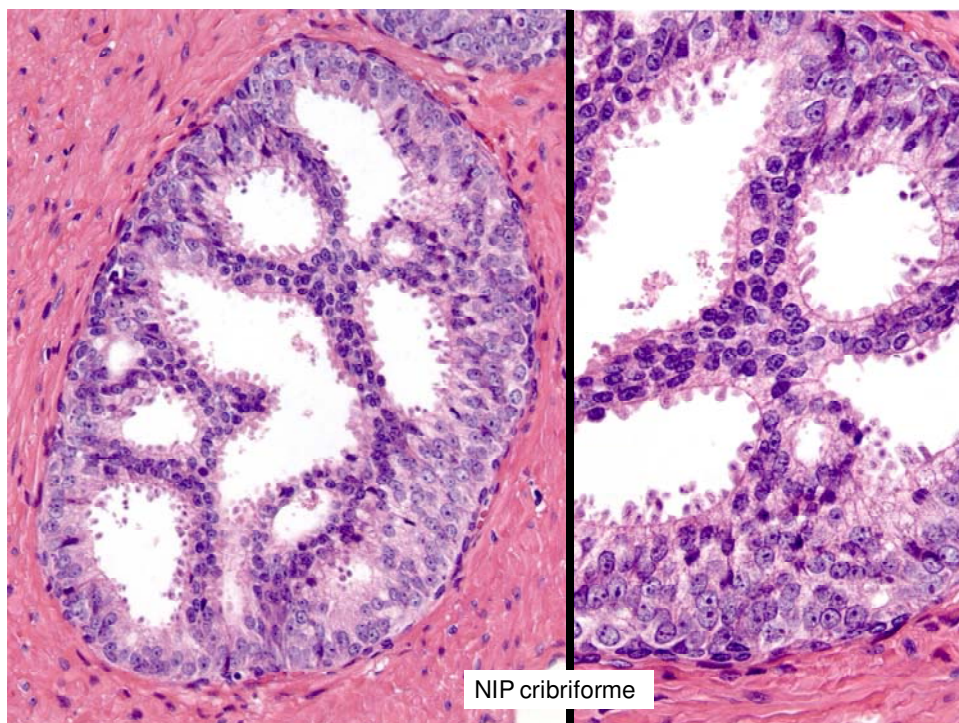


Figura 11- NIP cribriforme.

1.2.6- Significado biológico

Há evidências sugerindo que a NIP é uma lesão precursora do carcinoma invasivo. As evidências se baseiam nas seguintes observações:

- A NIP é mais freqüente em homens com carcinoma histológico incidental ou carcinoma clínico do que nos sem esta neoplasia. Os trabalhos baseiam-se em autópsias e em prostatectomias radicais (31-33, 36).

- Em algumas áreas (muito raras) é possível documentar a transição entre a NIP e o carcinoma invasivo (33, 34, 61, 62). Nestas áreas há interrupção da membrana basal glandular e desaparecimento das células basais.

- Alguns trabalhos mostram que a média de idade dos pacientes com NIP é menor comparativamente ao carcinoma, sugerindo que a NIP o precede (63, 64).

- Estudo em material de autópsias mostrou que a frequência da NIP não aumenta com a idade, mas sim, a extensão das lesões e cerca de uma década antes do aumento de frequência do carcinoma (31, 32).

Em pacientes não brancos (negros e pardos) a NIP, verificada em autópsias, tende a ser mais frequente e mais extensa em faixa etária mais jovem (31, 65, 66). Este achado pode ser uma possível explicação para a maior incidência de carcinoma clínico em pacientes de cor negra ou parda.

A relação entre NIP e carcinoma também é reforçada por estudos que mostram semelhanças fenotípicas e genotípicas entre as duas condições (11, 67).

Apesar das fortes evidências de que a lesão é precursora do carcinoma prostático, não se pode afastar a possibilidade de a NIP ser um epifenômeno. Esta hipótese é baseada na existência de carcinomas sem NIP e carcinomas incipientes sem proximidade com NIP quando esta está presente (11).

Os estudos até o presente, entretanto, não determinam se a NIP permanece, regride ou progride, embora as evidências apontem fortemente a favor dessa última possibilidade.

1.2.7- Frequência

Em biópsias prostáticas de agulha, a frequência de NIP obtida de dados da literatura varia de 0,7% a 24% (68). Em trabalho de dissertação de mestrado realizado na Unicamp, a frequência foi de 5,2% em casos sem concomitância de carcinoma (69). A frequência em RTU tem uma maior variabilidade em função da metodologia empregada no processamento do material: 2,3% a 60% (66). No trabalho de dissertação anteriormente citado, a frequência foi de 4,6% em RTU e de 12% em prostatectomias abertas em casos sem concomitância de carcinoma (69).

1.2.8- Frequência de carcinoma numa segunda biópsia

A frequência do encontro de carcinoma numa rebiópsia varia na literatura entre 26% a 53% e, mais recentemente, entre 27% a 31% (70).

Esta frequência atual mais baixa se deve ao uso sistemático de biópsias estendidas as quais têm maior chance de detectar câncer já na primeira biópsia. Em trabalho recente (71), a frequência de detecção de câncer na rebiópsia num período de 1 ano após diagnóstico de NIPAG, foi de 13,3% quando a primeira biópsia era estendida e com boa amostragem com 8 ou mais fragmentos. Assim, se a biópsia realizada for estendida e com boa amostragem, a indicação de uma segunda biópsia a critério do urologista, estaria mais na dependência do comportamento do PSA na evolução do que propriamente no encontro da NIP.

1.3- Adenocarcinoma

1.3.1- Definição

É neoplasia maligna constituída de células carcinomatosas que se originam dos ácinos e/ou ductos prostáticos. Mostra arranjo, graus de diferenciação e comportamento biológico variáveis.

Classificação quanto ao comportamento biológico, pode ser clínico ou latente.

Carcinoma clínico. É o carcinoma que, não tratado, evolui com extensão extraprostática e infiltração de órgãos vizinhos e/ou metástases.

Carcinoma latente. Também chamado de dormiente (72) e indolente (73) é o carcinoma apenas histológico que não evolui para a forma clínica ou o faz de forma muito mais lenta que o carcinoma clínico. Pode ser encontrado incidentalmente em autópsias, em RTU ou prostatectomia aberta para tratamento

de HNP e em biópsias prostáticas de agulha. A idéia de um comportamento latente, dormiente ou indolente do carcinoma da próstata tem bases epidemiológicas (74, 75).

Comparando-se a freqüência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias com a prevalência e a taxa de mortalidade do câncer clínico nota-se uma grande discrepância. Um homem com 50 anos de idade e uma expectativa de vida de mais 25 anos, tem um risco de ter um carcinoma histológico incidentalmente encontrado de 42% enquanto que o risco de ter um câncer clínico é da ordem de 10% e de morrer deste câncer de 3% (74, 75). Depreende-se destes dados que a maior parte dos carcinomas da próstata não devem evoluir para as formas clínicas ou evoluem de forma muito lenta morrendo os pacientes com o carcinoma histológico, mas não do carcinoma clínico.

A grande questão, ainda não respondida, é saber quais carcinomas, uma vez detectados, permanecerão como latentes e quais vão evoluir para clínicos. Esta questão é crucial em carcinomas detectados em biópsias prostáticas de agulha. Certos achados morfológicos (Gleason alto grau e tumor extenso) e clínicos (estádio T2), indicam câncer de comportamento clínico, entretanto, para outros (pequeno foco sem grau 4 ou 5 de Gleason, estágio T1c) não há um marcador que possa indicar se o tumor evoluirá como latente ou clínico. Esperamos que pesquisas futuras em biologia molecular possam fazer esta distinção em bases individuais definindo quais eventos moleculares são responsáveis por esta heterogeneidade no comportamento biológico do câncer da próstata.

Por último, uma observação ao termo carcinoma oculto. Alguns autores empregam o termo como sinônimo de carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias (15, 24), entretanto, refere-se habitualmente aos carcinomas que se manifestam pelas metástases e não por sintomas ou sinais decorrentes da presença do mesmo no local de origem (76).

1.3.2- Frequência

O carcinoma da próstata é a neoplasia mais frequente não cutânea diagnosticada nos Estados Unidos (77). Em 2002, estimou-se que 189.000 novos casos tenham sido diagnosticados naquele país. Em todo o mundo tem havido um grande aumento na incidência do câncer da próstata atribuído em maior parte ao uso do antígeno prostático específico (PSA) para detecção precoce da neoplasia e à maior longevidade das populações. Apesar de ter uma alta prevalência, a moléstia não é uma causa proeminente de óbito correspondendo globalmente no mundo a 5,6% dos óbitos nos homens e 3,2% de todos os óbitos por câncer (78). A baixa mortalidade significa que muitos homens estão vivos após o diagnóstico de câncer da próstata vindo a falecer por outras causas.

No Brasil, a frequência do carcinoma clínico da próstata é alta. De dados obtidos por Torloni & Brumini em 1978 (79), a neoplasia ocupava o terceiro lugar em incidência por 100.000 habitantes logo após neoplasias malignas da pele e do estômago. Em material de patologia cirúrgica, foi também a terceira neoplasia maligna mais frequente do sexo masculino logo após neoplasias malignas da pele e estômago (80). É a mais frequente do trato geniturinário com nítido predomínio das manifestações clínicas na 7ª e 8ª décadas. Não foram observados casos em pacientes abaixo de 40 anos de idade. Em material de autópsias, o carcinoma da próstata ocupa o 6º ou 7º lugar das neoplasias malignas no sexo masculino. Segundo dados obtidos em 2006 pelo Instituto Nacional do Câncer, é a terceira neoplasia maligna que afeta homens no Brasil, sendo precedida somente pelos carcinomas pulmonar e gástrico. As maiores taxas de mortalidade por câncer de próstata estão na região Sul e nos seguintes estados: São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro.

A frequência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias é muito maior do que o carcinoma clínico. Em trabalho realizado no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, observamos a frequência de 25% de carcinoma histológico em pacientes autopsiados acima de 40 anos de idade. A frequência deste

carcinoma foi progressivamente maior com o aumento da idade dos pacientes: 22,22%, 15,55% e 62,22%, respectivamente para as faixas etárias de 40-54, 55-64 $\geq$ 65 anos (31, 32).

1.3.3- Epidemiologia

A taxa de mortalidade do câncer da próstata é muito baixa no Japão e contrasta nitidamente com as taxas muito altas de países como Suécia e Estados Unidos (39, 81). As taxas de mortalidade (100.000 habitantes/ano) no período 1974-1975 na Suécia, Estados Unidos, Portugal, Venezuela, Chile, Grécia, México e Japão foram respectivamente, 22, 14, 13, 10, 12, 7, 6 e 2 (82).

A incidência e a taxa de mortalidade são maiores entre americanos negros do que brancos e vem aumentando com o decorrer do tempo. A incidência do carcinoma da próstata no período 1973-1977, nos estados unidos, foi de 53 e 90 por 100.000 habitantes, para brancos e negros respectivamente. A taxa de mortalidade no mesmo período foi de 18 para brancos e 33 para negros (82). Em trabalho realizado em nosso Laboratório, observamos maior frequência do carcinoma clínico da próstata em pacientes não brancos (negros ou pardos), diferença estatisticamente significativa (83).

É digno de nota o fato de imigrantes japoneses nos Estados Unidos, após alguns anos, apresentarem taxas de mortalidade que se aproximem dos brancos americanos (82). O mesmo ocorre com imigrantes europeus nos Estados Unidos com baixas taxas de mortalidade por câncer da próstata. Estas observações mostram a importância de possíveis fatores ambientais e/ou alimentares na gênese da neoplasia.

Em trabalho para Tese de Livre Docência realizado em autópsias, não foi observada diferença significativa na frequência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado entre pacientes brancos e não brancos, Estes últimos incluindo negros e pardos (31). Este achado é de grande importância

epidemiológica, uma vez que a frequência do carcinoma clínico da próstata é maior em pacientes não brancos. Ao contrário do que se esperaria (frequência maior em pacientes não brancos), o carcinoma histológico ocorreu igualmente em brancos e não brancos, indicando uma não influência do fator racial na sua gênese.

Este mesmo fenômeno ocorre no Japão. Tendo este país uma baixa incidência de carcinoma clínico da próstata era de se esperar que a frequência do carcinoma histológico também fosse baixa; entretanto, isso não ocorre, observando-se uma frequência que se assemelha a países com índices maiores do carcinoma clínico da próstata (39, 81, 82, 84).

A frequência do carcinoma histológico, portanto, sofre influência da idade, contudo não da raça. É possível que na sua gênese (iniciação) haja influência de carcinógenos encontrados universalmente e que teriam seu efeito potencializado pelo o aumento da idade. A promoção da neoplasia, no sentido de desenvolver o carcinoma clínico, esta sim, seria influenciada pelo fator racial e de eventuais novos carcinógenos aos quais o paciente estaria exposto (85-87). Esta última eventualidade é apoiada pelas observações em japoneses que emigram para os Estados Unidos e que têm a frequência do carcinoma clínico aumentada (82).

Considerando-se que o câncer resulta de vários eventos em nível de genes, na oncogênese do carcinoma prostático a transformação do ácino normal para neoplasia intraepitelial prostática (NIP) poderia corresponder à etapa 1, a evolução da NIP para carcinoma histológico à etapa 2. A partir desta, para que o carcinoma histológico evoluísse para clínico seria preciso ocorrer a etapa 3, caso contrário, permaneceria como carcinoma latente.

Critérios diagnósticos microscópicos (11, 88). O diagnóstico de carcinoma da próstata baseia-se em critérios arquiteturais, citológicos e em outros diversos.

1.3.4- Critérios diagnósticos arquiteturais

Desarranjo acinar (Figura 12). Os ácinos dispõem-se lado a lado e de forma desordenada, porém, não há infiltração no estroma. Os ácinos são redondos ou ovalados não mostrando deformidade ou afilamento. O desarranjo arquitetural corresponde aos graus 1 ou 2 na graduação histológica pelo sistema Gleason. Em biópsias de agulha, por causa da escassez do material, temos dificuldade em dar grau 1 ou 2 a um carcinoma. Dificilmente uma biópsia de agulha mostra a neoplasia de grau 1 ou 2 em toda a sua extensão de modo que não podemos excluir a possibilidade de, numa área não mostrada pela biópsia, os ácinos terem caráter nitidamente infiltrativo. Nesta circunstância, o laudo anatomopatológico deve ser acompanhado de uma nota explicativa discutindo esta dificuldade de graduar a neoplasia.

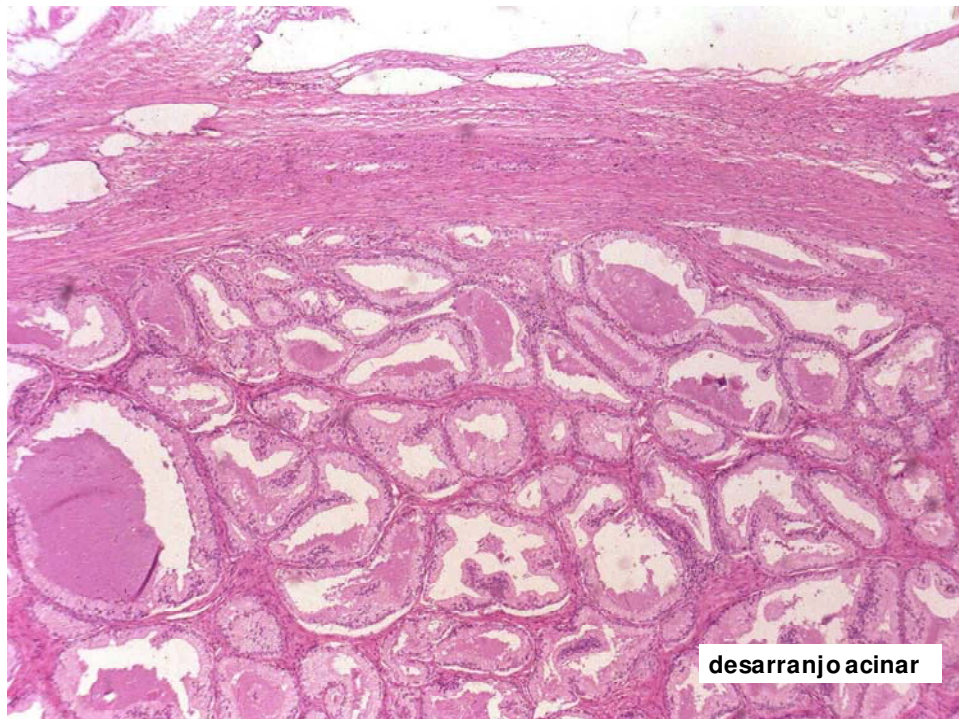


Figura 12- Desarranjo acinar

Infiltração do estroma (Figura 13). É o critério que deve ser procurado em primeiro lugar para o diagnóstico microscópico do câncer prostático. Além do desarranjo arquitetural, em consequência à infiltração no estroma, pode-se observar: ácinos neoplásicos deformados e/ou pontiagudos, dissociação das fibras musculares com interposição em cunha dos ácinos neoplásicos e aspecto serrilhado das fibras musculares.

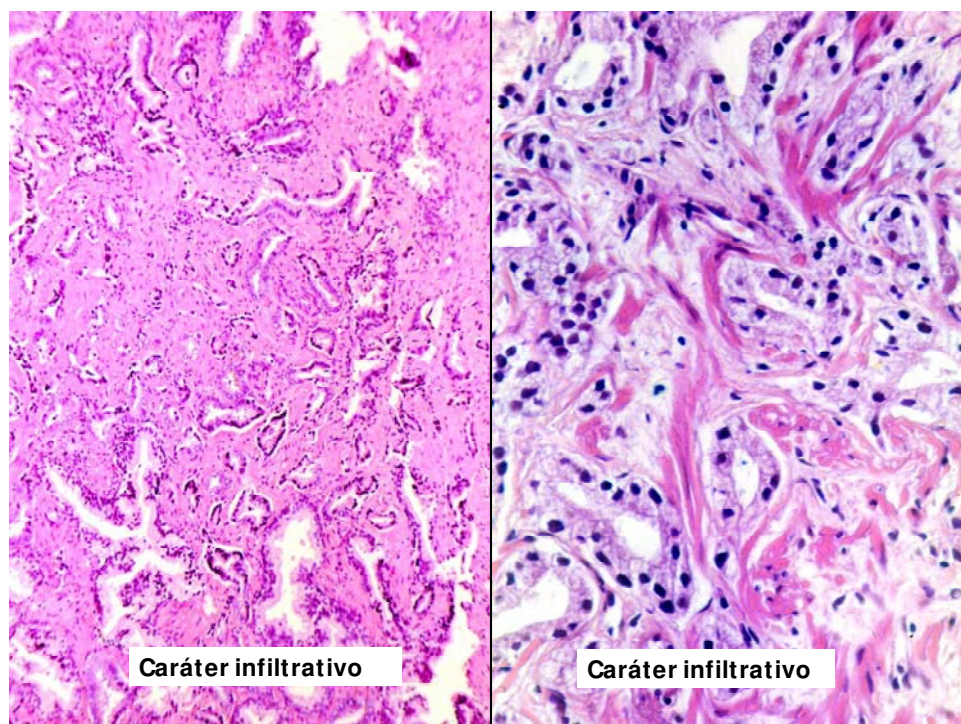


Figura 13- Caráter infiltrativo.

A invasão do espaço perineural (Figura 14) é um critério seguro de infiltração. Ácinos normais, entretanto, podem ser vistos nos espaços perineurais. Nesta eventualidade, as células basais estão presentes, os ácinos não mostram atipias nucleares e não se curvam ou envolvem totalmente o nervo.



Figura 14- Infiltração perineural.

1.3.5- Critérios diagnósticos citológicos

Núcleos volumosos, vesiculosos e com nucléolos proeminentes (Figura 15). As atipias citológicas características do câncer da próstata constam de núcleos volumosos, geralmente ovalados, vesiculosos e com nucléolos proeminentes.

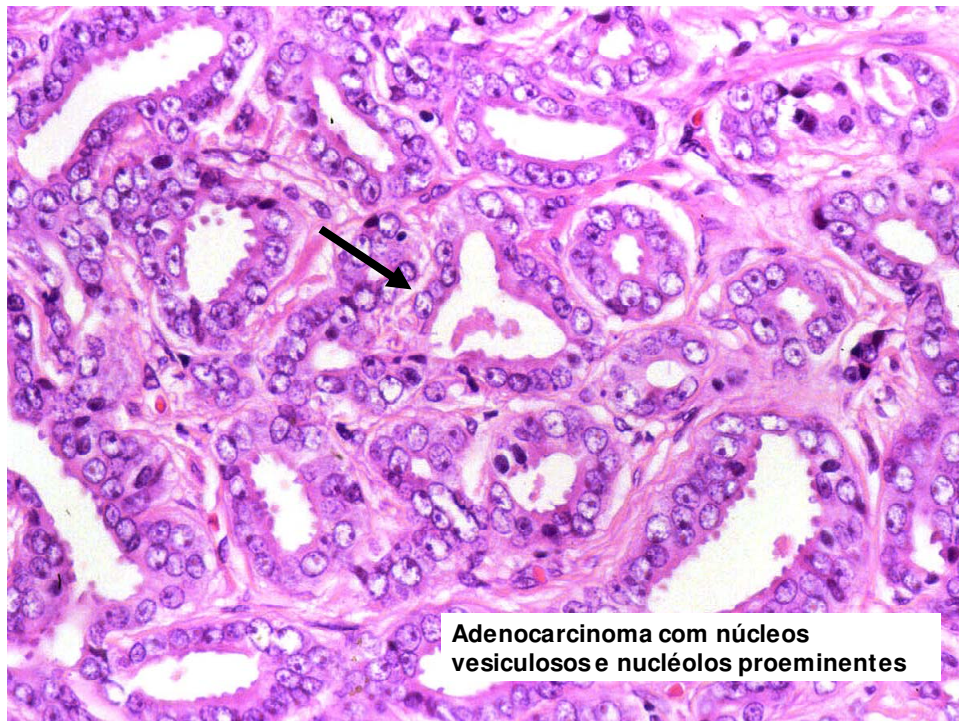


Figura 15- Núcleos volumosos, vesiculosos e com nucléolos evidentes

Estas características microscópicas podem faltar em lâminas intensamente coradas e/ou em cortes espessos. É muito importante considerar, também, que estas atipias nucleares não estão presentes em todos os carcinomas em alguns casos de indiscutível infiltração do estroma, o núcleo das células neoplásicas pode ser indistinguível das células normais.

Ao contrário do carcinoma urotelial, o carcinoma da próstata mostra, como regra, volume nuclear monomórfico e, raramente, figuras de mitose. Estes caracteres microscópicos celulares ajudam definir a origem de neoplasias indiferenciadas que acometem concomitantemente a bexiga e a próstata.

Ausência de células basais (Figura 16). Este é um critério de grande utilidade no diagnóstico do carcinoma da próstata. A presença de células basais num ácino exclui o diagnóstico de carcinoma, porém, a ausência não indica, necessariamente, que o ácino seja neoplásico. Na grande maioria das vezes,

as células basais são facilmente identificadas em HE. Localizam-se junto à membrana basal, os núcleos são redondos, ovalados ou piramidais com volume, em geral, menor que as células apicais, cromatina mais densa e, não raro, halo claro ao redor.

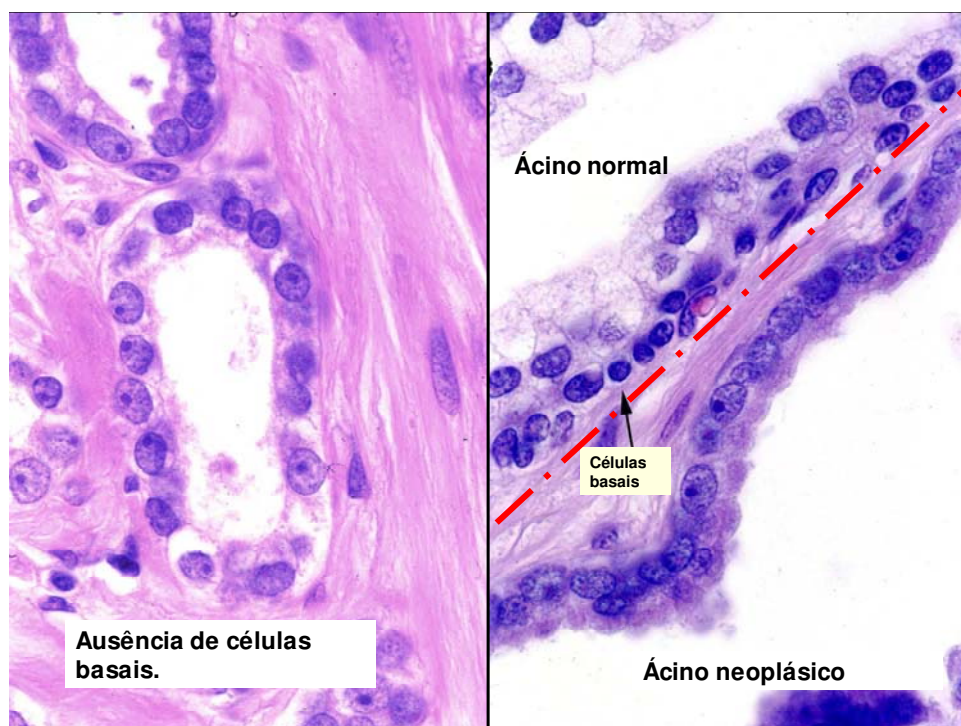


Figura 16- Ausência de células basais

Emprega-se a imunoistoquímica para detecção de células basais em alguns casos de diagnóstico diferencial mais difícil incluindo-se ramos menores de ácinos normais, adenose, adenose esclerosante, atrofia parcial e a variante pseudo-hiperplásica do carcinoma.

Em casos de propagação intraductal do carcinoma, as células basais são vistas ao longo dos ductos. Ao contrário do que ocorre na mama feminina, a presença de carcinoma prostático intraductal não é uma fase inicial,

mas, uma forma já avançada da moléstia. Por causa da presença das células basais, a propagação intraductal prostática distingue-se de neoplasia intraepitelial prostática (NIP) alto grau pelo aumento do calibre e deformidade dos ductos, alteração esta vista somente na primeira.

Certos achados microscópicos podem ser confundidos como sendo células basais:

Ácinos neoplásicos com estratificação nuclear. Uma característica do ácino neoplásico é a ordenação dos núcleos numa única fileira, entretanto, em alguns casos pode-se observar estratificação nuclear dando a impressão de presença de células basais podendo se confundir com neoplasia intraepitelial prostática (Hameed 2006 (89)). Fala a favor de estratificação nuclear em ácino neoplásico quando os núcleos têm formatos semelhantes e a cromatina não mostra variações na intensidade tintorial.

Apoptose ou degeneração celular. Não é raro que ácinos neoplásicos mostrem estas alterações. A lesão confunde-se com células basais de núcleos arredondados e halo claro envolvente.

1.3.6- Critérios diagnósticos diversos

Secreção intraluminal basófila (Figura 17). Esta secreção é uma mucina ácida que se cora pelo alcian-blue em pH 2,7. Está frequentemente presente em ácinos neoplásicos, porém, também em ácinos hiperplásicos ou normais.

Secreção intraluminal eosinófila (Figura 18): Mostra-se em HE de tonalidade róseo-avermelhada ao contrário da mucina neutra, normalmente produzida pelas glândulas prostáticas, que é róseo-pálida. Esta secreção também é vista em ácinos hiperplásicos ou normais e não deve ser confundida com comedocarcinoma (neste último há restos de células degeneradas ou necróticas).

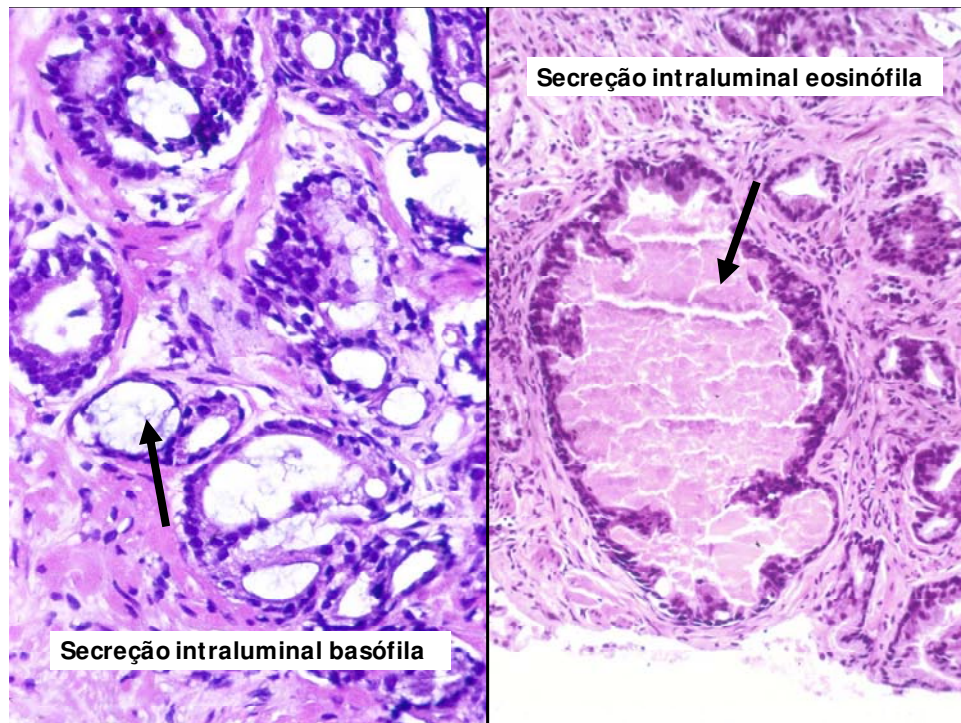


Figura 17- Secreção intraluminal basófila **Figura 18-** Secreção intraluminal eosinófila.

Cristalóides (Figura 19). Apresentam-se eosinófilos em HE podendo ter formato irregular, triangular, retangular, hexagonal ou em agulha. Ocorrem mais frequentemente em ácinos neoplásicos, porém, à semelhança das secreções intraluminais anteriormente descritas, também em ácinos hiperplásicos ou normais.

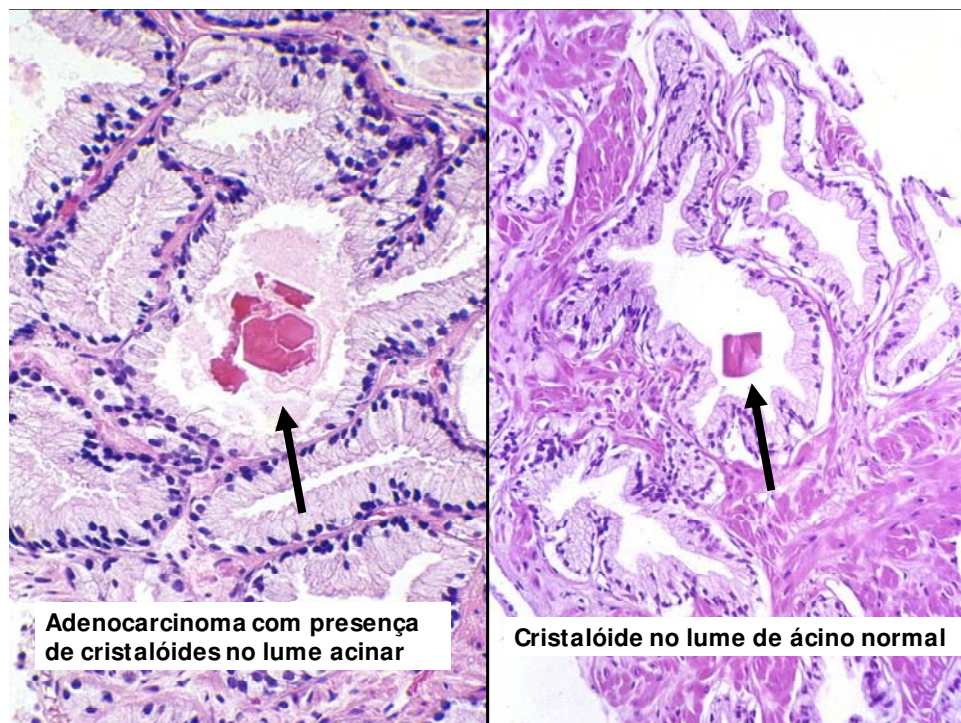


Figura 19- Cristalóides

Micronódulos colágenos (Figura 20). Estes nódulos foram descritos inicialmente como associados com carcinomas mucosos resultantes da organização do muco (90), entretanto, são vistos também não associados com esta secreção. Não há descrição de micronódulos colágenos com ácinos hiperplásicos ou normais.

Aspecto glomerulóide (Figura 21). Esta feição microscópica peculiar foi descrita até o momento somente no carcinoma (91). Na luz do ácino neoplásico nota-se uma projeção à semelhança de um glomérulo, não raro com arranjo cribriforme, que se prende à glândula num curto trecho. Às vezes ácinos normais ou hiperplásicos podem mostrar aspecto pseudoglomerulóide.

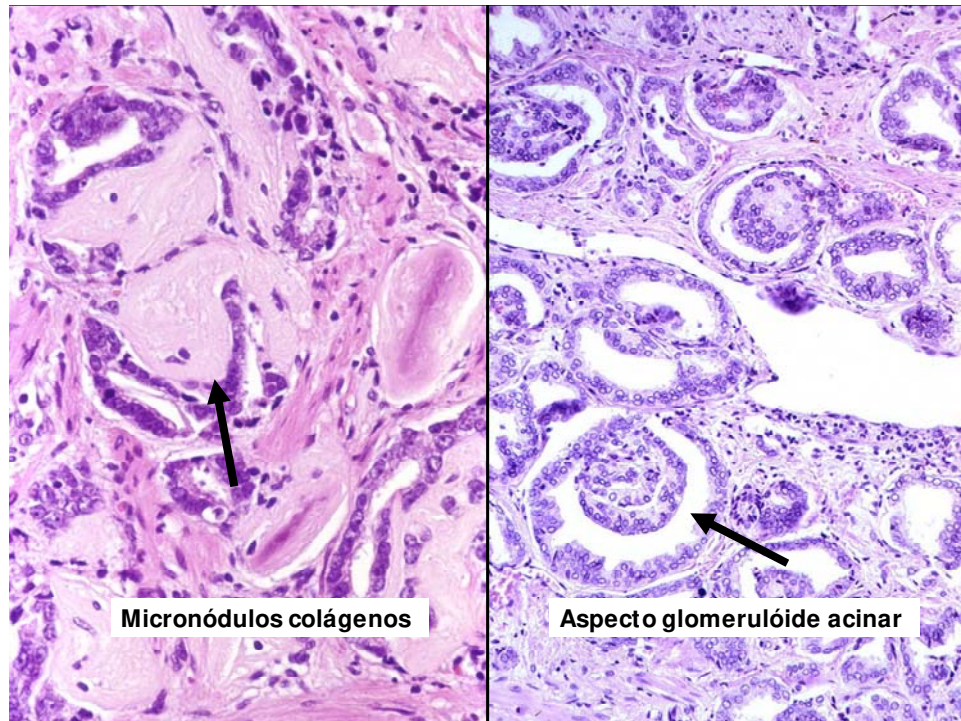


Figura 20- Micronódulos colágenos

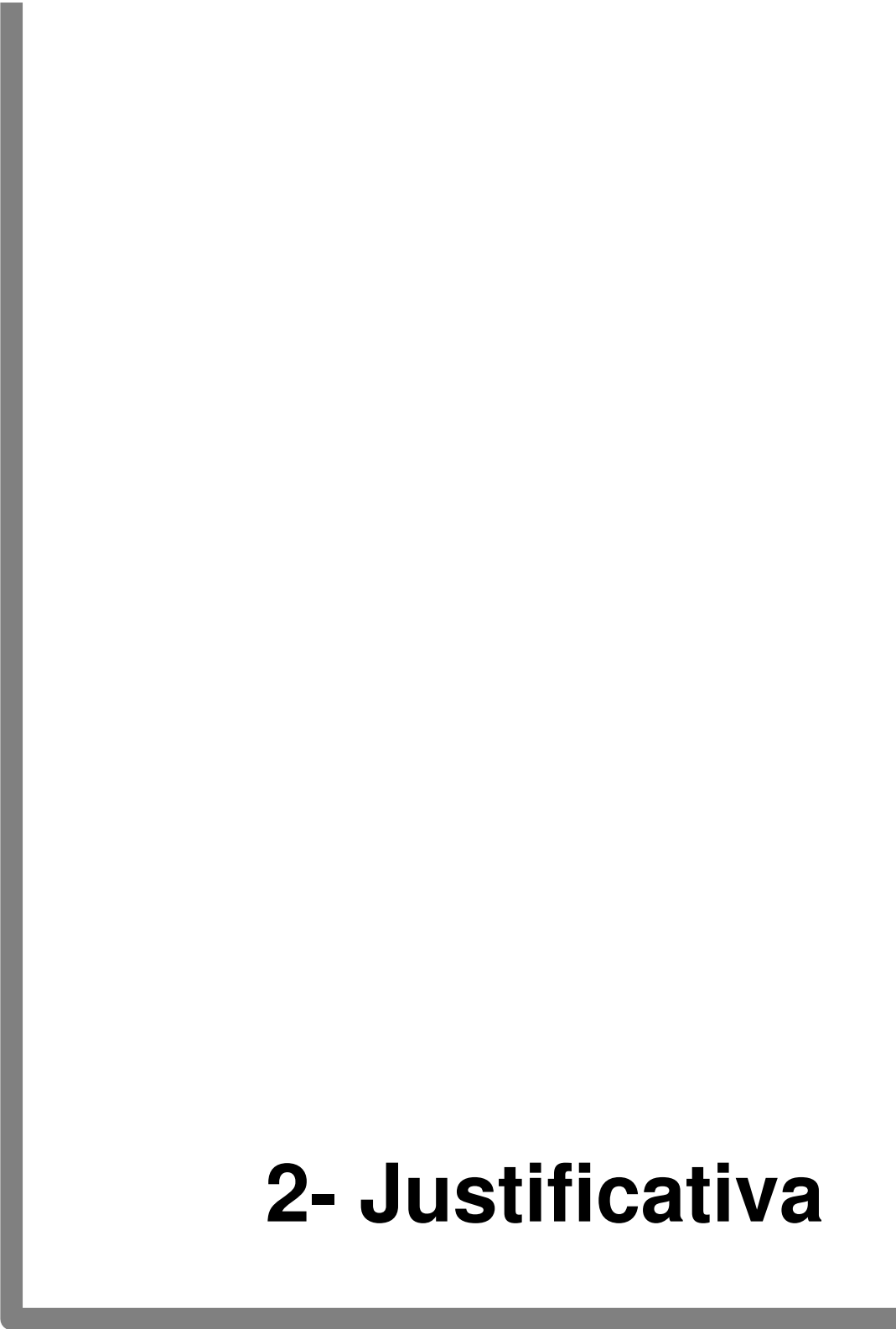
Figura 21- Aspecto glomerulóide.

Espaço periacinar. Não é raro observarmos um espaço vazio rodeando ácidos neoplásicos. À primeira vista a impressão é de um artefato, porém, em preparados sem autólise não é observado em ácidos normais. Possivelmente ocorra por perda de moléculas responsáveis pela adesão entre epitélio e estroma. Este espaço também pode ser visto em ácidos com NIP.

Hipercelularidade da parede de vasos próximos a carcinoma. Garcia *et al.* (92) descreveram aumento da celularidade na parede de vasos margeando ou próximos a carcinoma da próstata. Este achado morfológico indicaria presença tumoral bem como neoplasia de maior grau e estágio mais avançado.

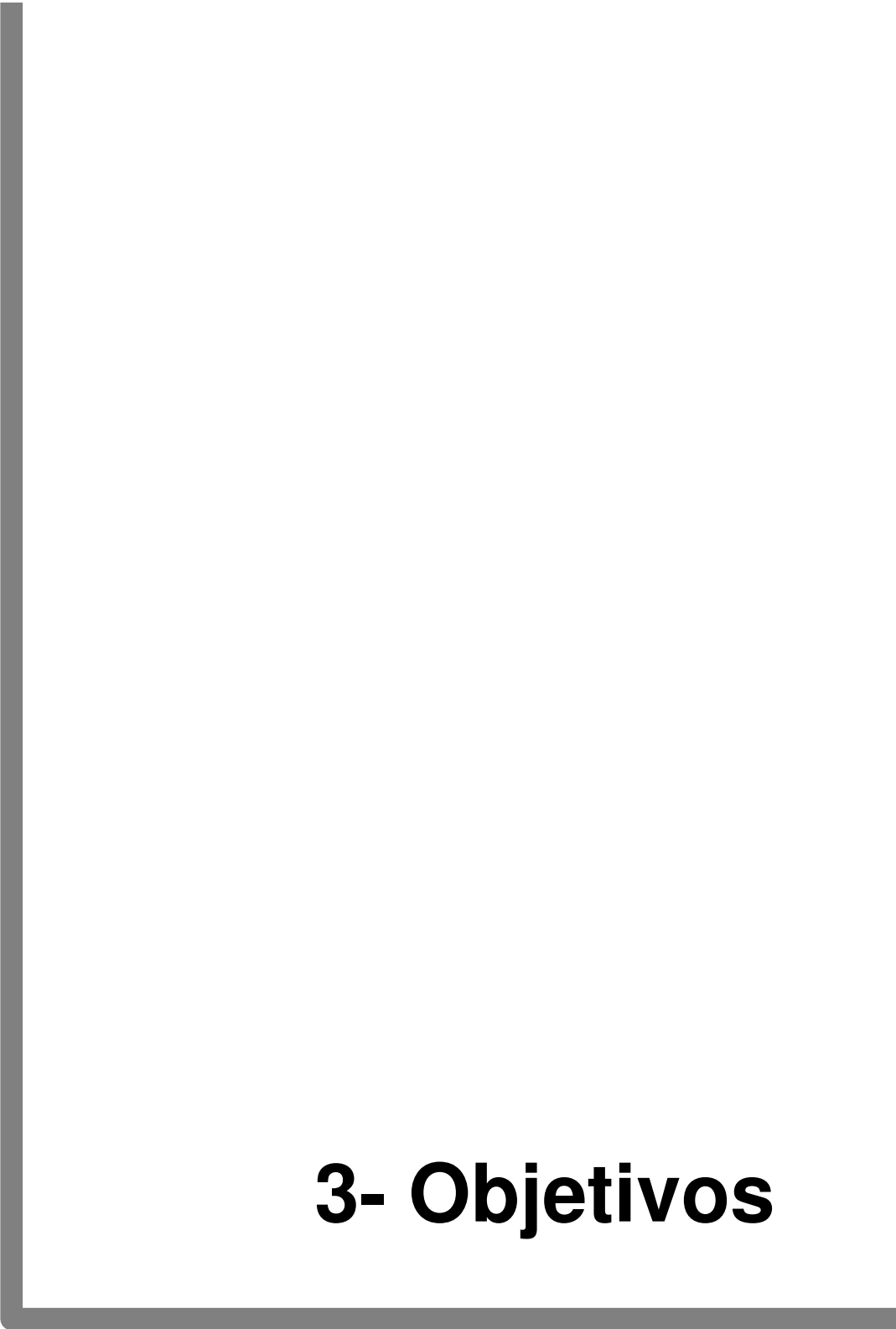
Corpos amiláceos. Presença de corpos amiláceos é excepcional na luz de ácidos neoplásicos. Assim sendo, na prática, a sua presença fala contra o diagnóstico de carcinoma.

A invasão perineural, o aspecto glomerulóide e os micronódulos colágenos são considerados critérios seguros para o diagnóstico microscópico do carcinoma não sendo observados em ácinos não neoplásicos. Infelizmente, têm pouca utilidade na prática diagnóstica porque são achados raros.



2- Justificativa

Estabelecer a relação topográfica da atrofia com NIPAG e o carcinoma prostático histológico ou clínico, no intuito de demonstrar uma evolução entre estas entidades que têm sido objetivo de vários estudos. Este trabalho tem a intenção de trazer uma contribuição sobre um assunto, o qual desperta grande interesse, tendo em vista o fato de que publicações anteriores, de diferentes grupos científicos, obtiveram diferentes resultados sobre o tema em questão.



3- Objetivos

3.1- Objetivo geral

Avaliar a relação topográfica, em prostatectomias radicais, da atrofia prostática com e/ou sem inflamação com NIPAG e carcinoma.

3.2- Objetivos específicos

Estabelecer a frequência de atrofia prostática com ou sem inflamação e de NIPAG em espécimes de prostatectomias radicais realizadas por presença de carcinoma prostático;

Estabelecer, usando um método de contagem de pontos, a extensão da atrofia prostática com e/ou sem inflamação, da NIPAG e do carcinoma prostático;

Estudar a localização das lesões de carcinoma, NIPAG e atrofia prostática de acordo com os quadrantes anterolaterais (predominantemente representando as zonas central e de transição) e os posterolaterais (predominantemente representando a zona periférica);

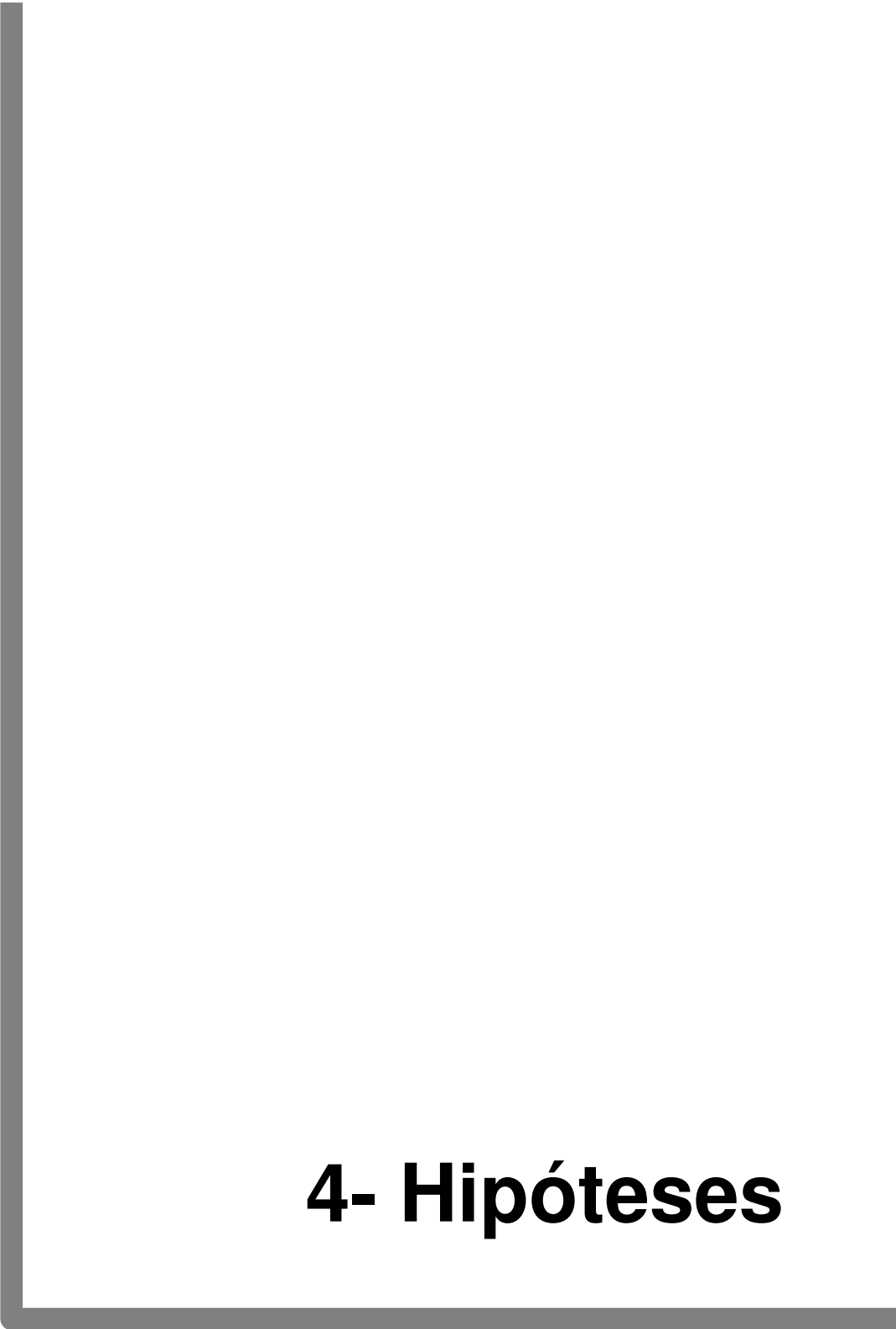
Quanto à atrofia prostática, subdividimos em dois grupos: grupo 1 (atrofia com e/ou sem inflamação - A), grupo 2 (atrofia inflamatória - AI).

Estabelecer o percentual de quadrantes obtidos dos espécimes de prostatectomia radical mostrando:

- somente atrofia prostática;
- somente NIPAG;
- somente carcinoma;
- atrofia prostática + NIPAG;
- atrofia prostática + carcinoma;

- atrofia prostática + NIPAG + carcinoma;
- NIPAG+ carcinoma.

Os itens de atrofia prostática foram avaliados separadamente quanto aos grupos 1 e 2.

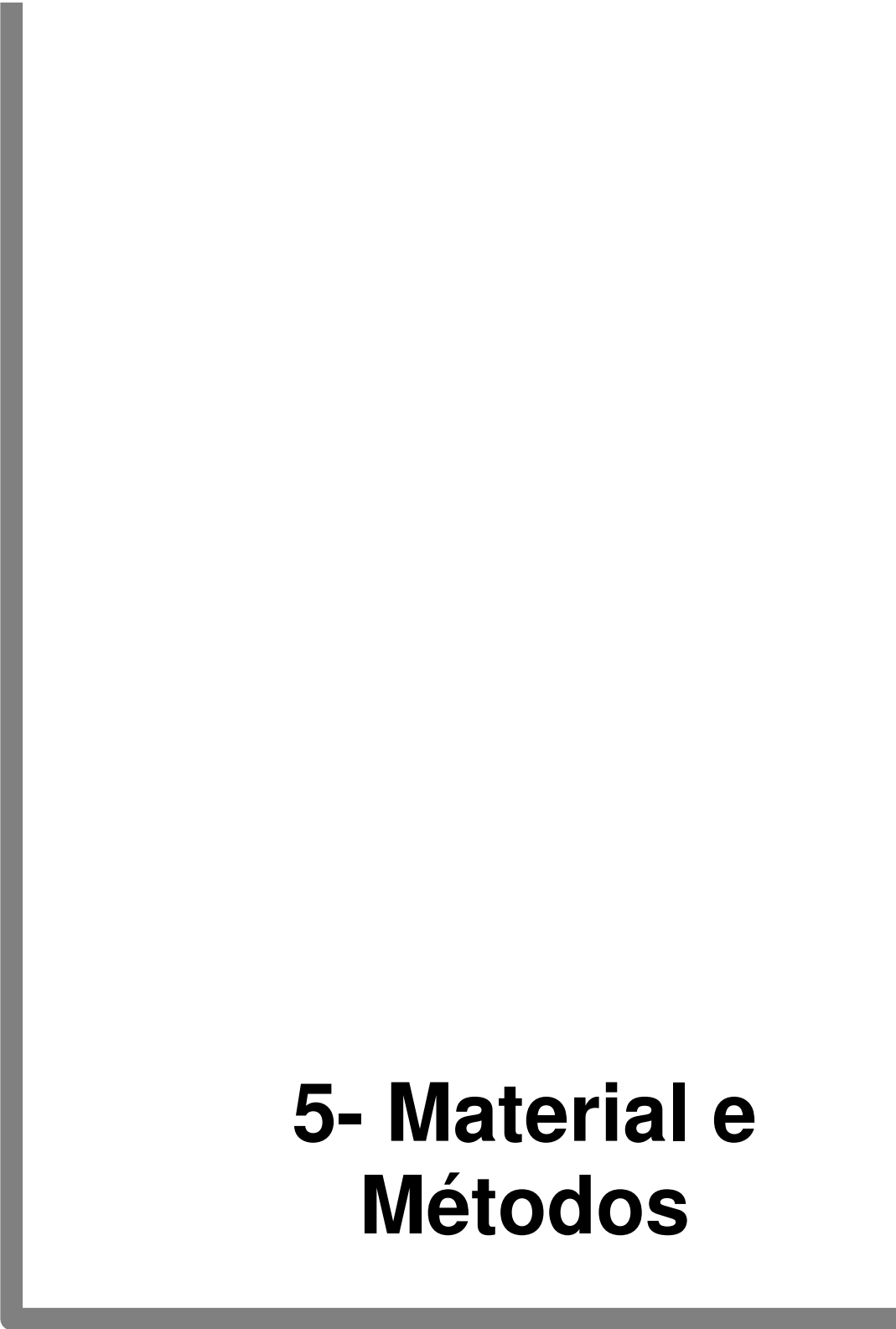


4- Hipóteses

Caso a hipótese de progressão entre atrofia e carcinoma, seja ela direta ou indireta (passando pela NIPAG), esteja correta, espera-se que ocorra um percentual maior de quadrantes exibindo atrofia prostática + carcinoma, atrofia prostática + NIPAG e carcinoma + atrofia prostática + NIPAG do que quadrantes exibindo apenas NIPAG, apenas atrofia prostática, ou apenas carcinoma.

Quanto à localização, havendo relação topográfica entre atrofia, NIPAG e carcinoma, espera-se que, caso haja maior frequência de NIPAG e/ou carcinoma nos quadrantes posterolaterais, também a frequência de atrofia seja maior nestes quadrantes.

Quanto à extensão espera-se que, havendo relação entre atrofia e NIPAG e/ou carcinoma, haja uma correlação positiva entre a extensão destas lesões.



5- Material e Métodos

Neste trabalho retrospectivo foram revisados os espécimes cirúrgicos de 100 prostatectomias radicais retropúbicas realizadas no período entre 1997 a 2007, realizadas no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/Unicamp).

Foram analisados casos consecutivos, desde que não fosse preciso recortar mais de dois blocos por perda ou quebra de lâminas, desta forma minimizando ao máximo a perda de focos de carcinoma analisados previamente.

5.1- Análise macroscópica

As próstatas foram fixadas em formalina a 10%, pintadas com tinta nanquim, medidas e pesadas. As vesículas seminais foram seccionadas separando-se fragmentos transversais os quais foram separados em porções proximal, média e distal. As margens de ressecção vesical e uretral foram dissecadas em forma de cone obtendo-se 8 fragmentos longitudinais para microscopia de cada uma das margens. A próstata foi seccionada transversalmente obtendo-se fatias de 0,3 a 0,5cm de espessura (Figura 22). Cada fatia foi seccionada obtendo-se 4 quadrantes para microscopia (Figura 23): dois anterolaterais e dois posterolaterais (Figura 24), obtendo-se uma média de 32 blocos de parafina (variando entre 10 e 56). Um total de 3186 quadrantes foi obtido.

- Representação espacial das fatias resultantes



Figura 22- Fatias transversais.

- Divisão em quatro quadrantes

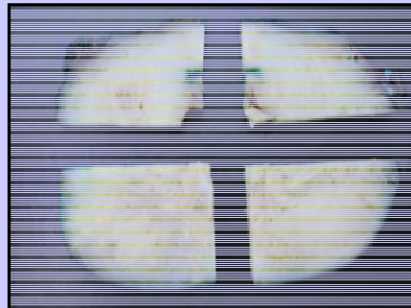
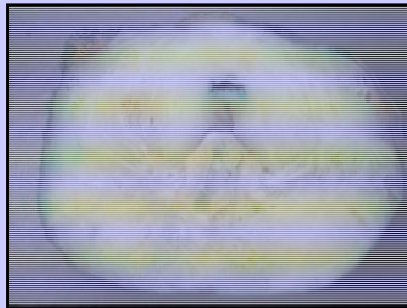


Figura 23- Divisão em 4 quadrantes.

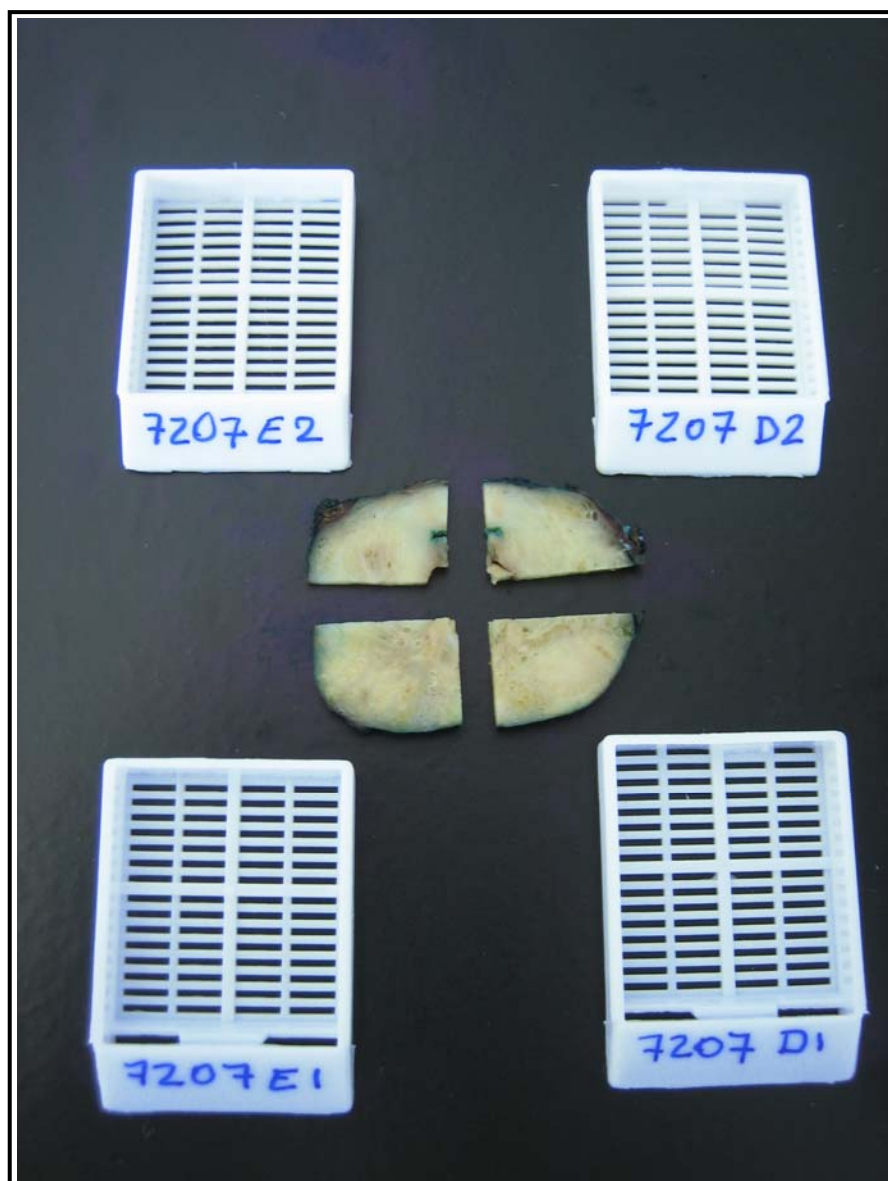


Figura 24- Quadrantes ântero-laterais e póstero-laterais.

Os blocos foram embebidos em parafina e cortados com espessura de 6 micrômetros, e um corte de cada bloco foi corado com hematoxilina e eosina.

5.2- Análise microscópica

No estudo microscópico foram avaliados:

Atrofia prostática. Foram consideradas as variantes parcial (7, 9) e completa. Desta última foram considerados os subtipos histológicos: simples, hiperplásica (ou hiperplasia pós-atrófica) e esclerosante (28).

Tanto a variante parcial como a completa foram avaliada quanto à presença de infiltrado inflamatório (atrofia inflamatória) (93).

Neoplasia intraepitelial prostática. Foi considerada apenas a de alto grau (33, 60) nos 4 tipos arquiteturais descritos: plano, ondulado, micropapilar e cribriforme (34). Na neoplasia intraepitelial prostática alto grau observam-se núcleos volumosos, nucléolos proeminentes, porém, não há desarranjo acinar arquitetural e as células basais estão presentes.

Carcinoma. Os critérios para o diagnóstico microscópico foram arquiteturais, citológicos e outros (11, 88). Os critérios arquiteturais avaliam o desarranjo arquitetural e a infiltração do estroma; os citológicos a presença de núcleos volumosos e vesiculosos, nucléolos proeminentes e ausência de células basais; e os outros incluem presença de secreção intraluminal basófila, secreção intraluminal eosinófila, cristalóides, micronódulos colágenos, aspecto glomerulóide, espaço periacinar e hiper celularidade da parede de vasos próximos ao carcinoma. Os carcinomas foram considerados de baixo grau quando a contagem final de Gleason for <7 e de alto grau quando ≥ 7 .

Avaliação da extensão das lesões. Foi realizada através de um método semi-quantitativo de contagem de pontos descrita por Billis *et al.* (94, 95). Impresso numa folha de papel, cada quadrante das fatias transversais contém 8 pontos equidistantes, distando em média 5mm (figuras 25 e 26). Durante o exame microscópico as áreas de lesão foram desenhadas no quadrante correspondente da folha de papel. Ao fim do exame microscópico a somatória de pontos positivos representa uma estimativa da extensão da lesão.

MÉTODO DE CONTAGEM DE PONTOS

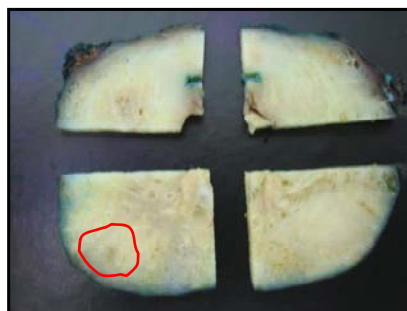
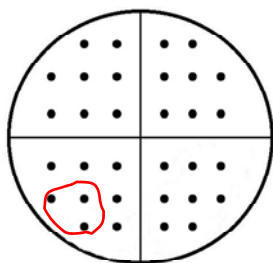


Figura 25- Área de interesse, após análise microscópica, transposta do tecido para o papel.

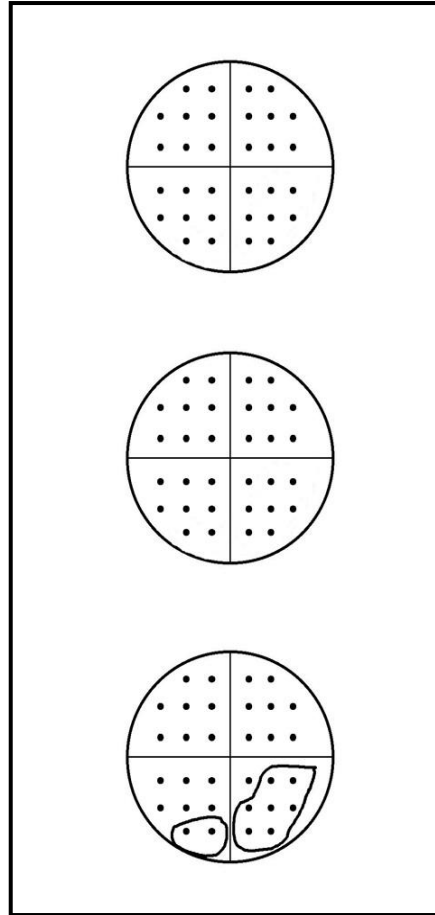


Figura 26- Sistema de contagem de pontos para avaliação da extensão da lesão. Folha de papel com 3 secções transversais de próstata e 12 quadrantes, cada um com 8 pontos equidistantes, perfazendo um total de 96 pontos. Nesta figura, a extensão do tumor corresponde a 9 pontos positivos.

As áreas das 4 lesões consideradas no presente trabalho: atrofia (com e/ou sem inflamação), atrofia (com inflamação), NIPAG e carcinoma, sendo que as três primeiras foram desenhadas em 2 folhas separadas no decorrer do trabalho, uma delas com atrofia, na qual foram utilizadas cores diferentes para atrofia com e sem inflamação, e a outra com NIPAG, sendo avaliadas, com a folha do carcinoma, previamente desenhada no momento do diagnóstico.

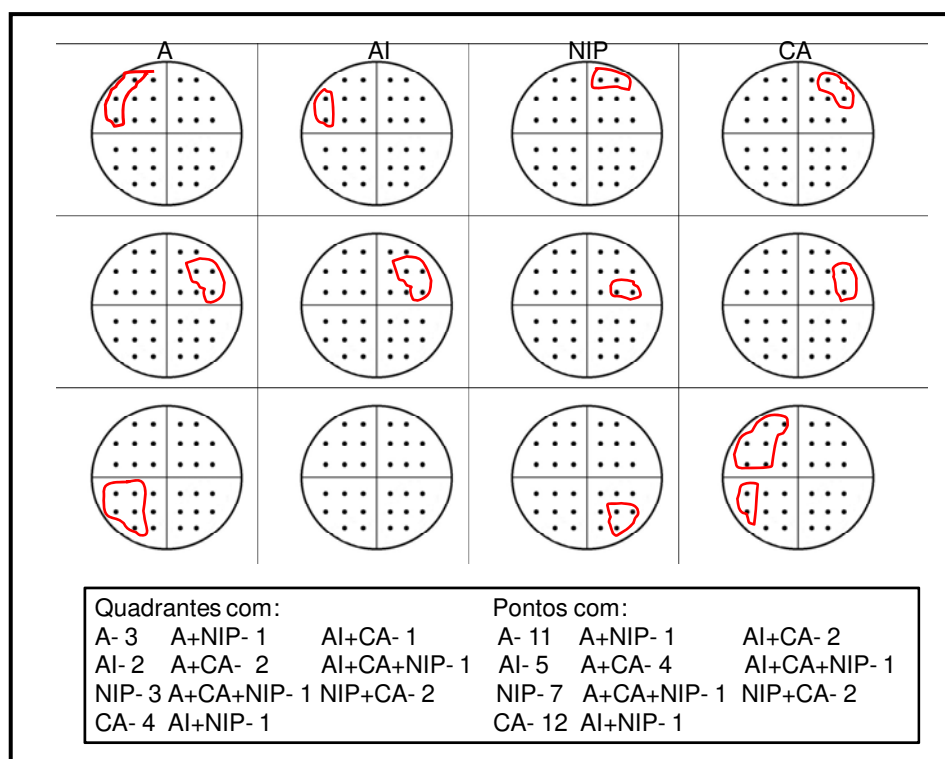


Figura 27- Análise comparativa entre os achados de atrofia inflamatória (AI), atrofia com ou sem inflamação (A), neoplasia intraepitelial prostática alto-grau (NIP) e carcinoma (CA).

A análise histológica final incluiu:

A frequência de atrofia com e/ou sem inflamação (A-G1), de atrofia com inflamação (AI-G2), de neoplasia intraepitelial prostática alto grau (NIPAG) e de carcinoma (CA) em espécimes cirúrgicos de prostatectomia radical;

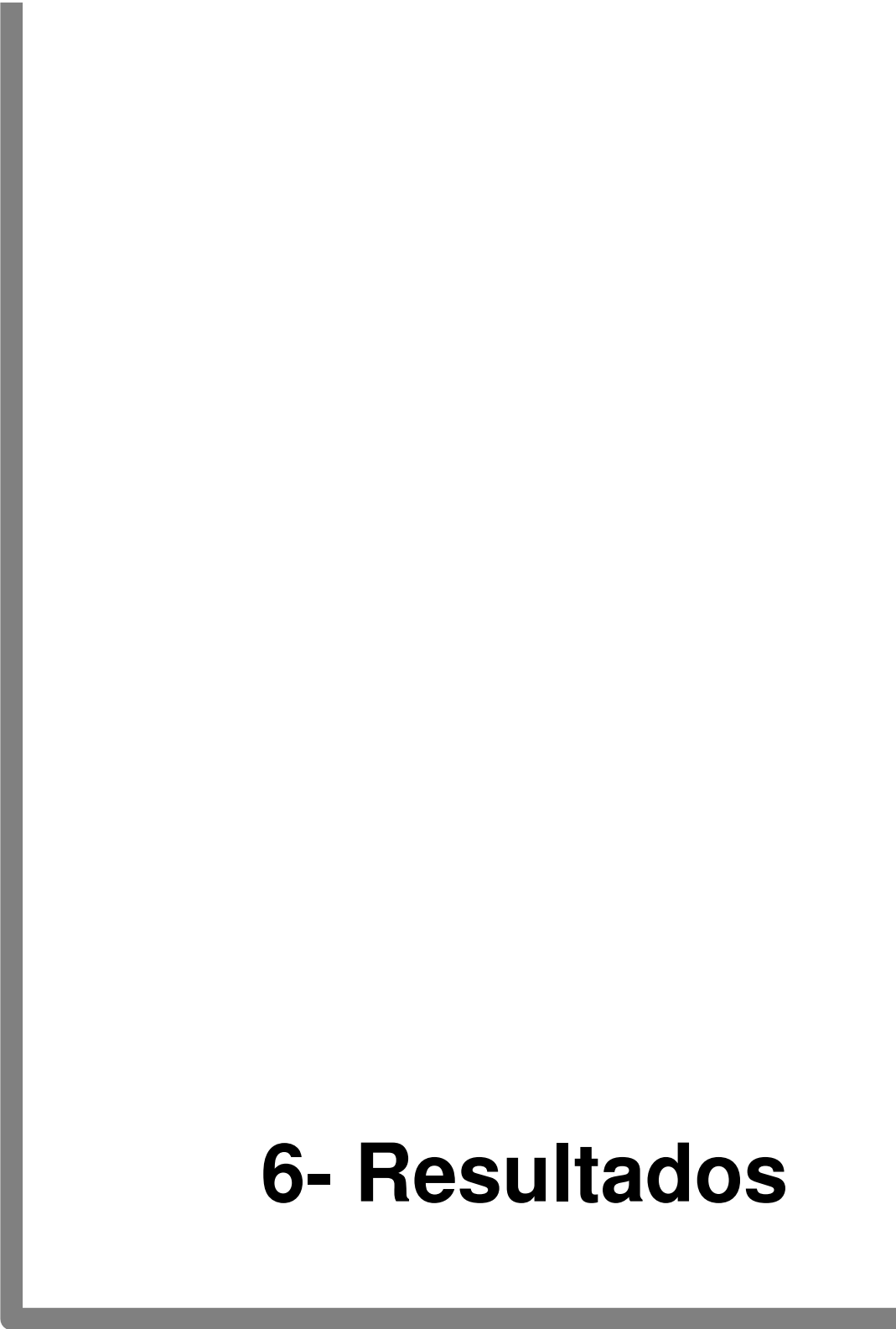
Através do método semi-quantitativo de contagem de pontos, a extensão da AI, A, NIPAG e do carcinoma, analisando a possível relação da extensão entre estas lesões;

A relação topográfica destas 4 lesões considerando os quadrantes anterolaterais e posterolaterais;

O percentual de quadrantes mostrando:

- a)** somente atrofia prostática;
- b)** somente NIP;
- c)** somente carcinoma;
- d)** atrofia prostática + NIP;
- e)** atrofia prostática + carcinoma;
- f)** atrofia prostática + NIP + carcinoma;
- g)** NIP + carcinoma.

Os tópicos contendo atrofia prostática foram avaliados separadamente de acordo com os grupos.



6- Resultados

6.1- Descritivos

Foram analisadas sequencialmente 100 prostatectomias radicais do departamento de anatomia patológica da UNICAMP, divididas em quadrantes anterolaterais e posterolaterais à direita e à esquerda, sendo que cada quadrante foi subdividido em 8 pontos, cada ponto ocupando uma área de aproximadamente 5mm.

Idade:

- Mínima: 45
- Máxima: 75
- Média: 65,5

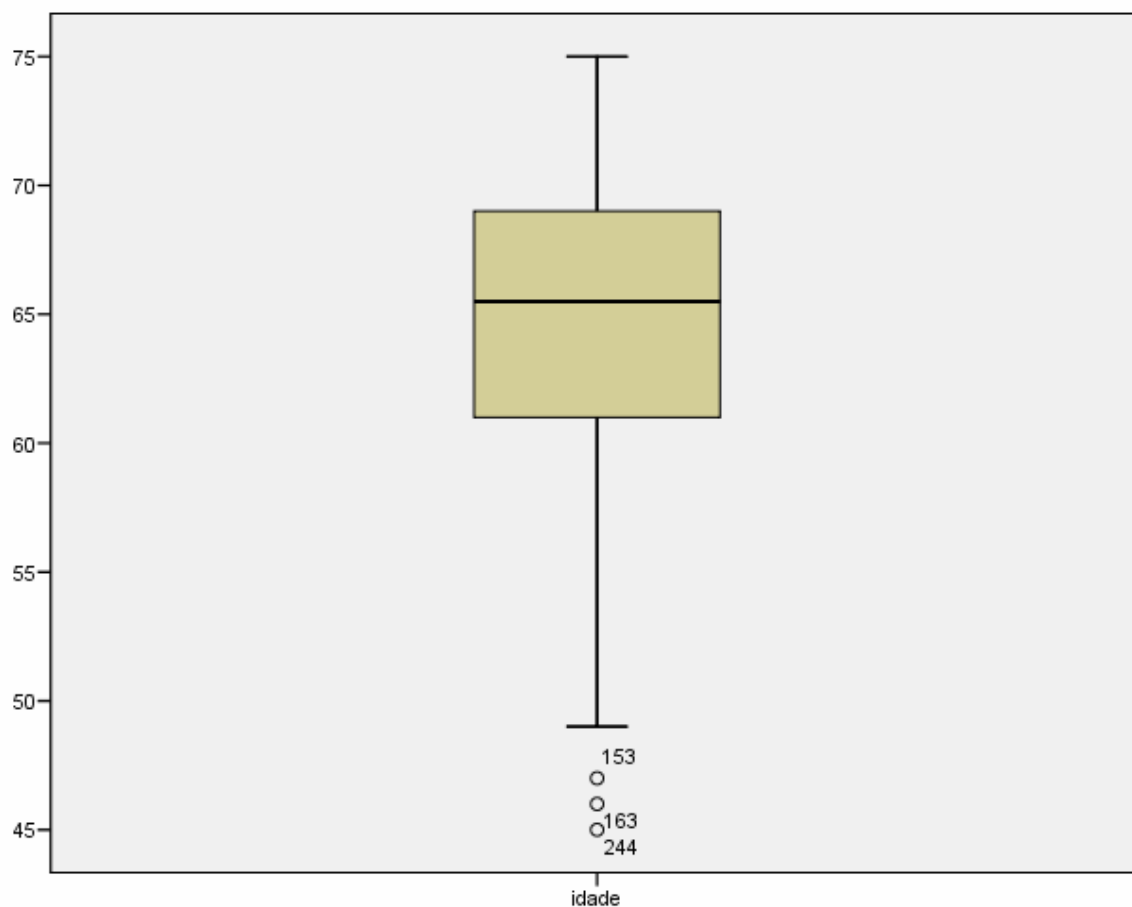


Figura 28- Média e amplitude da idade dos pacientes estudados.

Cor:

- Branco: 81/100 (81%)

- Não branco: 19/100 (19%)

Amarelo: os pacientes amarelos (2) entraram na classe dos não brancos.

Frequência:

- Carcinoma de alto grau: 33/100 (33%)
- Carcinoma de baixo grau: 67/100 (67%)
- Atrofia inflamatória: 613/3186 (19,24%)
- Atrofia não inflamatória: 353/3186 (11,07%)
- Atrofia com ou sem inflamação 966/3186 (30,32%)
- Neoplasia intraepitelial prostática alto grau: 310/3186 (9,73%)

Extensão:

- Número de quadrantes anterolaterais com carcinoma: 654/3186 (20,52%)
- Número de quadrantes posterolaterais carcinoma: 716/3186 (22,47%)
- Número de pontos com carcinoma: 3557/25488 (13,95%)
- Número de quadrantes anterolaterais com atrofia: 418/3186 (13,11%)
- Número de quadrantes posterolaterais com atrofia: 516/3186 (16,19%)
- Número de quadrantes anterolaterais com atrofia inflamatória: 283/3186 (8,88%)
- Número de quadrantes posterolaterais com atrofia inflamatória: 327/3186 (10,26%)
- Número de quadrantes anterolaterais com atrofia não inflamatória: 151/3186 (4,73%)
- Número de quadrantes posterolaterais com atrofia não inflamatória: 199/3186 (6,24%)

- Número de pontos com atrofia inflamatória: 918/25488 (3,60%)
- Número de pontos com atrofia não inflamatória: 397/25488 (1,55%)
- Número de quadrantes anterolaterais com NIPAG: 131/3186 (4,11%)
- Número de quadrantes posterolaterais com NIPAG: 180/3186 (5,64%)
- Número de pontos com NIPAG: 273/25488 (1,07%)

6.2- Analíticos

Concomitância das lesões nos quadrantes

A média dos quadrantes exibindo somente AI (atrofia inflamatória), AI+CA, AI+NIPAG, e AI+NIPAG+CA foi 3.29, 2.51, 0.77, e 0.44; e a amplitude (0-21), (0-11), (0-6), (0-4), respectivamente ($p<0.01$) (Tabela 1).

Considerado focos de atrofia com ou sem inflamação (A), a média dos quadrantes mostrando somente A, A+CA, A+NIPAG, e A+NIPAG+CA foi 4.88, 3.97, 1.16, e 0.65; e a amplitude (0-24), (0-14), (0-7), (0-4), respectivamente ($p<0.01$) (Tabela 2). Não foi observada inflamação crônica nos focos de atrofia parcial.

Proximidade das lesões

A média e a amplitude de pontos coincidentes ($<5\text{mm}$) da AI com NIPAG e/ou CA foi 0.81 (0-7) e de pontos não coincidentes ($\geq 5\text{mm}$) 8.37 (0-65) ($p<0.01$) (Tabela 3).

Considerando focos com ou sem inflamação (A), a média e a amplitude de pontos coincidentes ($<5\text{mm}$) de A com NIPAG e/ou CA foi 1.12 (0-7) e de pontos não coincidentes ($\geq 5\text{mm}$) foi 12.05 (0-65) ($p<0.01$) (Tabela 4).

Extensão das lesões

Não houve uma correlação significativa entre a extensão da AI ($p=0.64$, $r=0.05$) ou A ($p=0.89$, $r=0.01$) com a extensão da NIPAG (Tabela 5).

Houve uma significativa correlação negativa da extensão da AI ($p=0.01$, $r=0.27$,) ou A ($p=0.02$, $r=-0.23$,) com a extensão do CA (Tabela 6).

Tabela 1- Média e amplitude de quadrantes mostrando apenas AI, AI+CA, AI+NIPAG, ou AI+NIPAG+CA.

Grupos	Quadrantes mostrando	Número de quadrantes	p*
1	somente AI		1 vs 2 vs 3 vs 4
	média	3.29	<0.01
	amplitude	0-21	
2	AI + CA		
	média	2.51	
	amplitude	0-11	
3	AI+ NIPAG		
	média	0.77	
	amplitude	0-6	
4	AI + NIPAG +		
	CA	0.44	
	média	0-4	
	amplitude		

*Kruskal-Wallis; AI-focos de atrofia inflamatória; NIPAG-neoplasia intraepitelial prostática alto grau; CA-carcinoma

Tabela 2- Média e amplitude de quadrantes mostrando apenas A, A+CA, A+NIPAG, ou A+NIPAG+CA.

Grupos	Quadrantes mostrando	Número de quadrantes	p*
1	somente A		1 vs 2 vs 3 vs
	média	4.88	4
	amplitude	0-24	<0.01
2	A + CA		
	média	3.97	
	amplitude	0-14	
3	A+ NIPAG		
	média	1.16	
	amplitude	0-7	
4	A + NIPAG + CA		
	média	0.65	
	amplitude	0-4	

*Kruskal-Wallis; A-focos de atrofia com ou sem inflamação; NIPAG-neoplasia intraepitelial prostática alto grau; CA-carcinoma

Tabela 3- Proximidade de focos de AI em relação a NIPAG e/ou CA.

Grupos	Pontos	Numero de pontos	p*
1	Coincidentes (<5mm)		1vs2
	média	0.81	<0.01
	amplitude	0-7	
2	Não coincidentes (≥5mm)		
	média	8.37	
	amplitude	0-65	

*Mann-Whitney

Tabela 4- Proximidade de focos de A em relação a NIPAG e/ou CA.

Grupos	Pontos	Numero de pontos	p*
1	Coincidentes (<5mm)		1vs2
	média	1.12	<0.01
	amplitude	0-7	
2	Não coincidentes (≥5mm)		
	média	12.05	
	amplitude	0-65	

*Mann-Whitney

Tabela 5- Correlação da extensão da atrofia com a extensão da NIPAG.

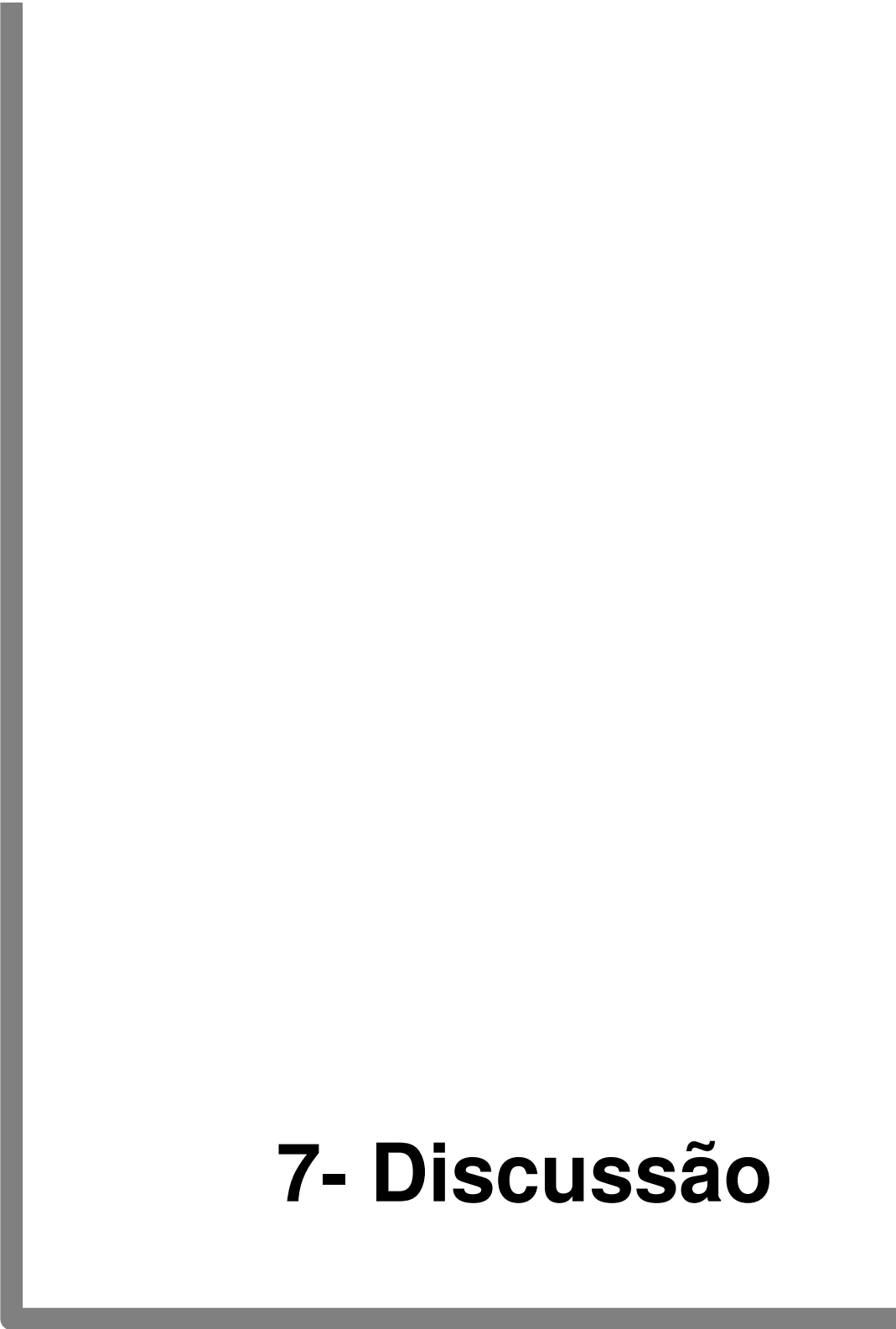
Grupos	Extensão de	p*	r
1	AI vs NIPAG	0.64	0.05
2	A vs NIPAG	0.89	0.01

*Spearman; AI-atrofia inflamatória; A-atrofia com ou sem inflamação; NIPAG-neoplasia intraepitelial prostática alto grau.

Tabela 6- Correlação da extensão da atrofia com a extensão do carcinoma.

Grupos	Extensão de	p*	r
1	AI vs CA	0.01	-0.27
2	A vs CA	0.02	-0.23

*Spearman; AI-atrofia inflamatória; A-atrofia com ou sem inflamação; CA-carcinoma



7- Discussão

O termo “atrofia inflamatória proliferativa” (PIA) foi proposto por De Marzo *et al.* (29) para designar atrofia focal simples ou hiperplasia pós-atrófica ocorrendo juntamente com inflamação.

No presente trabalho a terminologia que utilizamos para esta lesão foi (AI). Alguns estudos têm defendido que a AI poderia representar uma lesão precursora da neoplasia intraepitelial prostática alto grau (NIPAG) e, conseqüentemente, do carcinoma prostático. A inflamação crônica de longa duração tem sido relacionada com o surgimento de carcinoma em vários órgãos, e NIPAG, por sua vez, é considerado o mais provável precursor do carcinoma prostático.

Alguns achados demonstram evidências para esta hipótese:

- Há uma coincidência topográfica fiel entre a atrofia, a neoplasia intraepitelial prostática alto grau (NIPAG) e carcinoma.
- O fenótipo de várias células na AI é consistente com o de uma célula secretória imatura, semelhante ao encontrado nas células da NIPAG e o carcinoma prostático.
- AI, NIPAG e carcinoma ocorrem predominantemente ocorrem na zona periférica e em menor prevalência na zona central da próstata.
- Há uma relação topográfica onde se observa a transição da AI com a NIPAG na mesma glândula. Analisando prostatectomias radicais Putzi e De Marzo (96) identificaram um a transição entre AI e NIPAG em 34% das lesões por AI. Eles ainda encontraram frequentes pequenos focos de carcinoma próximos a atrofia focal. Em um estudo de Wang *et al.* (97), um total de 1.188 lesões de NIPAG foram identificadas. Destas um total de 17% (198) evidenciaram transição morfológica com a AI. Nestas áreas de transição as células epiteliais demonstraram no estudo imuno-histoquímico um aumento do índice proliferativo através do Ki-67 e um fenótipo intermediário pela positividade dos seguintes marcadores: aumento da expressão da citoqueratina 5, GSTP1, c-MET, e C/EBP β .

A relação topográfica entre AI com NIPAG e/ou carcinoma evidenciadas nos estudos citados acima não foi encontrada no presente estudo. Quadrantes demonstrando apenas AI foram significativamente mais frequentes do que quadrantes evidenciando AI associada à NIPAG ou carcinoma. Focos demonstrando AI localizaram-se frequentemente em pontos não coincidentes, ou seja, a uma distância $\geq 5\text{mm}$ das lesões com NIPAG e carcinoma. Não foi evidenciada uma correlação significativa entre a extensão da AI com a NIPAG e foi demonstrada uma correlação inversa entre a AI e o carcinoma.

Resultados semelhantes foram observados quando se analisou atrofia com e/ou sem inflamação (G1 ou G2).

Outro achado em nosso estudo foi a ausência de inflamação crônica inespecífica em focos de atrofia parcial. Este achado foi previamente relatado por Billis *et al.* (98) em biópsias prostáticas por agulha. Neste estudo em 47 (63%) de 75 biópsias prostáticas por agulha os autores encontraram atrofia parcial e completa concomitantes. Um fato intrigante neste estudo foi a ausência de inflamação inespecífica em focos de atrofia parcial assim como em focos com transição de atrofia parcial e completa. Przybicin *et al.* (99) encontraram focos insignificantes correspondentes a 1% e inflamação em focos de atrofia parcial, em estudo de biópsia por agulha. Este achado levanta a questão se a atrofia por si só está implicada na carcinogênese ou se o evento deflagrador seria a inflamação crônica levando a atrofia, NIPAG e carcinoma. Esta questão continua não resolvida. A inflamação produziria um dano tissular de maneira direta e a atrofia ou, alternativamente, algum outro insulto como a isquemia induziria a atrofia diretamente, com a inflamação crônica ocorrendo posteriormente. Presumindo-se que a atrofia parcial preceda a atrofia completa, a ausência de inflamação na primeira assim como nas áreas de transição entre a atrofia parcial e completa, parecem sugerir a que a inflamação na atrofia completa focal possa ser um fenômeno secundário.

A ausência de relação topográfica da atrofia com (AI) ou sem inflamação com a NIPAG e/ou carcinoma foi demonstrada em outros estudos.

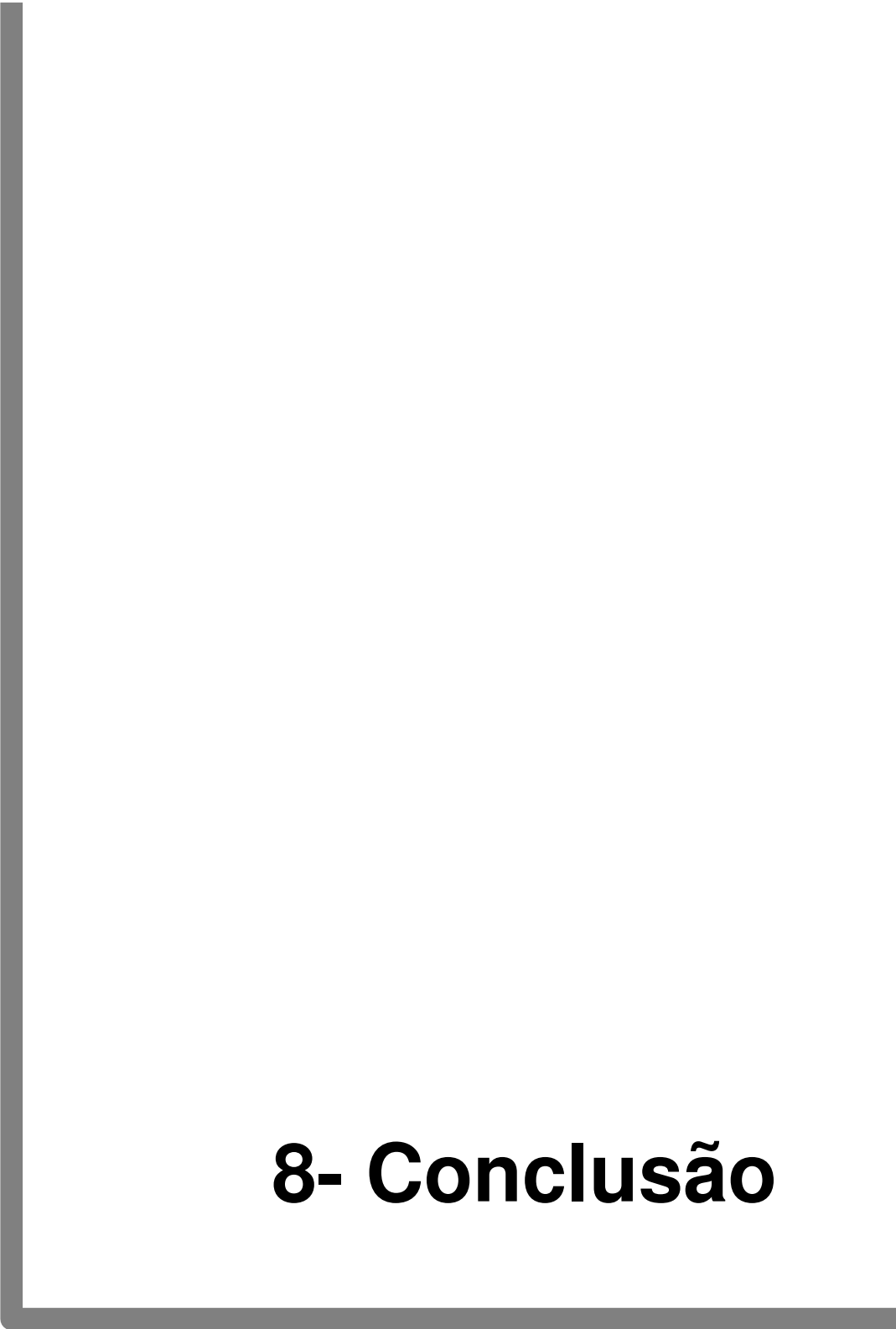
Em um estudo realizado por Billis *et al.* (1), com próstatas provenientes de autópsias não foi evidenciada qualquer relação histológica entre atrofia prostática com NIPAG ou carcinoma. A única associação significativa encontrada foi entre a atrofia e arteriosclerose. A isquemia causada por arterioesclerose local intensa parece ser um fator potencial para a etiopatogênese da atrofia. Um estudo subsequente destes mesmos autores (28) demonstrou a mesma ausência de associação, quando NIPAG e carcinoma histológico foram comparados com atrofia com e sem inflamação.

Postma *et al.* (100) avaliaram quando a incidência de atrofia relatada em biópsias sextantes estava associada com a detecção subsequente de câncer prostático. Estes autores concluíram que a atrofia, especialmente em sua forma simples, é uma lesão muito comum em biópsias prostáticas por agulha (94%). Em uma população assintomática submetida a biópsia de rastreamento, a presença de atrofia não se associou a uma aumentada incidência de carcinoma prostático ou NIPAG em biópsias subsequentes.

Em um estudo com 272 prostatectomias radicais, Anton *et al.* (22) analisaram a presença, local e número de focos com hiperplasia pós-atrófica. Eles encontraram esta lesão em 32% das prostatectomias radicais e em 12% das cistoprostatectomias, e concluíram, tratar-se de uma lesão relativamente comum, entretanto sem nenhuma associação topográfica com o carcinoma prostático.

Em 481 (28) biópsias por agulha com câncer, 184 biópsias (38,25%) não tinham sequer um foco de atrofia, 166 biópsias (34,51%) demonstraram atrofia sem inflamação, 111 biópsias (23,08%) evidenciaram AI e atrofia sem inflamação, e 20 biópsias (4,16) evidenciaram apenas AI.

No presente estudo, a relação topográfica da atrofia com NIPAG e/ou carcinoma foi estudada em prostatectomias radicais. Na maioria dos quadrantes, atrofia (com ou sem inflamação) estava presente sem NIPAG e/ou carcinoma concomitantes. Nos quadrantes que demonstravam uma concomitância da atrofia (com ou sem inflamação) com NIPAG e/ou carcinoma, mais frequentemente estas lesões estavam a uma distância média maior que 5mm.



8- Conclusão

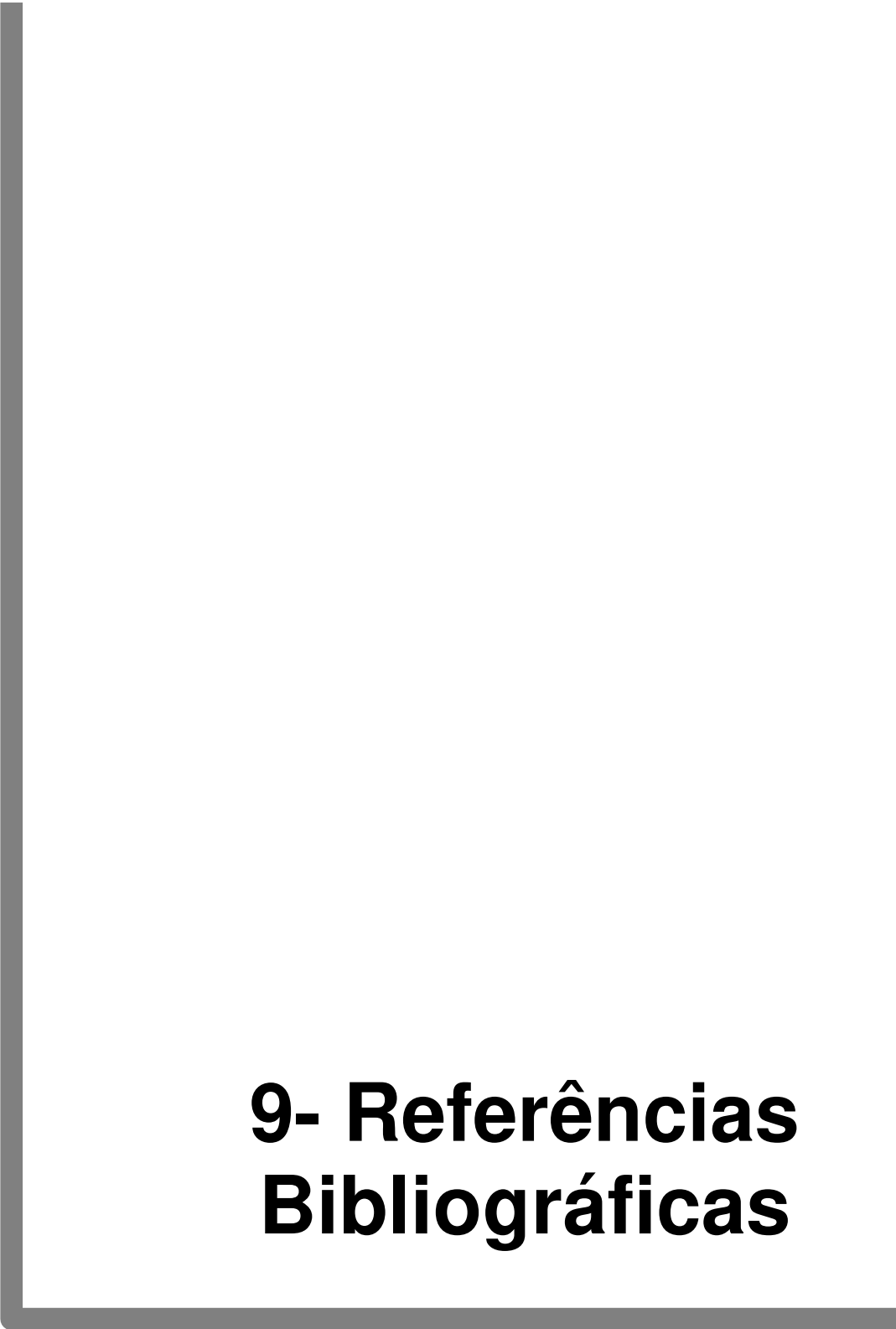
No presente estudo, a relação topográfica da atrofia com a neoplasia intraepitelial alto grau e/ou carcinoma não foi evidenciada. Na maioria dos quadrantes, os focos de atrofia (com ou sem inflamação) estavam presentes sem que concomitantemente houvesse focos de neoplasia intraepitelial prostática alto e/ou carcinoma.

Focos evidenciando atrofia com inflamação estavam localizados significativamente em pontos não coincidentes, ou seja, a uma distância maior ou igual a 5mm de focos com neoplasia intraepitelial alto grau e/ou carcinoma.

Não houve uma correlação significativa entre a extensão da atrofia com inflamação e da neoplasia intraepitelial alto grau. Por sua vez, houve uma correlação inversa significativa entre a extensão da atrofia inflamatória com o carcinoma.

A ausência de inflamação crônica inespecífica em focos de atrofia parcial sugere que a inflamação possa ser um fenômeno secundário à atrofia.

Os resultados da análise topográfica das lesões no presente estudo apóiam os autores que não consideram a atrofia inflamatória como lesão precursora de neoplasia intraepitelial prostática alto grau e/ou carcinoma.



9- Referências Bibliográficas

- 01- Billis A. Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 1998; 1:47-54.
- 02- Cheville J, Bostwick D. Postatrophic hyperplasia of the prostate. A histologic mimic of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1995; 9:1068-76.
- 03- Liavåg I. Atrophy and regeneration in the pathogenesis of prostatic carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1968; 3:338-50.
- 04- Moore R. The Evolution and Involution of the Prostate Gland. *Am J Pathol*. 1936; 5:599-624.
- 05- Gardner WJ, Culberson D. Atrophy and proliferation in the young adult prostate. *J Urol*. 1987; 1:53-6.
- 06- Franks L. Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J Pathol Bacteriol*. 1954; 2:617-21.
- 07- Oppenheimer J, Wills M, Epstein J. Partial atrophy in prostate needle cores: another diagnostic pitfall for the surgical pathologist. *Am J Surg Pathol*. 1998; 4:440-5.
- 08- De Marzo A, Platz E, Epstein J, Ali T, Billis A, Chan T, et al. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *Am J Surg Pathol*. 2006; 10:1281-91.
- 09- Herawi M, Parwani A, Irie J, Epstein J. Small glandular proliferations on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion. *Am J Surg Pathol*. 2005; 7:874-80.
- 10- Billis A, Magna L. Prostate elastosis: a microscopic feature useful for the diagnosis of postatrophic hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 9:1306-9.
- 11- Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis. In: Rosai J. *Atlas of Tumor Pathology*. 3rd Series, Fascicle 28. *Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology*; 2000. p.345-66.

- 12- Hamper U, Sheth S, Walsh P, Holtz P, Epstein J. Capsular transgression of prostatic carcinoma: evaluation with transrectal US with pathologic correlation. *Radiology*. 1991; 3:791-5.
- 13- Epstein JI. Prostate biopsy interpretation. In: Silverberg SG. Biopsy interpretation series. New York: Raven Press; 1989. p.129-49.
- 14- O'Malley F, Grignon D, Shum D. Usefulness of immunoperoxidase staining with high-molecular-weight cytokeratin in the differential diagnosis of small-acinar lesions of the prostate gland. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990; 3:191-6.
- 15- Rich A. Classics in oncology. On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate: Arnold Rice Rich, M.D., *Journal of Urology* 33:3, 1935. *CA Cancer J Clin*. 1979; 2:115-9.
- 16- Ro JY, Sahin AA, Ayala AG. Tumors and tumorous conditions of the male genital tract. In: Fletcher CDM. *Diagnostic histopathology of tumors*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. pp.521-3.
- 17- Cheng L, Cheville J, Bostwick D. Diagnosis of prostate cancer in needle biopsies after radiation therapy. *Am J Surg Pathol*. 1999; 10:1173-83.
- 18- Gaudin PB. Histopathologic effects of radiation and hormonal therapies on benign and malignant prostate tissues. *J Urol Pathol* 1998; 8:55-67.
- 19- Billis A, Meirelles LR, Cotta ACS, Nakamura RT, Caserta NMG. Prostatic atrophy. Evidence for a possible role of local ischemia to its etiopathogenesis. *Mod Pathol* 2000; 13:93A.
- 20- Meirelles L, Billis A, Cotta A, Nakamura R, Caserta N, Prando A. Prostatic atrophy: evidence for a possible role of local ischemia in its pathogenesis. *Int Urol Nephrol*. 2002; 3:345-50.

- 21- Amin M, Tamboli P, Varma M, Srigley J. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol.* 1999; 8:925-31.
- 22- Anton R, Kattan M, Chakraborty S, Wheeler T. Postatrophic hyperplasia of the prostate: lack of association with prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 1999; 8:932-6.
- 23- Kovi J. Microscopic differential diagnosis of small acinar adenocarcinoma of prostate. *Pathol Annu.* 1985;20 Pt 1:157-96.
- 24- Moore RA. The morphology of small prostatic carcinoma. *J Urol* 1935; 33:224-34.
- 25- Oertel H. Involutionary changes un prostate and female breast in relation to cancer development. *Can Med Assoc J* 1926; 16:237-41.
- 26- Totten R, Heinemann M, Hudson P, Sproul E, Stout A. Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of prostate. *AMA Arch Pathol.* 1953; 2:131-41.
- 27- Billis A, Magna L. Inflammatory atrophy of the prostate. Prevalence and significance. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 7:840-4.
- 28- Billis A, Freitas L, Magna L, Ferreira U. Inflammatory atrophy on prostate needle biopsies: is there topographic relationship to cancer? *Int Braz J Urol.* 2007; 33:355-60; discussion 61-3.
- 29- De Marzo A, Marchi V, Epstein J, Nelson W. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol.* 1999; 6:1985-92.
- 30- Ruska K, Sauvageot J, Epstein J. Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am J Surg Pathol.* 1998; 9:1073-7.
- 31- Billis A. Carcinoma latente e lesões atípicas da próstata. Estudo em necropsias [Tese - Livre Docência]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 1982.

- 32- Billis A. Latent carcinoma and atypical lesions of prostate. An autopsy study. *Urology*. 1986; 4:324-9.
- 33- Bostwick D, Brawer M. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer*. 1987; 4:788-94.
- 34- Bostwick D, Amin M, Dundore P, Marsh W, Schultz D. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 1993; 3:298-310.
- 35- Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. In: Sternberg JS. *Diagnostic surgical pathology*. New York: Raven Press Ltd.; 1994. p.1807-53.
- 36- Kastendieck H. Correlations between atypical primary hyperplasia and carcinoma of the prostate. A histological study of 180 total prostatectomies. *Pathol Res Pract*. 1980; 169(3-4):366-87.
- 37- Tannenbaum M. Histopathology of the prostate gland. In: Tannenbaum M. *Urologic Pathology: the prostate*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1977. p.303-97.
- 38- Neller von K, Neubürger K. Ueber atypische Epithelwucherungen und beginnende Karzinome in der senilen Prostata. *Muenchen Med Wschr* 1926; 73:57-9.
- 39- Akazaki K, Stemmerman G. Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. *J Natl Cancer Inst*. 1973; 5:1137-44.
- 40- Andrews G. Latent Carcinoma of the Prostate. *J Clin Pathol*. 1949; 3:197-208.
- 41- Baron E, Angrist A. Incidence of occult adenocarcinoma of the prostate after fifty years of age. *Arch Pathol* 1941; 32:787-93.
- 42- Harbitz T, Haugen O. Histology of the prostate in elderly men. A study in an autopsy series. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1972; 6:756-68.

- 43-McNeal J. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*. 1969; 1:24-34.
- 44- Miller A, Seljelid R. Cellular atypia in the prostate. *Scand J Urol Nephrol*. 1971; 51:17-21.
- 45- Moore RA. *A Textbook of Pathology*. Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1945.
- 46- Altenähr E, Kastendieck H, Siefert H, Koinzidenz von. Prostatacarcinom und Dysplasie bei totalen Prostatektomien und bei Autopsien. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1979; 63:415-8.
- 47- Dhom G. Frühe neoplastische Veränderungen der Prostata. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1979; 63:218-31.
- 48- Helpap B, Stiens R. Autoradiographische Befunde bei atypischer Prostatahyperplasie. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1979; 63:419-22.
- 49- Helpap B. The biological significance of atypical hyperplasia of the prostate. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 3:307-17.
- 50- Kastendieck H, Altenähr E, Hüsselmann H, Bressel M. Carcinoma and dysplastic lesions of the prostate. A histomorphological analysis of 50 total prostatectomies by step-section technique. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol*. 1976; 1:33-54.
- 51- Kastendieck H, Henke A. Morphologische Studien zur Frage der Beziehungen zwischen Atypischer Hyperplasie und Carcinom der Prostata. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1979; 63:515.
- 52- Kastendieck H, Altenähr E. Dysplasieformen in der menschlichen Prostatadrüse. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1976; 60:462.
- 53- Brawer M. Prostatic intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion. *Hum Pathol*. 1992; 3:242-8.

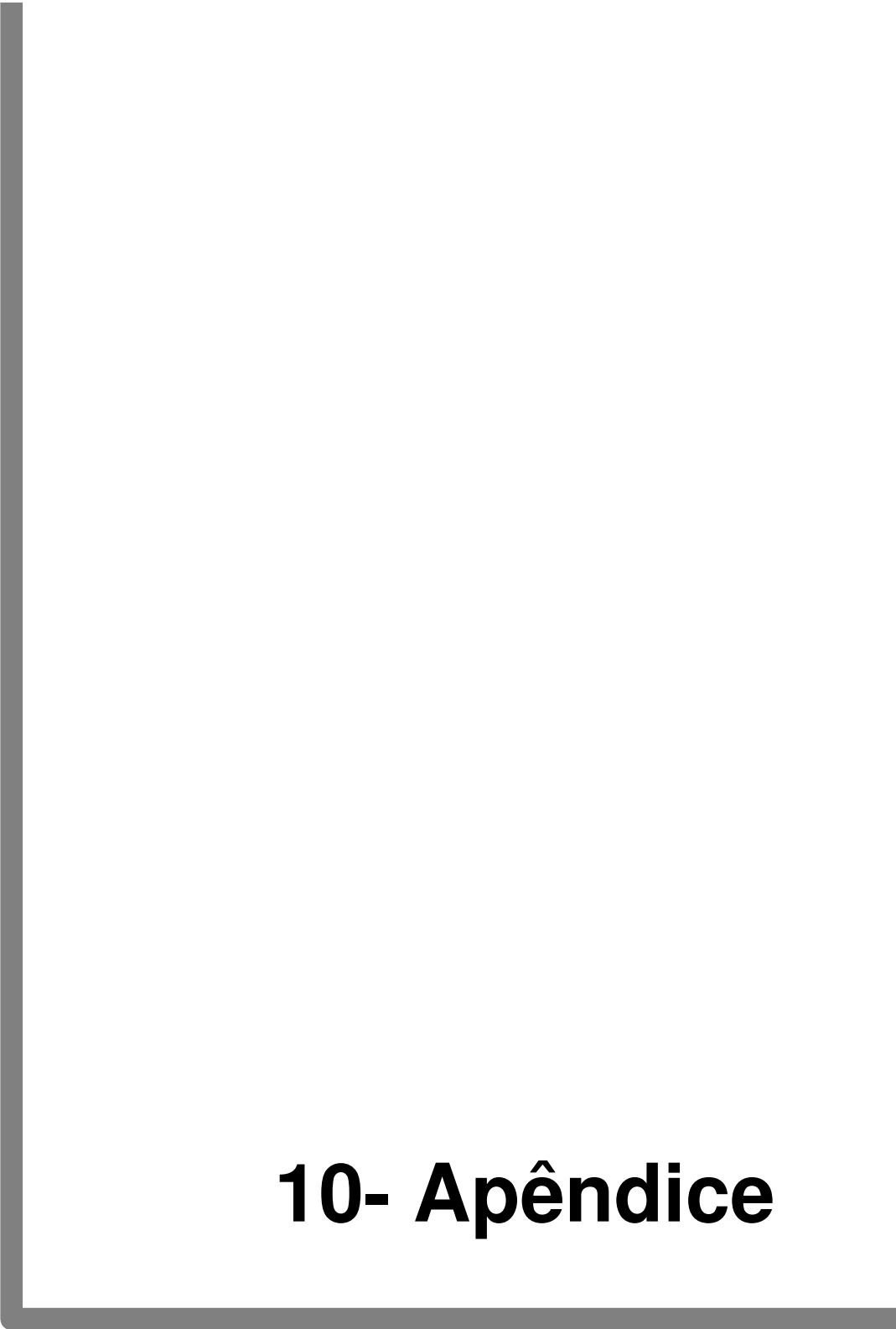
- 54- Drago JR, Mostofi FK, Lee F. Prostatic intraepithelial neoplasia - significance and correlation with prostate-specific antigen and trans-rectal .ultrasound introductory-remarks and workshop summary. *Urology* 1989; 34(suppl. 6):2-3.
- 55- Ho R. Welcoming remarks to the workshop on prostatic cancer and hyperplasia. *Cancer* 1991; 70:207.
- 56- Jones E, Young R. The differential diagnosis of prostatic carcinoma. Its distinction from premalignant and pseudocarcinomatous lesions of the prostate gland. *Am J Clin Pathol.* 1994 1:48-64.
- 57- Mostofi F, Sesterhenn I, Davis CJ. Malignant change in hyperplastic prostate glands. The AFIP experience. *Urology.* 1989; 34(6 Suppl):49-51.
- 58- Mostofi F, Davis CJ, Sesterhenn I. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1992; 70(1 Suppl):235-53.
- 59- Mostofi F, Sesterhenn I, Davis CJ. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer.* 1993; 71 (3 Suppl):906-32.
- 60- Bostwick DG, Srigley JR. Premalignant lesions. In: Bostwick DG. *Pathology of the prostate.* New York: Churchill Livingstone; 1990. p.37-59.
- 61- Bostwick D, Montironi R, Sesterhenn I. Diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia: Prostate Working Group/consensus report. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000; 205:3-10.
- 62- McNeal J, Villers A, Redwine E, Freiha F, Stamey T. Microcarcinoma in the prostate: its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol.*1991; 7:644-52.
- 63- Kovi J, Mostofi F, Heshmat M, Enterline J. Large acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1988; 3:555-61.
- 64- Sakr W, Haas G, Cassin B, Pontes J, Crissman J. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993; 150(2 Pt 1):379-85.

- 65- Billis A. Age and race distribution of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. An autopsy study in Brazil (South America) J Urol Pathol 1996; 5:175-81.
- 66- Sakr W, Billis A, Ekman P, Wilt T, Bostwick D. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2000; 205:11-8.
- 67- Foster C, Bostwick D, Bonkhoff H, Damber J, van der Kwast T, Montironi R, et al. Cellular and molecular pathology of prostate cancer precursors. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2000; 205:19-43.
- 68- Epstein J, Potter S. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. J Urol. 2001; 2:402-10.
- 69- Crisp VRNB. Neoplasia intra-epitelial prostática (NIP). Estudo em ressecções transuretrais, prostatectomias abertas, biópsias transretais e prostatectomias radicais [Tese de Mestrado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2001.
- 70- Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein J, Humphrey P, Mikuz G, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2005; 216:20-33.
- 71- Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein J. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. J Urol. 2006; 1:121-4.
- 72- Isaacs JT. Molecular markers for prostate cancer metastasis. Developing diagnostic methods for predicting the aggressiveness of prostate cancer. Am J Pathol 1997; 5:1511-21.

- 73- Clark O, Clark LGO, Ferreira U, Denardi F, Rodrigues Netto Jr N. Uro-oncologia baseada em evidências. Volume I - Próstata, São Paulo: Sociedade Brasileira de Urologia, 2001. p.22.
- 74- Scardino P, Weaver R, Hudson M. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol.* 1992; 3:211-22.
- 75- Whitmore WJ. Localised prostatic cancer: management and detection issues. *Lancet.* 1994; 343(8908):1263-7.
- 76- Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Histological Typing of Prostate Tumours. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. 2nd ed., Berlin: Springer-Verlag; 2002.
- 77- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002; 1:23-47.
- 78- Parkin D. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001 9:533-43.
- 79- Torloni H, Brumini R. Registro nacional de tumores. Rio de Janeiro: Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas. Ministério da Saúde; 1978.
- 80- Lopes de Faria J, Milani VP, Albino Filho J, Moreira Filho DJC. Geographic pathology and epidemiology of cancer in Brazil (South America). In: Grundmann E. Cancer Epidemiology. Cancer Campaign. vol.6. New York: Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1982; P.71-87.
- 81- Oota K. Latent carcinoma of the prostate among the Japanese. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1961; 7:952-7.
- 82- Hutchison G. Epidemiology of prostatic cancer. *Semin Oncol.* 1976; 2:151-9.
- 83- Billis A. Neoplasias malignas primárias do trato geniturinário masculine. *J Bras Urol* 1978; 4:286-92.
- 84- Wynder E, Mabuchi K, Whitmore WJ. Epidemiology of cancer of the prostate. *Cancer.* 1971; 2:344-60.

- 85- Cantrell B, DeKlerk D, Eggleston J, Boitnott J, Walsh P. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol*. 1981; 4:516-20.
- 86- Franks L. Proceedings: Etiology, epidemiology, and pathology of prostatic cancer. *Cancer*. 1973; 5:1092-5.
- 87- Rous P. The challenge to man of the neoplastic cell. *Science*. 1967; 784:24-8.
- 88- Billis A. *Patologia cirúrgica da próstata 2^a ed.* Campinas: Ed. Impressão Digital do Brasil Gráfica e Editora Ltda, 2007a.
- 89- Hameed O, Humphrey P. Stratified epithelium in prostatic adenocarcinoma: a mimic of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*. 2006; 7:899-906.
- 90- Bostwick DG, Wollan P, Adlakha K. Collagenous micronodules in prostate cancer: a specific but infrequent diagnostic finding. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 5:444-7.
- 91- Pacelli A, Lopez-Beltran A, Egan A, Bostwick D. Prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features. *Hum Pathol*. 1998; 5:543-6.
- 92- Garcia F, Taylor C, Hou J, Rukstalis D, Stearns M. Increased cellularity of tumor-encased native vessels in prostate carcinoma is a marker for tumor progression. *Mod Pathol*. 2000; 7:717-22.
- 93- Nickel J, True L, Krieger J, Berger R, Boag A, Young I. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int*. 2001; 9:797-805.
- 94- Billis A, Magna L, Ferreira U. Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: application of a new practical method for tumor extent evaluation. *Int Braz J Urol*. 2003; 2:113-9; discussion 20.

- 95- Billis A, Freitas L, Magna L, Samara A, Ferreira U. Prostate cancer with bladder neck involvement: pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence-free survival after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 2004; 3:363-8.
- 96- Putzi M, De Marzo A. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 2000; 5:828-32.
- 97- Wang W, Bergh A, Damber J. Morphological transition of proliferative inflammatory atrophy to high-grade intraepithelial neoplasia and cancer in human prostate. *Prostate*. 2009; 13:1378-86.
- 98- Billis A, Meirelles L, Freitas L. Mergence of partial and complete atrophy in prostate needle biopsies: a morphologic and immunohistochemical study. *Virchows Arch*. 2010; 6:689-94.
- 99- Przybycin C, Kunju L, Wu A, Shah R. Partial atrophy in prostate needle biopsies: a detailed analysis of its morphology, immunophenotype, and cellular kinetics. *Am J Surg Pathol*. 2008; 1:58-64.
- 100- Postma R, Schröder F, van der Kwast T. Atrophy in prostate needle biopsy cores and its relationship to prostate cancer incidence in screened men. *Urology*. 2005; 4:745-9.



10- Apêndice

Atrophy in specimens of radical prostatectomy: Is there topographic relation to high-grade prostatic intraepithelial neoplasia or cancer?

Antonio A.A.V. Brasil¹, Wagner J. Favaro², Valeria H.A. Cagnon², Ubirajara Ferreira³, Athanase Billis¹

From the Dep. of Pathology¹, Dep. of Anatomy², and Dep. of Urology³, School of Medicine, University of Campinas (Unicamp), Brazil

Keywords: Prostate, Atrophy, Radical prostatectomy, High-grade intraepithelial neoplasia, Adenocarcinoma.

Trabalho aceito para publicação na revista Int Urol Nephrol

Abstract

Introduction: It is controversial whether there is any relationship of proliferative inflammatory atrophy (PIA) to high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and cancer (CA). It has been suggested a topographic relation and a potential of the proliferative epithelium in PIA to progress to HGPIN and/or CA. The aim of this study was to analyze in radical prostatectomies a possible topographic relation of the lesions.

Materials and methods: A total of 3186 quadrants from 100 whole-mount consecutive surgical specimens were examined. The frequency of quadrants showing: only PIA, PIA+CA, PIA+HGPIN, or PIA+HGPIN+CA was determined. Extent and distance between the lesions were evaluated by a semiquantitative point-count method previously described. We also studied foci with partial or complete atrophy without inflammation. The statistical methods included the Kruskal-Wallis and the Mann-Whitney tests and the Spearman correlation coefficient .

Results: The mean (range) of quadrants showing only PIA, PIA+CA, PIA+HGPIN, and PIA+HGPIN+CA was 3.29 (0-21), 2.51 (0-11), 0.77 (0-6), and 0.44 (0-4), respectively ($p < 0.01$). Most of the foci of PIA were significantly located in a distance $> 5\text{mm}$ than $\leq 5\text{mm}$ from HGPIN or CA. There was no significant correlation between extent of PIA ($p = 0.64$, $r = 0.05$) with extent of HGPIN. There was a significant negative correlation of extent of PIA ($p = 0.01$, $r = -0.27$) with extent of CA. Similar results were found considering foci either with or without inflammation. Chronic inespecific inflammation was not seen in foci of partial atrophy.

Conclusion: A topographic relation of PIA to HGPIN and/or CA was not supported by our study.

Introduction

The development of carcinoma may be related to chronic inflammation in many organs [1-3]. In the prostate, it is controversial any relationship of cancer to inflammation [4-14]. Some authors propose a topographical relation with morphological transitions between high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atrophy with inflammation [5,7]. De Marzo *et al.* [5] and Putzi and De Marzo [7] propose a model whereby the proliferative epithelium in inflammatory atrophy (PIA) may progress to HGPIN and subsequently to carcinoma (CA).

The link of PIA to prostatic carcinogenesis, the morphological transition, and the topographic relation of PIA to HGPIN and/or invasive CA, however, is not favored in other studies [4,6,11,13]. The aim of our study was to analyze in radical prostatectomies a possible topographic relation of PIA to high-grade intraepithelial neoplasia and/or carcinoma.

Materials and methods

The study was based on 100 whole-mount processed and totally embedded consecutive surgical specimens from patients submitted to radical retropubic prostatectomy. A mean of 32 paraffin blocks (range 10 to 56 blocks) of transversal sections of the prostate were processed, and 6µm sections from each block were stained with hematoxylin and eosin. Each transversal section of the prostate was subdivided into 2 anterolateral and 2 posterolateral quadrants. A total of 3186 quadrants were obtained. Table 1 shows the clinicopathological characteristics of the study population.

Partial [15] (Fig.1a) and complete atrophy were considered. The latter was subtyped into simple, sclerotic, and hyperplastic (or postatrophic hyperplasia) according to Billis [4] and Postma [12]. Foci of atrophy were considered: **1**) with chronic active or inactive inflammation (PIA) (Fig.1b); and, **2**) either with or without inflammation (A).

Extent of atrophy (PIA or A), HGPIN and CA was evaluated by a semiquantitative point-count method previously described [16]. Briefly, drawn on a sheet of paper, each quadrant of the whole mount sections contained 8 equidistant points in a distance of approximately 5mm. During the microscopic examination of the slides, the area of the lesion was drawn on the correspondent quadrant on separate papers for each lesion (PIA, A, HGPIN and CA). At the end of the examination the amount of positive points represented an estimate of the extent of each lesion (Fig.2).

The semiquantitative point-count method was also used to evaluate the proximity of the lesions: lesions seen on the same point (coincident points) were located in a distance <5mm; lesions in separate points (noncoincident points) were located in a distance $\geq$ 5mm (Fig.2).

We determined the frequency of quadrants showing: **1)** only PIA; **2)** PIA+CA; **3)** PIA+HGPIN; **4)** PIA+HGPIN+CA; **5)** only A; **6)** A+CA; **7)** A+ HGPIN; and, **8)** A+HGPIN+CA (Fig.2).

The Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney test were used for the comparison of means and the Spearman correlation coefficient for the comparison of extent.

Results

Concomitance of lesions in quadrants

The mean (range) of quadrants showing only PIA, PIA+CA, PIA+HGPIN, and PIA+HGPIN+CA was 3.29 (0-21), 2.51 (0-11), 0.77 (0-6), and 0.44 (0-4), respectively ($p<0.01$) (Table 2).

Considering foci either with or without inflammation (A), the mean (range) of quadrants showing only A, A+CA, A+HGPIN, and A+HGPIN+CA was 4.88 (0-24), 3.97 (0-14), 1.16 (0-7), and 0.65 (0-4), respectively ($p<0.01$) (Table 3). No partial atrophy foci with chronic inflammation were seen.

Proximity of lesions

The mean (range) of coincident points (<5mm) of PIA with HGPIN and/or CA was 0.81 (0-7) and of noncoincident points ($\geq$ 5mm) 8.37 (0-65) ($p<0.01$) (Table 4).

Considering foci either with or without inflammation (A), the mean (range) of coincident points (<5mm) of A with HGPIN and/or CA was 1.12 (0-7) and of noncoincident points ($\geq$ 5mm) 12.05 (0-65) ($p<0.01$) (Table 5).

Extent of lesions

There was no significant correlation between extent of PIA ($p=0.64$, $r=0.05$,) or A ($p=0.89$, $r=0.01$) with extent of HGPIN (Table 6).

There was a significant negative correlation of extent of PIA ($p=0.01$, $r=-0.27$,) or A ($p=0.02$, $r=-0.23$,) with extent of CA (Table 7).

Discussion

De Marzo et al. [5] called "proliferative inflammatory atrophy" (PIA) the subtypes simple and postatrophic hyperplasia of focal complete atrophy associated with inflammation. Several studies have postulated that PIA may represent a precursor lesion to HGPIN and, therefore, prostatic carcinoma [5,7,9,10,14]. Inflammation of longstanding duration has been linked to the development of carcinoma in many organs, and in the prostate HGPIN is considered the most likely precursor of prostate carcinoma [5,8].

Several separate findings support this novel hypothesis: **1)** There is a shift in the topographic fidelity of proliferation in PIA similar to HGPIN and carcinoma [5]; **2)** The phenotype of many of the cells in PIA is most consistent with

that of an immature secretory-type cell similar to that for the cells of HGPIN and carcinoma [5,9,14]; **3)** PIA, HGPIN, and carcinoma all occur with high prevalence in the peripheral zone and low prevalence in the central zone of the human prostate [7]; **4)** Topographic relation of PIA to HGPIN, i.e., areas of atrophy merging directly with areas of HGPIN within the same glands. In radical prostatectomy specimens, Putzi and De Marzo [7] identified morphologic merging between PIA and HGPIN in 34% of the PIA lesions. They also found frequent occurrences of small carcinoma lesions in the vicinity of focal atrophy. In a study by Wang et al. [14], a total of 1,188 HGPIN lesions were identified, of which 17% (198) were in the morphological process of merging with PIA. Thirty-six PIA-merging prostatic carcinoma lesions were also detected. The atrophic epithelial cells in such merging lesions had increased Ki-67 proliferative index and an intermediate phenotype: increased expression for cytokeratin 5, GSTP1, c-MET, and C/EBP β .

The topographic relation of PIA to HGPIN and/or CA was not supported in our study. Quadrants showing only PIA were significantly more frequent than quadrants showing PIA concomitantly with HGPIN or CA. Foci showing PIA were significantly located in noncoincident points, i.e., in a distance ≥ 5 mm than HGPIN or CA. There was no significant correlation between extent of PIA with HGPIN and a significant inverse correlation with extent of CA. Similar results were found considering foci of atrophy either with or without inflammation.

A further finding in our study was absence of chronic inespecific inflammation in foci of partial atrophy. This finding was previously reported by Billis et al. [17] in needle prostatic biopsies. Studying 75 needle prostatic biopsies, the authors found that partial atrophy and complete atrophy were present concomitantly in 47/75 (63%) biopsies. An intriguing finding in this study was the absence of chronic inespecific inflammation in partial as well as in areas of merge between these lesions. Przybycin et al. [18] found inflammation in an insignificant 1% of partial atrophy foci in needle biopsies. This finding raises the question whether atrophy by itself is implicated in carcinogenesis or the key event

is chronic inflammation leading to atrophy, HGPIN and cancer. This question is still unresolved [19,20]. Inflammation directly may produce tissue damage and atrophy or, alternatively, some other insult like ischemia [4] induces the atrophy directly, with inflammation occurring secondarily. Hypothesizing that partial atrophy precedes complete atrophy, the absence of inflammation in the former as well as in areas of murgence between these two lesions seems to favor that chronic inflammation in complete focal atrophy may be a secondary phenomenon.

The lack of topographic relation of atrophy with (PIA) or without inflammation is also favored in other studies. In autopsies, prostates with atrophy showed no association with histologic carcinoma and/or HGPIN [4]. The only significant association found was with arteriosclerosis. Ischemia caused by local intense arteriosclerosis seemed to be a potential factor for the etiopathogenesis of atrophy. In a subsequent study, the same lack of association was found to HGPIN and/or histologic carcinoma comparing atrophy with and without inflammation [11].

In a study by Postma et al. [12], atrophy on sextant biopsies of an asymptomatic population undergoing screening, was not associated with a greater prostate cancer or HGPIN incidence during subsequent screening rounds. In 272 radical prostatectomies, Anton et al. [6] analyzed the presence, location, and number of foci of postatrophic hyperplasia. They found the lesion in 32% of radical prostatectomy specimens and in 12% of cystoprostatectomy specimens, and concluded that is a relatively common lesion but without any topographical association with prostatic carcinoma.

In a previous study we analyzed the topographic relationship of inflammatory atrophy to cancer on prostate needle biopsies [13]. From a total of 481 cores in 72 biopsies most of the cores showed either no atrophy (184/481, 38.25%) or atrophy with no inflammation (166/481, 34.51%); 111/481 (23.08%) cores showed atrophy with and without inflammation; and 20/481 (4.16%) cores showed only inflammatory atrophy. Our present study was based on specimens of radical prostatectomy and the analysis was expanded including the relationship of inflammatory atrophy to high-grade prostatic intraepithelial neoplasia.

The topographic relationship was analyzed based in a novel semi-quantitative point-count method for the evaluation of extent and proximity of the lesions not previously used in other studies.

In conclusion, the topographic relation of PIA to HGPIN or CA was not supported by our study. Quadrants showing only PIA were significantly more frequent than quadrants showing PIA concomitantly with HGPIN and/or CA. Foci showing PIA were significantly located in noncoincident points, i.e., in a distance $\geq 5\text{mm}$ than HGPIN or CA. There was no significant correlation between extent of PIA with HGPIN and a significant inverse correlation with extent of CA. A further finding in this study was absence of chronic inespecific inflammation in partial atrophy foci suggesting that inflammation may be a secondary phenomenon following atrophy.

References

- 1- Ames BN (1989) Mutagenesis and carcinogenesis: endogenous and exogenous factors. *Environ Mol Mutagen* 14:66-77.
- 2- Weitzman SA, Gordon LI (1990) Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 76:655-663.
- 3- Bartsch H, Frank N (1998) Blocking the endogenous formation of N-nitroso compounds and related carcinogens. *IARC Sci Publ* 139:189-201.
- 4- Billis A (1998) Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol* 11:47-54.
- 5- De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG (1999) Proliferative inflammatory atrophy of the prostate; Implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 155:1985-1992.
- 6- Anton RC, Kattan MW, Chakraborty S, Wheeler TM (1999) Postatrophic hyperplasia of the prostate: lack of association with prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 23:932-936.
- 7- Putzi MJ, De Marzo AM (2000) Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 56:828-832.
- 8- Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M (2002) Precancerous lesions and conditions of the prostate: From morphological and biological characterization to chemoprevention. *Ann NY Acad Sci* 963:169-184.
- 9- van Leenders GJ, Gage WR, Hicks JL, van Balken B, Aalders TW, Schalken JA et al (2003) Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. *Am J Pathol* 162:1529-1537.
- 10- De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA et al (2003) Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology* 62:55-62.
- 11- Billis A, Magna LA (2003) Inflammatory atrophy of the prostate. Prevalence and significance. *Arch Pathol Lab Med* 127:840-844.

- 12- Postma R, Schröder FH, van der Kwast TH (2005) Atrophy in prostate needle biopsy cores and its relationship to prostate cancer incidence in screened men. *Urology* 65:745-749.
- 13- Billis A, Freitas LLL, Magna LA, Ferreira U (2007) Inflammatory atrophy on prostate needle biopsies: is there topographic relationship to cancer? *Int Braz J Urol* 33:355-360.
- 14- Wang W, Bergh A, Damber JE (2009) Morphological transitions of proliferative inflammatory atrophy to high-grade intraepithelial neoplasia and cancer in human prostate. *Prostate* 69:1378-1386.
- 15- Oppenheimer JR, Wills ML, Epstein JI (1998) Partial atrophy in prostate needle cores: another diagnostic pitfall for the surgical pathologist. *Am J Surg Pathol* 22:440-445.
- 16- Billis A, Freitas LLL, Magna LA, Samara AB, Ferreira U (2004) Prostate cancer with bladder neck involvement: Pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence-free survival after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 36: 363-368.
- 17- Billis A, Meirelles L, Leandro LL Freitas (2010) Mergence of partial and complete atrophy in prostate needle biopsies: a morphologic and immunohistochemical study. *Virchow Arch* 456:689-694.
- 18- Przybycin CG, Kunju LP, Wu AJ, Shah RB (2008) Partial atrophy in prostate needle biopsies: A detailed analysis of its morphology, immunophenotype, and cellular kinetics. *Am J Surg Pathol* 32:58-64.
- 19- Mikuz G, Algaba F, Beltran AL, Montironi R (2007) Prostate carcinoma: atrophy or not atrophy that is the question. *Eur Urol* 52:1293-1296.
- 20- Tomas D, Kruslin B, Rogatsch H, Schäfer G, Belicza M, Mikuz G (2007) Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma. *Eur Urol* 51:98-104.

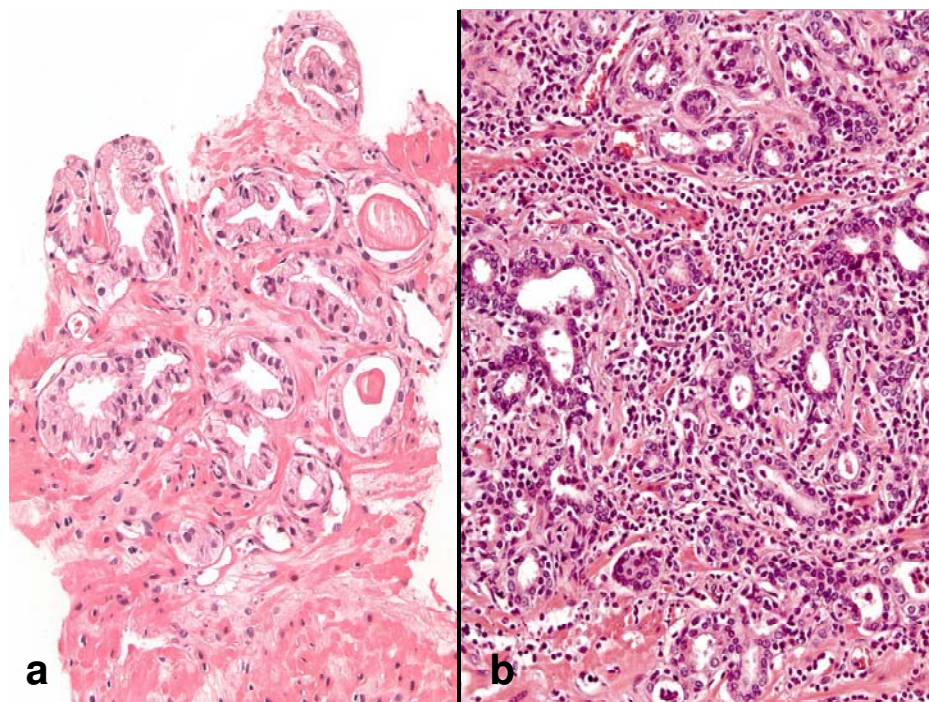


Fig. 1- **a)** Partial atrophy. Note absence of chronic inflammatory infiltrate (H&E, x165); **b)** Complete atrophy: hyperplastic or post-atrophic hyperplasia with inflammation (PIA) (H&E, x165).

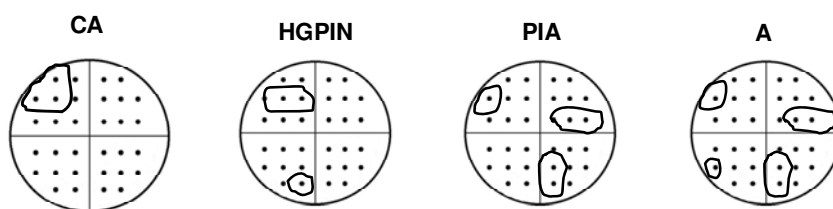


Fig.2- One single transversal section of the prostate subdivided into 4 quadrants. The area of each lesion (CA, HGPIN, PIA or A) is drawn on the correspondent quadrant on 4 separate papers. PIA is the only lesion in 2 quadrants; HGPIN in 1 quadrant; and, CA in no quadrant. PIA+HGPIN+CA are seen in the upper left quadrant. PIA and CA are coincident in 1 point. There are no coincident points between PIA and HGPIN (PIA- proliferative inflammatory atrophy; A- atrophy either with or without inflammation; HGPIN- high-grade prostatic intraepithelial neoplasia; CA- carcinoma).

Table1- Clinicopathological characteristics of the study population.

Characteristic	Frequencies
Patient age (years)	
mean $\pm$ SD	64 $\pm$ 0.67
median	66
range	45-75
Race	
Whites	81 (81%)
African-Brazilians	17 (17%)
Japanese ancestry	2 (2%)
Preoperative PSA (ng/mL)	
mean $\pm$ SD	9.51 $\pm$ 4.81
median	8.45
range	0.60-28
Gleason score (surgical specimen)	
low-grade <7	33 (33%)
high-grade $\geq$ 7	67 (67%)
Pathological stage	
T2	73 (73%)
>T2	27 (27%)
Surgical margins	
negative	62 (62%)
positive	38 (38%)
SD-standard deviation; PSA-prostate-specific antigen	

Table 2- Mean and range of quadrants showing only PIA, PIA+CA, PIA+ HGPIN, or PIA+HGPIN+CA.

Group	Quadrants showing	Number of quadrants	p*
1	only PIA		1 vs 2 vs 3 vs 4
	mean	3.29	<0.01
	range	0-21	
2	PIA + CA		
	mean	2.51	
	range	0-11	
3	PIA+ HGPIN		
	mean	0.77	
	range	0-6	
4	PIA + HGPIN + CA		
	mean	0.44	
	range	0-4	

*Kruskal-Wallis; PIA-foci of atrophy with inflammation; HGPIN-high-grade prostatic intraepithelial neoplasia; CA-cancer

Table 3- Mean and range of quadrants showing only A, A+CA, A+HGPIN, or A+HGPIN+CA.

Group	Quadrants showing	Number of quadrants	p*
1	only A		1 vs 2 vs 3 vs 4
	mean	4.88	<0.01
	range	0-24	
2	A + CA		
	mean	3.97	
	range	0-14	
3	A+ HGPIN		
	mean	1.16	
	range	0-7	
4	A + HGPIN + CA		
	mean	0.65	
	range	0-4	

*Kruskal-Wallis; A-foci of atrophy either with or without inflammation; HGPIN-high-grade prostatic intraepithelial neoplasia; CA-cancer

Table 4- Proximity of foci of PIA to HGPIN and/or CA.

Group	Points	Number of points	p*
1	Coincident (<5mm)		1vs2
	mean	0.81	<0.01
	range	0-7	
2	Noncoincident ($\geq$ 5mm)		
	mean	8.37	
	range	0-65	

*Mann-Whitney

Table 5- Proximity of foci of A (either with or without inflammation) to HGPIN and/or CA.

Group	Points	Number of points	p*
1	Coincident (<5mm)		1vs2
	mean	1.12	<0.01
	range	0-7	
2	Noncoincident ($\geq$ 5mm)		
	mean	12.05	
	range	0-65	

*Mann-Whitney

Table 6- Correlation of extent of atrophy with extent of HGPIN.

Group	Extent of	p*	r
1	PIA vs HGPIN	0.64	0.05
2	A vs HGPIN	0.89	0.01

*Spearman; PIA-atrophy with inflammation; A-atrophy either with or without inflammation; HGPIN-high-grade prostatic intraepithelial neoplasia

Table 7- Correlation of extent of atrophy with extent of cancer.

Group	Extent of	p*	r
1	PIA vs CA	0.01	-0.27
2	A vs CA	0.02	-0.23

*Spearman; PIA-atrophy with inflammation; A-atrophy either with or without inflammation; CA-cancer