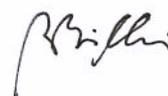


CARLOS ALBERTO FONTES DE SOUZA

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de Concentração Anatomia Patológica do(a) aluno(a) Carlos Alberto Fontes de Souza. Campinas, 14 de fevereiro de 2003.

Prof(a). Dr(a). Athanase Billis
Orientador(a)

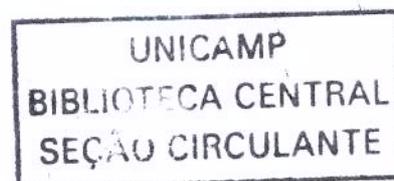


***CARCINOMA HISTOLÓGICO DA PRÓSTATA
EM AUTÓPSIAS: FREQUÊNCIA, ORIGEM, EXTENSÃO,
GRADUAÇÃO E NOMENCLATURA.***

200331959

CAMPINAS

2003



CARLOS ALBERTO FONTES DE SOUZA

**CARCINOMA HISTOLÓGICO DA PRÓSTATA
EM AUTÓPSIAS: FREQUÊNCIA, ORIGEM, EXTENSÃO,
GRADUAÇÃO E NOMENCLATURA.**

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

ORIENTADOR: DR. ATHANASE BILLIS

CAMPINAS

2003

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

So89c Souza, Carlos Alberto Fontes de
Carcinoma histológico da próstata em autópsias: Frequência, origem,
extensão, graduação e nomenclatura. / Carlos Alberto Fontes de
Souza. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

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

1. Prostata - Cancer. 2. Patologia. I. Athanase Billis. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

| | |
|------------|-------------------------------------|
| UNIDADE | AC |
| Nº CHAMADA | T/UNICAMP |
| | So89c |
| V | EX |
| TOMBO BC | 56202 |
| PROC. | 16/2403 |
| C | <input type="checkbox"/> |
| D | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PREÇO | 2411,00 |
| DATA | 10/10/03 |
| Nº CPD | |

CM00190354-1

bib id 303202

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a) : Prof(a). Dr(a). Athanase Billis

Membros:

1. Carlos Augusto Real Martinez

2. Maria Letícia Cintra

3. Athanase Billis

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

Data: 14/02/2003

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,

Osmar de Souza

Marlene Fontes de Souza

e a meu irmão Osmar Fontes de Souza

HOMENAGEM

Esta tese é em homenagem aos meus mestres,

***Angelo Sementilli**, por mostra-me o caminho difícil da
Medicina, e quão prazeroso é vencer os obstáculos que nele
surgem, através do conhecimento.*

***Helenice Piovesan**, por compartilhar as dificuldades
inerentes à profissão e auxiliar em suas resoluções.*

***Enzo Magrini**, pelo estímulo diário ao conhecimento em
todos os sentidos.*

***Athanase Billis**, pelo estímulo incansável à Pesquisa e à
conduta ética e humana, como profissional e na vida pessoal,
além, da orientação na realização deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

*Meus sinceros agradecimentos à inestimável ajuda na
realização deste trabalho a Mirtes J. Ramos,
Colaboração nas correções e apresentação José
Aires Pereira, Realização das
técnicas histológicas.*

| | <i>PÁG.</i> |
|--|-------------|
| RESUMO..... | <i>xi</i> |
| ABSTRACT..... | <i>xiv</i> |
| INTRODUÇÃO..... | 17 |
| OBJETIVOS..... | 24 |
| MATERIAL E MÉTODOS..... | 26 |
| RESULTADOS..... | 37 |
| DISCUSSÃO..... | 43 |
| CONCLUSÕES..... | 50 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 52 |

| | |
|----------------|------------------------------------|
| ZP | zona periférica |
| ZT | zona de transição |
| ZC | zona central |
| ZFM | zona fibro- muscular |
| RTUP | ressecção transuretral da próstata |
| µm | micrômetros |
| X ² | qui-quadrado |
| < | menor |
| > | maior |
| ≥ | maior ou igual |
| cm | centímetro |
| mm | milímetro |
| FIG. | Figura |
| TAB. | Tabela |
| PSA | Antígeno específico prostático |
| H. E. | Hematoxilina - eosina |

| | <i>PÁG.</i> |
|--|-------------|
| Tabela 1: Frequência de 55 carcinomas histológicos da próstata incidentalmente encontrados em 150 autópsias de acordo com a idade dos pacientes..... | 38 |
| Tabela 2: Extensão de 55 carcinomas histológicos da próstata incidentalmente encontrados em 150 autópsias de acordo com a porcentagem (<25%, 25-50% e >50%) de cortes mostrando neoplasia de acordo com a zona de origem (ZP: zona periférica; ZT: zona de transição) | 40 |
| Tabela 3: Graduação (sistema Gleason) de 55 carcinomas histológicos incidentalmente encontrados em 150 autópsias de acordo com a zona de origem (ZP: zona periférica; ZT: zona de transição)..... | 41 |
| Tabela 4: Graduação (sistema Gleason) de 55 carcinomas da próstata incidentalmente encontrados em 150 autópsias de acordo com a idade dos pacientes..... | 42 |

| | <i>PÁG.</i> |
|--|-------------|
| Figura 1: Esquema da próstata dividida por zonas conforme Mc Neal..... | 21 |
| Figura 2: Fotografia macroscópica representando o método de dissecação da próstata, com corte sagital passando pela linha mediana..... | 28 |
| Figura 3: Fotografia macroscópica representando o método de dissecação da próstata, indicando o plano de separação entre os lobos posterior e demais..... | 29 |
| Figura 4: Fotografia macroscópica representando o método de dissecação da próstata, caracterizando cortes seriados com 0,3 a 0,5 cm de espessura..... | 30 |
| Figura 5: Esquema da graduação histológica dos tumores de próstata pelo Sistema Gleason | 32 |
| Figura 6: Fotografia microscópica do carcinoma prostático, com graduação 1 / 2 de Gleason..... | 33 |
| Figura 7: Fotografia microscópica do carcinoma prostático, com graduação 3 de Gleason..... | 34 |
| Figura 8: Fotografia microscópica do carcinoma prostático, com graduação 4 de Gleason..... | 35 |
| Figura 9: Fotografia microscópica do carcinoma prostático, com graduação 5 de Gleason..... | 36 |
| Figura 10: Frequência de 55 carcinomas histológicos da próstata incidentalmente encontrados em 150 autópsias de acordo com a zona de origem..... | 39 |



RESUMO

Objetivos: Estudar a frequência do carcinoma incidentalmente encontrado em autópsias, procurar alguma evidência morfológica para um possível melhor comportamento quando a neoplasia se origina na zona de transição, analisar a graduação histológica e discutir a terminologia empregada para se referir a esta neoplasia.

Material e Métodos: As próstatas de autópsias de 150 homens com mais de 40 anos de idade foram dissecadas em zonas de transição e periférica através de um corte passando por um plano indicado pelo trajeto do ducto ejaculador e procederam-se cortes frontais seriados em intervalos de 0,3 a 0,5cm. No exame microscópico dos cortes observou-se presença ou não de adenocarcinoma, extensão da neoplasia avaliando-se o número de fragmentos que a apresentavam e a graduação histológica utilizando-se o sistema Gleason. Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste do X^2 para diferenças entre proporções ao nível de significância de 0,05.

Resultados: A frequência foi de 36,66% sendo significativamente maior em pacientes mais idosos não havendo predileção quanto à cor. Do total de 55 carcinomas encontrados, 56,36% localizaram-se em ambas as zonas (transição e periférica), 25,45% somente na zona de transição e 18,18% somente na zona periférica. Todas as neoplasias localizadas apenas na zona de transição ou na zona periférica foram pouco extensas e de baixo grau histológico. Quando presente em ambas, o carcinoma podia ser pouco extenso e de baixo grau na zona de transição, mas extenso e de alto grau na zona periférica. Em 14,54%, 80% e 5,45% dos carcinomas, a contagem final no sistema Gleason foi 2-4, 5-6 e 7, respectivamente. A contagem final 2-4 foi significativamente mais frequente em pacientes mais jovens e a contagem final 7 em pacientes mais idosos.

Conclusões: A frequência do carcinoma incidentalmente encontrado em autópsias em nosso meio é semelhante ao observado em outros países de vários continentes. Há evidências morfológicas de um comportamento menos agressivo somente quando o carcinoma se localiza exclusivamente na zona de transição. Em casos de pT1a, uma biópsia da zona periférica é útil na avaliação da conduta terapêutica. É relativamente alta a frequência de carcinomas com contagem final 2-4 em autópsias comparativamente à frequência em biópsias de agulha. Provavelmente esta diferença é devido principalmente às dificuldades microscópicas no estabelecimento desta contagem final em biópsias de agulha. A contagem

final 2-4 foi significativamente mais freqüente em pacientes mais jovens e a contagem final 7 em pacientes mais idosos parecendo apoiar a hipótese de que os carcinomas clínicos da próstata começam como tumores bem diferenciados e, progressivamente, tornam-se tumores de grau moderado e alto. O termo carcinoma histológico para se referir às neoplasias incidentalmente encontradas em autópsias, ressecção transuretral da próstata ou prostatectomia aberta é preferível aos termos oculto, latente, dormente ou indolente.



ABSTRACT

Objectives: To study the frequency of incidentally found carcinoma of the prostate in autopsies, to find any morphological evidence for a possible better behavior when neoplasia originates in the transition zone, to analyze the histologic grading, and to discuss the terminology used when referring to this neoplasia.

Material and methods: The prostates from 150 autopsied men were dissected in transition and peripheral zones through a section passing a plane indicated by the course of the ejaculatory duct, and a step section method was used to cut the prostate in coronal planes in intervals of 0,3-0,5cm. The microscopic examination included presence or absence of carcinoma, extension evaluated according to the percentage of sections showing the neoplasia and histologic grading according to the Gleason system. The data were statistically analyzed through the chi-square test to determine the differences in proportion at a significance level of 0,05.

Results: The frequency was 36.66% and significantly higher in older patients with no predilection to color. From a total of 55 carcinomas found, 56.36% were found in both transition and peripheral zone, 25.45% only in transition zone and 18.18% only in peripheral zone. All neoplasias found only in transition zone or only in peripheral zone were not extensive and of low-grade. When found in both zones, carcinoma could be not extensive and of low-grade in the transition zone but extensive and of high-grade in the peripheral zone. In 14.54%, 80% and 5.45% of the carcinomas, the Gleason score was 2-4, 5-6 and 7, respectively. Gleason score 2-4 was significantly more frequent in younger patients and score 7 in older patients.

Conclusions: The frequency of carcinoma incidentally found in autopsies in Brazil is similar to other countries in several continents. There are morphologic evidences for a less malignant potential for a carcinoma only if present exclusively in the transition zone. In cases of pT1a, a biopsy of the peripheral zone will help in the evaluation of the treatment planning. There is a relatively high frequency of Gleason score 2-4 carcinomas in autopsies comparing to needle biopsies. Probably this difference is mainly due to the microscopic difficulties in establishing this final score on needle biopsies. Final score 2-4 was significantly more frequent in younger patients and final score 7 in older patients favoring the hypothesis that clinical carcinomas of the prostate begin as well differentiated

neoplasias and progressively become tumors of a moderate and high grade. The term histologic carcinoma for incidentally found neoplasias in autopsies, transurethral resection of the prostate or open prostatectomy is preferable to the terms occult, latent, dormant or indolent.



INTRODUÇÃO

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Freqüência e epidemiologia do carcinoma prostático

O carcinoma da próstata é a segunda neoplasia maligna mais freqüente em homens, nos Estados Unidos (CATALONA & SCOTT, 1978). Por ser de evolução mais lenta, comparativamente a outras neoplasias, é a terceira causa mais freqüente de óbito por câncer em pacientes acima de 55 anos de idade, sendo mais freqüentes o câncer de pulmão e o câncer colo-retal. Em homens acima de 75 anos de idade é a causa de óbito principal. Calcula-se que a cada ano haja cerca de 42000 casos novos e 17000 óbitos por carcinoma da próstata. Nos Estados Unidos, período 1980-1990, houve um aumento na incidência do carcinoma da próstata de 46% (HO, 1991).

O aumento da incidência do carcinoma prostático nos Estados Unidos é resultante de vários fatores entre os quais se incluem: maior conscientização do significado desta neoplasia por parte dos médicos e do público em geral, o aumento da vida média da população americana e, principalmente, a melhoria dos métodos de diagnóstico destacando-se a dosagem dos níveis séricos de antígeno específico prostático (PSA) (BRAWER,1993).

No Brasil, a freqüência do carcinoma clínico da próstata é alta. Dos dados obtidos por TORLONI & BRUMINI em 1978, a neoplasia ocupa o terceiro lugar em incidência por 100.000 habitantes logo após neoplasias malignas da pele e do estômago. Em material de biópsia cirúrgica, é a terceira neoplasia maligna mais freqüente do sexo masculino logo após neoplasias malignas da pele e estômago (LOPES DE FARIA J; MILANI V.P.;et al, 1982). É a mais freqüente 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 necropsias, o carcinoma da próstata ocupa o 6º ou 7º lugar das neoplasias malignas no sexo masculino.

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 (AKAZAKI & STEMMERMANN,1973). As taxas de mortalidade por 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 (HUTCHINSON,1976).

A incidência e a taxa de mortalidade são maiores entre negros do que brancos americanos e vem aumentando com o decorrer do tempo. A incidência do carcinoma da próstata no período 1973-1977 foi de 53 e 90 por 100.000 habitantes, respectivamente para brancos e negros dos Estados Unidos. A taxa de mortalidade no mesmo período foi respectivamente de 18 e 33 (HUTCHINSON,1976).

É digno de nota o fato de emigrantes japoneses nos Estados Unidos, após certo número de anos, apresentarem taxas de mortalidade que se aproximam dos brancos americanos (HUTCHINSON,1976). O mesmo ocorre com imigrantes nos Estados Unidos de países europeus 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.

No Brasil, não foi observada diferença significativa na freqüência do carcinoma latente entre pacientes brancos e não brancos, estes últimos incluindo negros e pardos (BILLIS,1978). Este achado é de grande importância epidemiológica, uma vez que a freqüência do carcinoma clínico da próstata é mais freqüente em pacientes não brancos. Ao contrário do que se esperaria (freqüência maior em pacientes não brancos), o carcinoma latente 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 freqüência do carcinoma latente também fosse baixa; entretanto, isso não ocorre, observando-se uma freqüência que se assemelha a países com índices maiores do carcinoma clínico da próstata (AKAZAKI & STEMMERMANN,1973). A freqüência do carcinoma latente, portanto, sofre influência da idade mas não da raça. É possível que na sua gênese (iniciação) haja influência de carcinógenos encontrados universalmente e que teriam seu efeito potencializado com 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 (ROUS,1967). Esta última eventualidade é apoiada pelas observações em japoneses que emigram para os Estados Unidos e que têm a freqüência do carcinoma clínico aumentada (HUTCHINSON,1976). Estima-se que a proporção de

pacientes com carcinoma latente que evoluem para as formas clínicas da moléstia seja da ordem de 40:1 (KOSS & SUHLAND,1993).

A frequência do carcinoma latente ou incidental é muito maior do que o carcinoma clínico. A frequência do carcinoma encontrado incidentalmente em autópsias de pacientes sem queixas urológicas varia de 6,6 a 66,7% (BARON & ANGRIST, 1941; BILLIS,1978 e 1997). Esta grande variação na frequência se deve em maior parte ao método de exame. Baron e Angrist mostraram a grande diferença na frequência quando se utilizam apenas cortes de rotina e quando se fazem cortes seriados da próstata. Em pacientes acima de 50 anos de idade a frequência foi de 9,9% quando se examinavam cortes de rotina e de 46% em cortes seriados (BARON & ANGRIST, 1941).

Origem do carcinoma prostático

Varia conforme se considere a próstata dividida em lobos ou, então, em grupos glandulares internos e externos. Dividindo-se anatomicamente a próstata em lobos, o carcinoma origina-se no lobo posterior em 60 a 75% dos casos. Quando a próstata é dividida em grupos glandulares internos e externos, o carcinoma clínico origina-se, na grande maioria das vezes, nas glândulas externas ou prostáticas propriamente ditas.

O local de origem explica porque as manifestações clínicas do carcinoma prostático, decorrentes do comprometimento da uretra prostática, são mais tardias em relação às manifestações clínicas da hiperplasia nodular.

McNeal em 1972 propôs uma nova designação anatômica para a próstata: zona de transição (ZT), zona central (ZC) e zona periférica (ZP). A ZT corresponde à porção que envolve a uretra proximal; a ZC, à porção que acompanha os ductos ejaculadores; e, a periférica, à porção que envolve a uretra distal correspondendo à região apical da próstata (Fig.1).

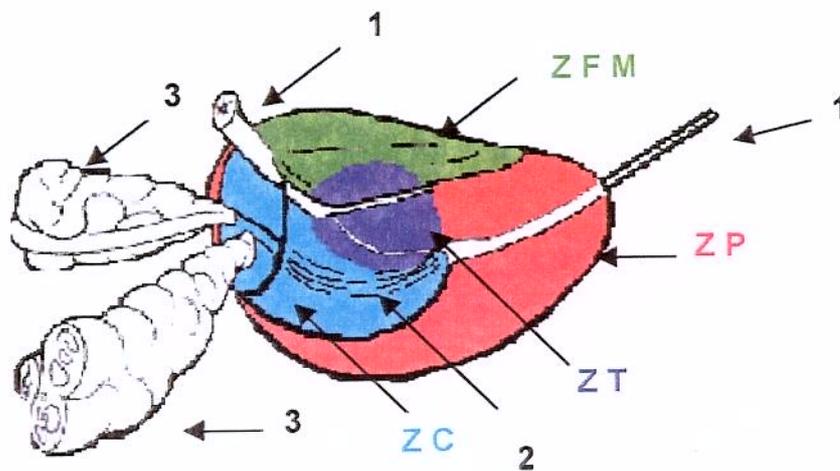


FIGURA 1: ESQUEMA DA DIVISÃO ANATÔMICA PROSTÁTICA POR ZONAS CONFORME MC NEAL

LEGENDA:

Z F M = ZONA FIBRO-MUSCULAR

Z C = ZONA CENTRAL

Z P = ZONA PERIFÉRICA

Z T = ZONA TRANSICIONAL

ESTRUTURA 1 - URETRA PROSTÁTICA

ESTRUTURA 2 - DUTOS EJACULATORIOS

ESTRUTURA 3 – VESÍCULAS SEMINAIS

A maioria dos casos de carcinoma origina-se na ZP (MOORE, 1936; BILLIS, 1998); 24%, somente, originam-se na ZT. Dos casos em estágio A, entretanto, 78% originam-se desta zona (BOSTWICK & COONER W. H.; et al, 1992).

Admite-se que os carcinomas que se originam na ZT têm melhor prognóstico devido ao fato de os achados morfológicos e o tipo de crescimento sugerirem um comportamento biológico menos agressivo (GRIGNON & SARK, 1994; BOSTWICK, 1997).

Gradação histológica pelo sistema Gleason do carcinoma prostático

A gradação no sistema Gleason baseia-se na diferenciação glandular e no padrão de crescimento em relação ao estroma (GLEASON & MELLIGER, 1974;GLEASON, 1990 e 1997). Neste sistema, não se consideram as atipias nucleares e, até hoje, não foi demonstrado superioridade da avaliação nuclear em relação ao padrão glandular (EPSTEIN, 1989).

Ao contrário dos sistemas MOSTOFI e BÖCKING, considera-se tanto o padrão predominante como o padrão secundário. Assim, por exemplo, se o grau histológico de 90% da área examinada for 3 e de 10% for 5, o grau do tecido neoplásico será 3.5 o que daria uma contagem final de 8. Caso o grau histológico seja 3 em toda a área examinada, repete-se o número; o grau será 3.3 e a contagem final 6. De acordo com este sistema, o grau histológico poderá ser de 1 a 5 e a contagem final de 2 a 10.

Quanto a reprodutibilidade (CINTRA & BILLIS, 1991) observaram uma correspondência intraobservador de 62,58% em relação à contagem final no sistema Gleason. Em 28,05% dos casos houve diferença de 1 grau na contagem final numa segunda leitura e em 9,35% um diferença de 2 graus. EPSTEIN em 1989, apresentou este índice como 73% entre o grau observado em biópsias de agulha e o observado em prostatectomias radicais, sendo que a reprodutibilidade intraobservador nas mãos do próprio Gleason é de 80% (CINTRA & BILLIS, 1991).

Há boa correlação entre o sistema Gleason e a presença de metástases ganglionares pélvicas. PALMA em 1987, mostrou que a chance de um paciente portador de adenocarcinoma prostático apresentar metástases ganglionares é de 77,7% quando a contagem final é 8-10. Na literatura, o valor de predição de metástases ganglionares pélvicas pelo sistema Gleason varia de 0-27, 10-54 e 26-93%, respectivamente para as contagens finais 2-4, 5-7 e 8-10 (EPSTEIN, 1989).

Num recente editorial recomendou-se não fazer em biópsias prostáticas de agulha o diagnóstico de adenocarcinoma com contagem final 2-4 no sistema Gleason (EPSTEIN, 2000 a). Uma das razões foi a constatação de que de um total de 6032 prostatectomias radicais nas quais o diagnóstico de câncer foi estabelecido por biópsia de agulha, em somente 15 (0,2%) o tumor na peça cirúrgica mostrava contagem final 2-4 (EPSTEIN, 2000 b).

Terminologia

O carcinoma incidentalmente encontrado em autópsias, ressecções transuretrais da próstata (RTUP) e prostatectomias abertas tem vasta sinonímia incluindo-se os termos histológico, oculto, latente, dormente e indolente (MOORE, 1935; RICH, 1935; ANDREWS, 1949; ISAACS, 1997).



OBJETIVOS

1. Estudar a frequência em nosso meio do carcinoma incidentalmente encontrado em autópsias;
2. Procurar alguma evidência morfológica para um possível melhor comportamento quando a neoplasia se origina na zona de transição;
3. Analisar a graduação histológica com ênfase na contagem final 2-4 de Gleason; e,
4. Discutir a terminologia empregada para se referir a esta neoplasia.



***MATERIAL E
MÉTODOS***

O estudo foi realizado em 150 autópsias consecutivas de homens com mais de 40 anos de idade, que apresentavam doenças de qualquer natureza exceto carcinoma da próstata. O material foi obtido num período de 7 anos correspondendo aos anos de 1974 a 1980. Dos relatórios de autópsia eram anotados a idade e a cor. Quanto à cor, os pacientes eram considerados brancos e não brancos. Estes últimos incluíam negros e pardos. Um único paciente era de descendência japonesa e não foi incluído na análise quanto à cor.

As próstatas eram retiradas e imediatamente fixadas em formalina a 10%. Num período que variava de 5 dias a um mês após, eram dissecadas. Fazia-se inicialmente um corte sagital da próstata, passando pela linha mediana, separando-a em duas metades (Fig.2).



Corte sagital da próstata passando pela linha mediana. A letra **A** indica a porção da uretra prostática ao nível do verumontanum e a letra **B** o início do ducto ejaculador. Este último é observado na peça anatômica como uma estria de tonalidade pardo-amarelada. As setas delimitam um nódulo hiperplásico.

FIGURA 2: FOTOGRAFIA MACROSCÓPICA REPRESENTANDO O MÉTODO DE DISSECÇÃO DA PRÓSTATA, COM CORTE SAGITAL PASSANDO PELA LINHA MEDIANA.

O exame da superfície de corte destas metades revela a uretra prostática e o ducto ejaculador. Este se apresenta na forma de uma linha de tonalidade pardo-amarelada devido ao pigmento semelhante à lipofuscina e se estende da porção posterior e inferior da próstata ao *verumontanum* (Fig.3).

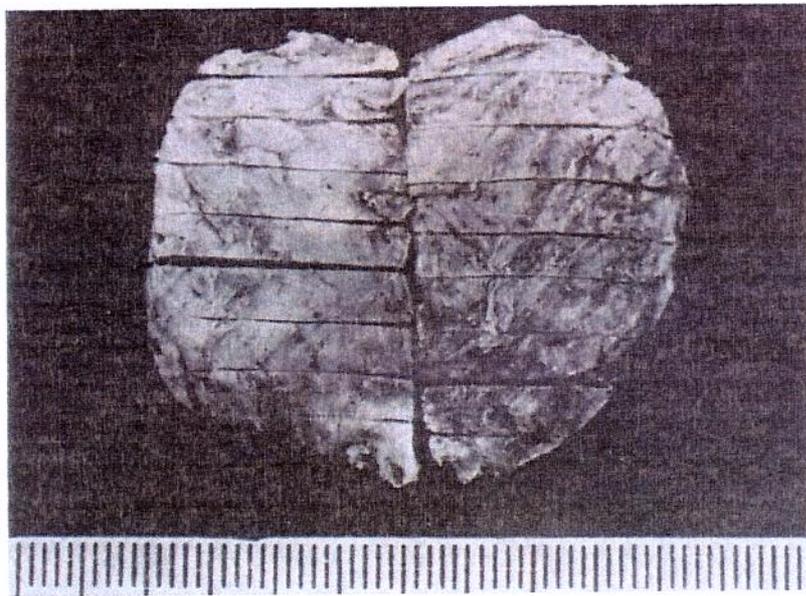


Corte sagital da próstata passando pela linha mediana. A **linha preta** une a porção distal da uretra prostática ao início do ducto ejaculador, indica o plano de secção para separação do lobo posterior dos demais lobos prostáticos. O lobo posterior situa-se posteriormente ao plano de secção.

FIGURA 3: FOTOGRAFIA MACROSCÓPICA REPRESENTANDO O MÉTODO DE DISSECÇÃO DA PRÓSTATA, INDICANDO O PLANO DE SEPARAÇÃO ENTRE OS LOBOS POSTERIOR E DEMAIS LOBOS.

Em seguida procedia-se um corte passando pelo plano indicado pela trajetória do ducto ejaculador(Fig.3). O lobo posterior é a porção do parênquima prostático situado posteriormente a este plano de acordo com MOORE (1935), KAHLER (1939) e STRAHAN (1963), corresponde à maior parte da zona periférica e a metade posterior da zona central, de acordo com a classificação de MC NEAL em 1972. A parte situada anteriormente corresponde à metade anterior da zona central e a toda porção da zona de transição.

Nas duas porções assim obtidas, procediam-se cortes frontais seriados em intervalos que variavam de 0,3 a 0,5cm (Fig.4).



Lobo posterior seccionado em 18 fragmentos (9 de cada lado) com 0,3 a 0,5 cm de espessura cada um (visão posterior).

FIGURA 4: FOTOGRAFIA MACROSCÓPICA REPRESENTANDO O MÉTODO DE DISSECÇÃO DA PRÓSTATA, CARACTERIZANDO CORTES SERIADOS COM 0,3 A 0,5 CM DE ESPESSURA.

Os fragmentos eram processados e incluídos em parafina obtendo-se um corte de cada fragmento sempre do lado que garantisse o exame seriado. Isto era conseguido mediante realização de um talhe na face oposta ao corte os fragmentos. Os cortes tinham 6µm de espessura e eram corados pela hematoxilina-eosina.

No exame microscópico dos cortes observavam-se:

- a) Presença ou não de adenocarcinoma. Os critérios para o diagnóstico baseavam-se no carácter infiltrativo do tecido neoplásico e no desarranjo arquitetural de acordo com MOSTOFI & PRICE em 1973;
- b) Extensão. O volume tumoral foi avaliado indiretamente analisando-se a extensão da neoplasia, isto é, o número de cortes histológicos mostrando tumor do total dos cortes examinados. De acordo com a extensão, a neoplasia foi considerada pouco, moderada ou muito extensa respectivamente quando estava presente em <25%, 25-50% a em mais de 50% do total de cortes examinados.
- c) Graduação histológica. Foi utilizado o sistema Gleason de graduação (GLEASON, 1974) representado pela (Fig.5).

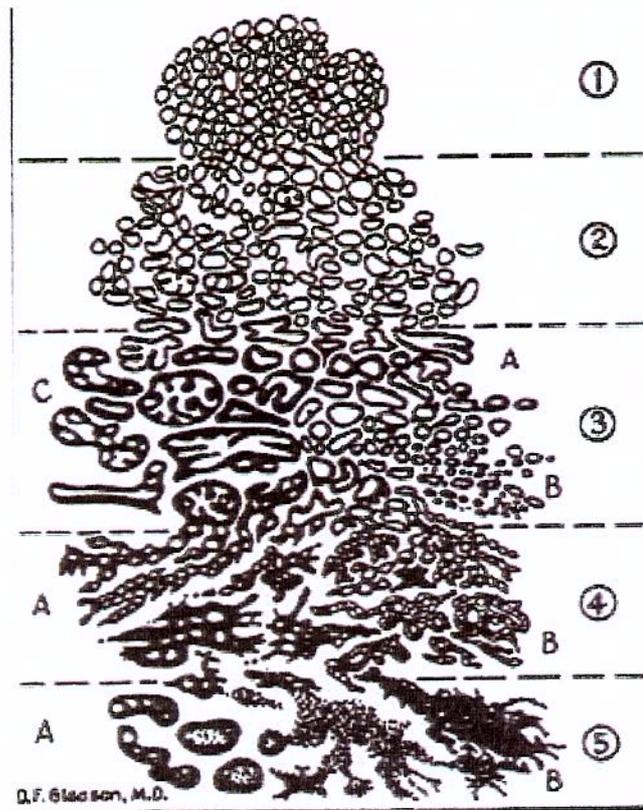
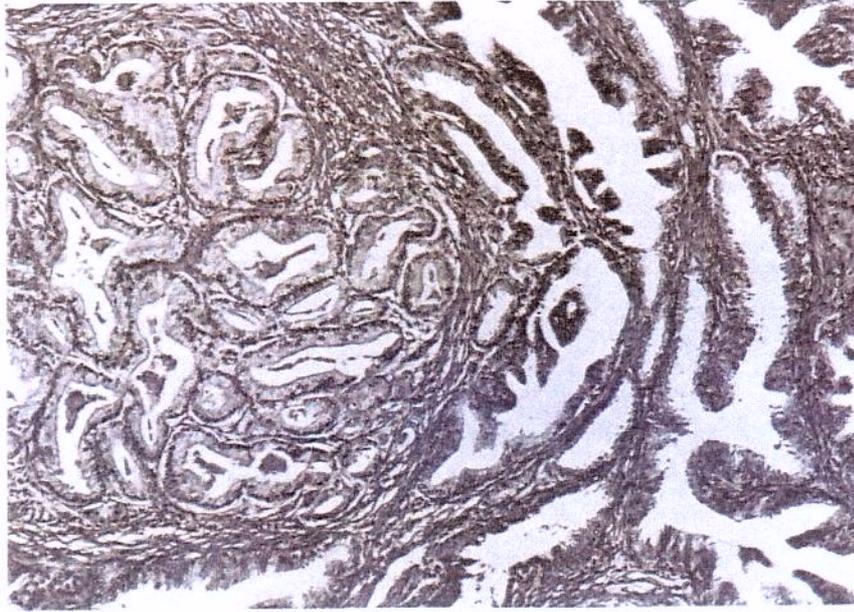


FIGURA 5: ESQUEMA DA GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DOS TUMORES DE PRÓSTATA PELO SISTEMA GLEASON.

De acordo com este sistema as neoplasias são graduadas em 5 graus:

Grau 1 - Não há caráter infiltrativo; a neoplasia é bem delimitada sendo diagnosticada pelo desarranjo arquitetural; as margens são precisas e há pouco espaço entre os ácinos neoplásicos (Fig.6).

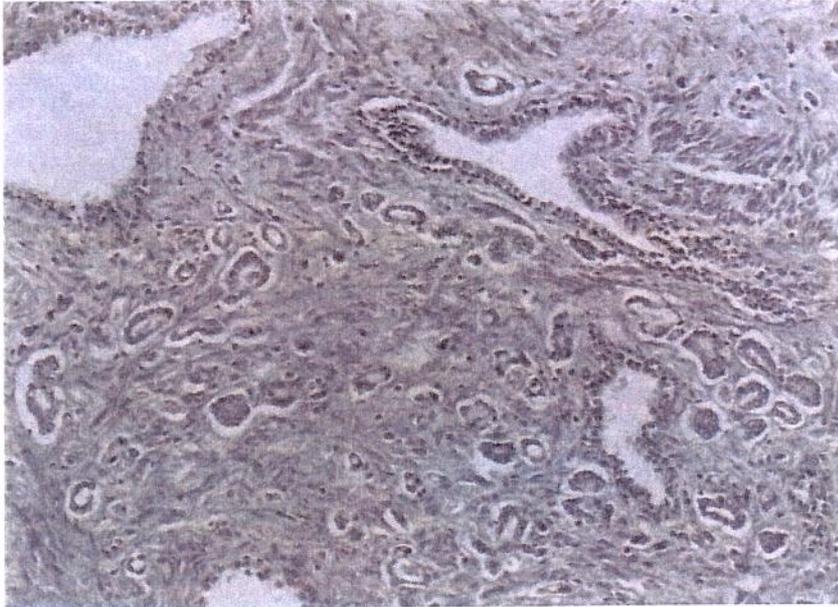
Grau 2 - Também não há caráter infiltrativo sendo o diagnóstico feito pelo desarranjo arquitetural; a neoplasia não é tão bem delimitada como no grau 1 e há maior distância entre os ácinos neoplásicos (Fig.6).



Neoplasia com área bem delimitada e margens precisas, sem caráter infiltrativo e com justaposição dos ácinos prostáticos neoplásicos. (H.E. 83x).

FIGURA 6: FOTOGRAFIA MICROSCÓPICA DO CARCINOMA PROSTÁTICO, COM GRADUAÇÃO 1 / 2 DE GLEASON

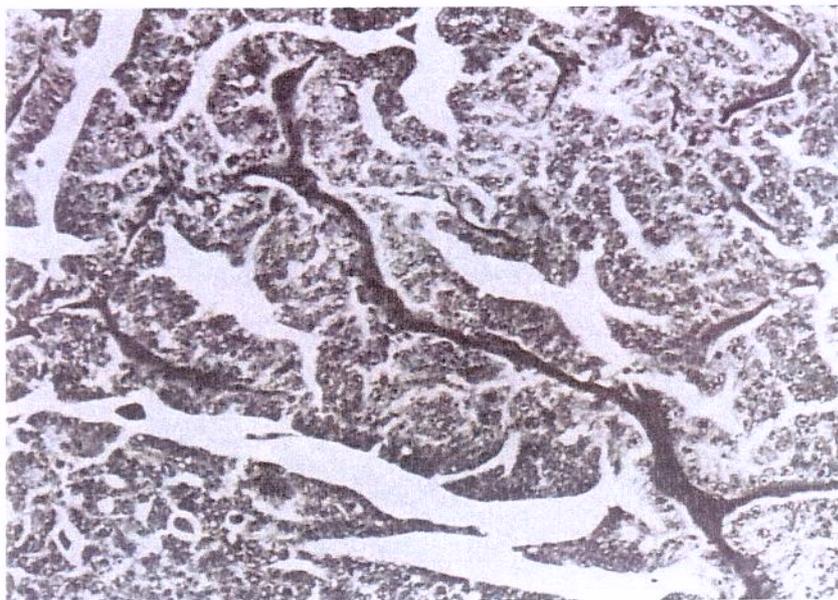
Grau 3 - Há nítido caráter infiltrativo podendo ocorrer arranjo cribriforme; este último quando presente, determina que a neoplasia seja, no mínimo, grau 3 (Fig.7).



Neoplasia com nítido padrão infiltrativo, aspecto microacinar e cribriforme. (H. E. 132 x).

FIGURA 7: FOTOGRAFIA MICROSCÓPICA DO CARCINOMA PROSTÁTICO, COM GRADUAÇÃO 3 DE GLEASON

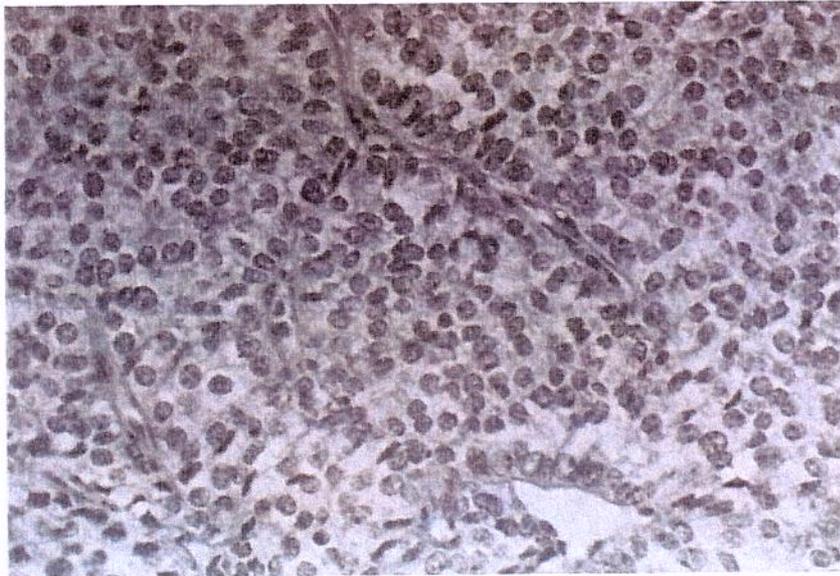
Grau 4 - Além do caráter infiltrativo há proximidade entre os ácinos conferindo à neoplasia caráter medular e/ou tendência de fusão entre os ácinos (Fig.8).



Neoplasia com caráter medular e / ou tendência de fusão entre os ácinos, além de estroma escasso ou ausente. (H. E. 211x).

FIGURA 8: FOTOGRAFIA MICROSCÓPICA DO CARCINOMA PROSTÁTICO, COM GRADUAÇÃO 4 DE GLEASON.

Grau 5 - o arranjo da neoplasia é sólido não raro observando-se células neoplásicas isoladas ou em arranjo trabecular; inclui-se neste grau histológico o aspecto em comedocarcinoma (Fig.9).



Neoplasia com arranjo sólido. (H. E. 330 x).

FIGURA 9: FOTOGRAFIA MICROSCÓPICA DO CARCINOMA PROSTÁTICO, COM GRADUAÇÃO 5 DE GLEASON.

Neoplasias com contagem final de 2-6 foram consideradas como sendo de baixo grau; e, com contagem final de 7-10 como de alto grau (GLEASON, 1992).

Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste do X^2 para diferenças entre proporções ao nível de significância de 0,05.



RESULTADOS

Frequência

A frequência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado nas autópsias foi de 55/150 (36,66%). A Tabela 1 mostra a frequência dos 55 carcinomas de acordo com a idade. A análise estatística mostrou uma frequência significativamente maior com o aumento da idade ($p=0,015$).

TABELA 1: FREQUÊNCIA DE 55 CARCINOMAS HISTOLÓGICOS DA PRÓSTATA INCIDENTALMENTE ENCONTRADOS EM 150 AUTÓPSIAS DE ACORDO COM A IDADE DOS PACIENTES.

| Idade (anos) | Carcinoma | % |
|---------------------|------------------|----------|
| 40-49 | 9/55 | 16,36 |
| 50-59 | 9/55 | 16,36 |
| 60-69 | 17/55 | 30,90 |
| ≥70 | 20/55 | 36,36 |

$p=0,015$

Origem

A Figura 10 mostra a frequência dos 55 carcinomas encontrados de acordo com a zona de origem.

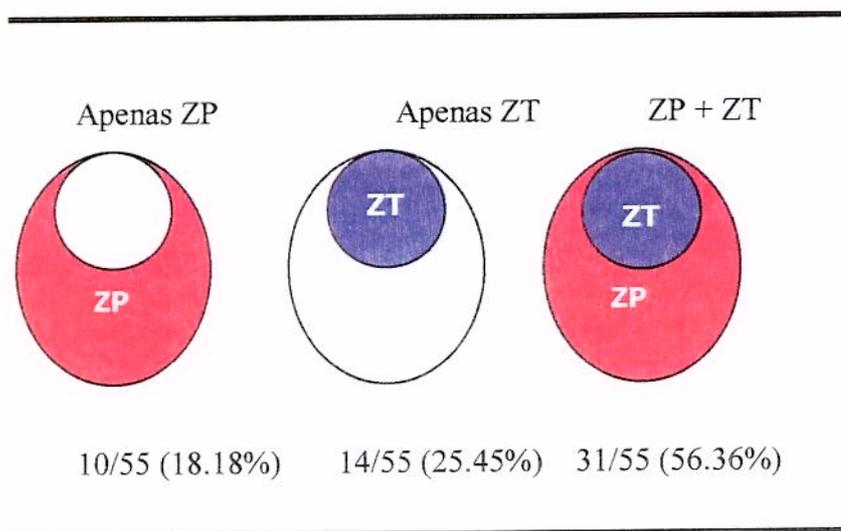


FIGURA 10: FREQUÊNCIA DE 55 CARCINOMAS HISTOLÓGICOS DA PRÓSTATA INCIDENTALMENTE ENCONTRADOS EM 150 AUTÓPSIAS DE ACORDO COM A ZONA DE ORIGEM (ZP: ZONA PERIFÉRICA; ZT: ZONA DE TRANSIÇÃO).

Extensão

De acordo com a extensão, os carcinomas foram classificados em 3 grupos: <25%, 25-50% e >50% dos fragmentos examinados mostrando carcinoma.

A Tabela 2 mostra a extensão dos 55 carcinomas encontrados de acordo com a zona de origem.

TABELA 2: EXTENSÃO DE 55 CARCINOMAS HISTOLÓGICOS DA PRÓSTATA INCIDENTALMENTE ENCONTRADOS EM 150 AUTÓPSIAS DE ACORDO COM A PERCENTAGEM (<25%, 25-50% E >50%) DE CORTES MOSTRANDO NEOPLASIA DE ACORDO COM A ZONA DE ORIGEM (ZP: ZONA PERIFÉRICA; ZT: ZONA DE TRANSIÇÃO).

| Extensão | ZP | ZT | ZP+ZT |
|----------|-------|-------|----------------|
| <25% | 10/10 | 14/14 | 17/31 (54,83%) |
| 25-50% | 0 | 0 | 13/31 (41,93%) |
| >50% | 0 | 0 | 1/31 (3,22%) |

Nos 31 carcinomas observados em ambas as zonas (ZT+ZP), é digno de nota, o fato de que a extensão era semelhante em ambas em 16/31 (51,61%) das próstatas, enquanto que em 15/31 (48,38%) a extensão diferia comparando-se a ZT com a ZP.

De 19 casos em que a extensão na ZT era <25%, em 14/19 (73,68%) a extensão na ZP também era <25%, mas em 3/19 (15,78%) e em 2/19 (10,52%) era 25-50% e >50% na ZP, respectivamente. De 10 casos em que a extensão era 25-50% na zona de transição, em 5/10 (50%) e em 3/10 (30%) era <25% e >50% na zona periférica, respectivamente; e, nos 2 casos em que a extensão na zona de transição era >50%, num deles a extensão na zona periférica era <25% e no outro 25-50%.

Gradação histológica

De acordo com a gradação histológica pelo sistema Gleason, 52/55 (94,54%) dos carcinomas foram de baixo grau (contagem final 2-6) e 3/55 (5,45%) de alto grau (contagem final 7-10). Dos 52 casos de baixo grau, 8/52 (16,38%) mostraram contagem final 2-4 e 44/52 (85,46%) contagem final 5-6. Os 3 casos de alto grau mostraram contagem final 7.

A Tabela 3 mostra a gradação histológica (baixo ou alto grau) dos 55 carcinomas encontrados de acordo com a zona de origem. Todos os carcinomas presentes apenas na ZP ou na ZT, foram de baixo grau.

TABELA 3: GRADUAÇÃO (SISTEMA GLEASON) DE 55 CARCINOMAS HISTOLÓGICOS INCIDENTALMENTE ENCONTRADOS EM 150 AUTÓPSIAS DE ACORDO COM A ZONA DE ORIGEM (ZP: ZONA PERIFÉRICA; ZT: ZONA DE TRANSIÇÃO).

| Zona | baixo-grau (escore: 2-6) | alto-grau (escore: 7-10) |
|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ZP | 10/10 | 0 |
| ZT | 14/14 | 0 |
| ZP+ZT | 28/31 (90,32%) | 3/31 (9,67%) |

A Tabela 4 mostra a contagem final dos 55 carcinomas de acordo com a idade dos pacientes. A análise estatística mostrou um predomínio significativo da contagem final 2-4 em pacientes mais jovens e um predomínio da contagem final 7 em pacientes mais idosos ($p=0,011$).

TABELA 4: GRADUAÇÃO (SISTEMA GLEASON) DE 55 CARCINOMAS DA PRÓSTATA INCIDENTALMENTE ENCONTRADOS EM 150 AUTÓPSIAS DE ACORDO COM A IDADE DOS PACIENTES.

| Gleason score | Idade, anos | | | |
|---------------|-------------|-------|-------|-------|
| | 40-59 | | ≥ 60 | |
| | n | % | n | % |
| 2-4 | 6/18 | 33,33 | 2/37 | 5,40 |
| 5-6 | 12/18 | 66,66 | 32/37 | 86,48 |
| 7 | 0/18 | | 3/37 | 8,10 |

$p=0,011$

É digno de nota que dos 31 casos em que o carcinoma se originou em ambas as zonas (ZP+ZT), em 29 o grau histológico era coincidente. Em um caso de baixo grau na ZT, o grau era alto na ZP e num outro caso em que o grau era alto na ZT, era baixo na ZP.



DISCUSSÃO

Freqüência

A freqüência do carcinoma encontrado incidentalmente em autópsias em nosso meio foi semelhante ao observado nos Estados Unidos, Europa e Ásia (BARON & ANGRIST, 1941; FRANKS, 1954; OOTA, 1961; LUNDBERG, 1970; WYNDER, MABUCHI, et al, 1971; AKASAKI & STERMMERMANN, 1973 e HUTCHINSON, 1976; DHON, 1979). A freqüência foi maior com o aumento da idade resultado este estatisticamente significativo ($p=0,015$). Não observamos diferença na freqüência entre pacientes brancos e não brancos ($p=0,775$) parecendo indicar uma ausência de influência da raça, na gênese deste carcinoma.

Considerando que no Japão a prevalência do carcinoma clínico da próstata é baixo, era de se esperar que a freqüência do carcinoma incidentalmente encontrado em autópsias também fosse baixo. Isto, entretanto, não ocorre. A freqüência deste carcinoma no Japão é semelhante ao de outros países (OOTA, 1961; WYNDER, MABUCHI, et al, 1971; AKASAKI & STERMMERMANN, 1973 e HUTCHINSON, 1976). É provável que na sua gênese (iniciação) haja influência de carcinógenos encontrados universalmente e que teriam o seu efeito potenciado com 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 (ROUS, 1967 e FRANKS, 1973). Esta última eventualidade é apoiada pelas observações em japoneses que emigram para os Estados Unidos e que tem a freqüência do carcinoma clínico aumentada (HUTCHINSON, 1976).

Origem e extensão

Alguns autores admitem a existência de evidências para um comportamento biológico diferente na dependência da origem do carcinoma da próstata (GREENE , WHEELER, et al, 1991a e 1991b; GRIGNON & SARK, 1994; BILLIS, 1998). Greene e cols. em 1991, observaram em prostatectomias radicais que carcinomas originados na zona de transição eram bem diferenciados mesmo quando volumosos; os que se originaram na

zona periférica eram moderada ou pouco diferenciados mesmo quando de pequeno volume. Estes autores observaram, também, que 93% dos tumores da zona periférica estavam associados com neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grau enquanto que nenhum dos tumores originado na zona de transição tinha esta associação.

LEE e cols. em 1991 estudando prostatectomias radicais, observaram que 22% das neoplasias originadas na zona de transição apresentaram extensão extraprostática (estádio pT3) enquanto que 48% dos tumores originados na zona periférica mostraram esta extensão. Além disso, observaram que a média da contagem final no sistema Gleason era $6,2 \pm 1,6$ e $7,4 \pm 0,9$, respectivamente, para os tumores originados na zona de transição e zona periférica.

GRIGNON & SAKR em 1994, observaram que o índice de proliferação para tumores originados nas zonas periférica e de transição era, respectivamente, 5,0 e 1,6% e a média da contagem final no sistema Gleason para os dois grupos foi, respectivamente, 6,7 e 5,6.

Os resultados morfológicos do presente trabalho, apóiam um melhor comportamento somente quando o carcinoma está localizado exclusivamente na zona de transição. Nesta única localização, todas as neoplasias foram de baixo grau e pouco extensas. Quando o carcinoma situava-se em ambas as zonas, podia ser de baixo ou alto grau e pouco ou muito extenso. É digno de nota o fato de que do total de 31 carcinomas presentes em ambas as zonas, somente 14 eram pouco extensos tanto na zona de transição como na zona periférica. Três carcinomas pouco extensos na ZT eram moderadamente extensos na ZP (25-50% dos fragmentos mostrando neoplasia), e 2 carcinomas pouco extensos na ZT eram muito extensos na ZP (>50% dos fragmentos mostrando neoplasia).

Observou-se também que 29 (do total de 31 carcinomas presentes em ambas as zonas) mostravam baixo grau no sistema Gleason na ZT e ZP. Um caso, entretanto, mostrava baixo grau na ZT e alto grau na ZP.

Estes achados permitem um comentário a respeito do estágio pT1a. Ao se encontrar um carcinoma incidental de baixo grau e pouco extenso (menos que 5% dos fragmentos examinados) em ressecção transuretral da próstata ou prostatectomia aberta, cirurgias estas que ressecam a zona de transição, existirá a possibilidade de o carcinoma também estar presente na zona periférica, inclusive mais extenso e de maior grau histológico. Assim sendo, no estágio pT1a, parece-nos que uma biópsia prostática de agulha da zona periférica seria útil na avaliação da conduta terapêutica.

Gradação histológica

No presente trabalho a frequência do carcinoma com contagem final 2-4 foi relativamente alta, tendo sido observado em 8 próstatas das 55 com carcinoma (14,54%). Isto contrasta com a frequência de 1% em biópsias prostáticas de agulha em homens internados no Johns Hopkins para prostatectomia radical (EPSTEIN, 2000a).

Epstein propõe que contagens finais 2-4 não deveriam ser feitas em biópsias prostáticas de agulha por 3 razões principais: esta contagem em geral representa uma subgradação de um carcinoma de maior contagem final, não tem um bom índice de reproducibilidade mesmo entre especialistas em uropatologia e pode ter um impacto adverso na conduta terapêutica do paciente (EPSTEIN, 2000 a).

De acordo com Epstein, o primeiro argumento é baseado no fato de que a grande maioria dos tumores considerados como sendo de contagem final 2-4 em biópsias prostáticas de agulha, quando revisados, mostram contagem final 5-6 ou maior. Em um estudo realizado no Johns Hopkins, somente 4 carcinomas de um total de 87 biópsias prostáticas de agulha revisadas permaneceram com contagem final 2-4 no sistema Gleason (STEINBERG, SAUVAGEOT, et al, 1997).

A segunda razão decorre do baixo índice de reprodutibilidade observado na contagem final 2-4. Num estudo realizado entre especialistas em uropatologia, somente em um de 4 casos considerados representativos desta contagem final houve consenso entre os 10 patologistas participantes (ALLSBROOK, LANE, et al, 1998).

A terceira razão, a mais importante para EPSTEIN, considerando um carcinoma como sendo de contagem final tão baixa, clinicamente pode indicar que o paciente não necessite uma terapêutica definitiva.

Nesta discussão, entretanto, Epstein não nega a existência do adenocarcinoma de contagem final 2-4, enfatizando que mais freqüentemente é observado em RTUP (EPSTEIN, 2000 a)). Ao contrário do material de RTUP, em biópsias prostáticas de agulha da zona periférica há uma outra questão que afeta sobremaneira a avaliação da contagem final 2-4. Para o diagnóstico seguro desta contagem é preciso que a lesão esteja totalmente representada, mostrando margens bem delimitadas e ácinos arredondados ou ovalados sem caráter infiltrativo ou fusão (GLEASON, MELLINGER, et al 1974; GLEASON, 1992). A não ser que a neoplasia tenha menos que 1mm de diâmetro, não é possível saber com certeza se a margem é bem delimitada em toda a extensão do tumor. Assim sendo, mesmo que o adenocarcinoma seja verdadeiramente de baixo grau numa biópsia prostática de agulha, em virtude da amostragem, o diagnóstico de contagem 2-4 será sempre de probabilidade (BILLIS, 2001).

A freqüência maior de carcinoma com contagem final 2-4 em autópsias, comparativamente à freqüência em biópsias prostáticas de agulha pode decorrer de dois fatos. Parte destas neoplasias podem não ser fonte de elevação do PSA e conseqüentemente sem indicação de biópsia desde que a origem seja da zona periférica. Já as neoplasias de baixo grau originárias da zona de transição, podem apresentar índices séricos de PSA maiores, comparativamente ao volume tumoral que aqueles originários da zona periférica (ELGAMAL, VAN POPPEL, et al, 1997; MAI, MOAZIN, et al, 2001). O segundo fato, e talvez o mais importante, pode decorrer das dificuldades microscópicas anteriormente apontadas no estabelecimento desta contagem final em biópsias de agulha.

Não houve diferença no que se refere à cor ($p=0,217$), mas adenocarcinomas Gleason contagem final 2-4 foram significativamente mais freqüentes em pacientes mais jovens e Gleason com contagem final 7 em pacientes mais idosos ($p=0,011$).

Esta distribuição quanto à faixa etária pode ajudar a responder uma questão ainda não resolvida: os carcinomas prostáticos clínicos começam como tumores bem diferenciados (baixo grau) e progressivamente tornam-se menos diferenciados (alto grau), ou estas neoplasias têm graus histológicos fixos, isto é, iniciam-se como de baixo grau ou de alto grau sem que haja uma substancial mudança de graduação? (FOSTER & MOSTOFI, 1992). Os nossos resultados mostrando maior frequência de carcinomas com contagem final 2-4 em pacientes na idade 40-59 anos e de pacientes com contagem final 7 na idade ≥ 70 anos, apóiam a primeira hipótese.

Nomenclatura

MOORE & RICH em 1935, foram os primeiros autores a chamar o carcinoma incidentalmente encontrado em autópsias de carcinoma *oculto*. O termo não é adequado uma vez que se refere habitualmente aos carcinomas que se manifestam pelas metástases e não por sintomas ou sinais decorrentes da presença do mesmo no local de origem (MOSTOFI, SESTERHENN, et al, 2002).

O termo *latente* foi inicialmente empregado por Andrews em 1949 também de forma inadequada. Este e outros termos como *dormente* (ISAACS, 1997) e *indolente* (CLARK, CLARK, et al, 2001) referem-se ao comportamento biológico do tumor. A idéia de um comportamento *latente*, *dormente* ou *indolente* do carcinoma da próstata, isto é, a possibilidade deste carcinoma não evoluir ou evoluir de forma muito mais lenta que o carcinoma clínico, tem bases epidemiológicas (SCARDINO, WEAVER, et al, 1992; WHITMORE, 1994). Comparando-se a frequência do carcinoma da próstata 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 incidentalmente encontrado da ordem de 42% enquanto que o risco de ter um câncer clínico é da ordem de 10% e de morrer deste câncer de 3% (SCARDINO, WEAVER, et al, 1992; WHITMORE, 1994).

É preciso, portanto, se referir ao carcinoma encontrado incidentalmente em autópsias, RTUP ou prostatectomia aberta de uma forma que não tenha implicações quanto ao comportamento biológico. O câncer assim encontrado é de natureza puramente morfológica e a melhor denominação é carcinoma *histológico* (ISAACS, 1997) incidentalmente encontrado em autópsias, RTUP ou em prostatectomias abertas.

Lamentavelmente, ainda não dispomos de marcadores individuais para que possamos diferenciar os carcinomas que permanecerão como *latentes* ou *indolentes* daqueles que progredirão para as *formas clínicas* invadindo os órgãos vizinhos e eventualmente matando o paciente pelas metástases. Os critérios que utilizamos hoje para esta distinção são de probabilidade. Assim por exemplo, em casos de RTUP nos quais um carcinoma *histológico* incidentalmente encontrado for de baixo grau e ocupar menos que 5% dos fragmentos ressecados corresponde ao estágio pT1a e significa que mais provavelmente deva se comportar como *latente*. O presente trabalho, entretanto, mostrou que em alguns destes casos, na ZP, o carcinoma pode ser de alto grau e extenso e, portanto, com maior chance de se comportar como *câncer clínico* ou *agressivo*.



CONCLUSÕES

- 1) A freqüência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias em nosso meio é semelhante ao observado em outros países de vários continentes, sendo significativamente maior em pacientes mais idosos, e não havendo predileção quanto à cor.
- 2) Há evidências morfológicas de um comportamento menos agressivo somente quando o carcinoma se localiza exclusivamente na ZT: todas as neoplasias originadas somente nesta zona eram pouco extensas e de baixo grau. Observou-se que em alguns casos de carcinomas presentes em ambas as zonas (ZT+ZP) a extensão e o grau histológico podem variar conforme a zona analisada. Assim sendo, em casos de pT1a nos quais o carcinoma é de baixo grau e ocupa menos que 5% dos fragmentos examinados, na ZP pode ser de alto grau e extenso. Parece-nos que, neste estágio, uma biópsia da ZP é útil na avaliação da conduta terapêutica.
- 3) É relativamente alta a freqüência de carcinomas com contagem final 2-4 em autópsias comparativamente à freqüência em biópsias de agulha. Provavelmente esta diferença é devido principalmente às dificuldades microscópicas no estabelecimento desta contagem final em biópsias de agulha. A contagem final 2-4 foi significativamente mais freqüente em pacientes mais jovens e a contagem final 7 em pacientes mais idosos parecendo apoiar a hipótese de que os carcinomas clínicos da próstata começam como tumores bem diferenciados e, progressivamente, tornam-se tumores de grau moderado e alto.
- 4) O termo carcinoma histológico, é preferível, para designar às neoplasias incidentalmente encontradas em autópsias, ressecções transuretrais da próstata ou prostatectomias abertas, ao invés de oculto, latente, dormente ou indolente.



***REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

1. Akazaki K, Stemmermann GN: Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii, JNCI 50:1137-1144,1973.
2. Allsbrook W Jr, Lane R, Lane C, Mangold M, Johnson M, Amin M, Bostwick D, Humphrey P, Jones E, Reuter V, Sakr W, Sesterhenn I, Troncoso P, Wheeler, T, Epstein JI: Interobserver reproducibility of Gleason's grading system. Urologic Pathologists. Mod Pathol, 11:75A,1998.
3. Andrews GS: Latent carcinoma of the prostate. J Clin Pathol, 2:197-208,1949.
4. Baron E, Angrist A: Incidence of occult adenocarcinoma of the prostate after fifty years of age. Arch Pathol, 32:787-793,1941.
5. Billis A: Neoplasias malignas primárias do trato geniturinário masculino, J Bras Urol 4:286-292,1978.
6. Billis A: Latent carcinoma and atypical lesions of prostate. An autopsy study. Urology, 28:324-329,1986.
7. Billis A: Uropatologia-Próstata. Guia prático para o diagnóstico anatomopatológico. Goiânia, Editora UFG, p.88, 1997.
8. Billis A: Prostatic atrophy: An autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. Mod Pathol, 11:47-54,1998.
9. Billis A: Comentário editorial (Urological Survey). Braz J Urol, 27:187-188,2001.
10. Bocking A; Kiehn J; et al: Combined histologic grading of prostatic carcinoma. Cancer, 50: 288- 294, 1982.
11. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP: The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate, Cancer 70(suppl.):291-301,1992.
12. Bostwick DG: Neoplasms of the prostate, In Urologic Surgical Pathology, Bostwick DG, Eble JN (eds.). Mosby, St. Louis, p.386, 1997.

13. Brawer MK: The diagnosis of prostatic carcinoma, *Cancer* 71(suppl.):899-905,1993.
14. Catalona WJ, Scott WW: Carcinoma of the prostate, **In** Campbell's Urology, Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA, Walsh PC (eds.), 4th ed., W.B.Saunders Co.,Philadelphia, 1978.
15. Cintra ML, Billis A: Histologic grading of prostatic adenocarcinoma: Intraobserver reproducibility of the Mostofi, Gleason and Böcking grading systems, *Int Urol Nephrol* 23:449-454,1991.
16. Clark O, Clark LGO, Ferreira U, Denardi F, Rodrigues Netto Jr N: Uro-oncologia baseada em evidências, Volume I- Próstata, Sociedade Brasileira de Urologia, Secção São Paulo, p.22, 2001.
17. Dhom G: Frühe neoplastische Veränderungen der Prostata. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 63:218-231,1979.
18. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV: Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens-a different view. *J Urol*, 157:244-250,1997.
19. Epstein JI: Prostate biopsy interpretation, *from* Biopsy interpretation series, Silverberg SG (ed.), Raven Press, New York, 1989.
20. Epstein JI: Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. A diagnosis that should not be done. *Am J Surg Pathol*, 24:477-478,2000 a.
21. Epstein JI: Pathologists should retain their individuality! (letter to the editor). *Am J Surg Pathol*, 24:1443-1444,2000 b.
22. Foster CS, Mostofi FK: Prostate cancer - Quo vadis? *Hum Pathol*, 23:402-406,1992.
23. Franks LM: Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol*, 68:603-616,1954.

24. Franks LM: Etiology, epidemiology, and pathology of prostate cancer. *Cancer*, 32:1092-1095,1973.
25. Gleason DF, Mellinger GT and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging, *J Urol* 111:58-64,1974.
26. Gleason DF: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma, **In** *Urologic pathology: The prostate*, Tannenbaum,M., Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
27. Gleason DF: Histologic grading of prostatic carcinoma, *from* *Pathology of the prostate*, Bostwick DG (ed.), **In** *Contemporary Issues in Surgical Pathology*, vol.15, Roth,L.M. (Ed.), Churchill Livingstone, New York, 1990.
28. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol*, 23:273-279,1992.
29. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Weaver RP, Scardino PT: Relationship between clinical stage and histological zone of origin in early prostate cancer: Morphometric analysis. *Br J Urol*, 68:499-509,1991.
30. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Dunn JK, Scardino PT: A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *J Urol*, 146:1069-1076,1991.
31. Grignon DJ, Sakr WA: Zonal origin of prostatic adenocarcinoma: are there biologic differences between transition zone and peripheral zone adenocarcinomas of the prostate gland? *J Cell Biochem (suppl.)*, 19:267-269,1994
32. Ho R: Welcoming remarks to the workshop on prostatic cancer and hyperplasia, *Cancer* 70(suppl.):207,1991.
33. Hutchison GB: Epidemiology of prostatic cancer, *Semin Oncol* 3:151-159,1976.

34. Isaacs JT: Molecular markers for prostate cancer metastasis. Developing diagnostic methods for predicting the aggressiveness of prostate cancer. *Am J Pathol*, 150:1511-1521,1997.
35. Kahler JE: Carcinoma of the prostate gland: A pathologic study. *J Urol*, 41:557-574,1939.
36. Koss LG, Suhrland MJ: Atypical hyperplasia and other abnormalities of prostatic epithelium, *Hum Pathol* 24:817-818,1993.
37. Lee F, Siders DB, Torp-Pedersen ST, Kirscht JL, McHugh TA, Mitchell AE: Prostate cancer: Transrectal ultrasound and pathology comparison. A preliminary study of outer gland (peripheral and central zones) and inner gland (transition zone) cancer. *Cancer*, 67:1132-1142,1991.
38. Lopes de Faria J, Milani VP, Albino Filho J, Moreira Filho DJC: Geographic pathology and epidemiology of cancer in Brazil (South America), **In** *Cancer Campaign*, vol.6, *Cancer Epidemiology*, Grundmann E (ed.), Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982.
39. Lundberg S, Berge T: Prostatic carcinoma. An autopsy study. *Scand J Urol Nephrol*, 4:93-97,1970.
40. Mai KT, Moazin M, Morash C, Collins JP: Transitional zone and anterior peripheral zone of the prostate. A correlation of small-volume cancer in the biopsy cores and high PSA with positive anterior margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Int*, 66:191-196,2001.
41. McNeal JE: The prostate and prostatic urethra: a morphological synthesis, *J Urol* 107:1008-1016,1972.
42. Moore RA: The morphology of small prostatic carcinoma. *J Urol*, 33:224-234,1935.
43. Moore RA: The evolution and involution of the prostate gland. *Am J Pathol*, 12:599-624,1936.

44. Mostofi FK, Price EB Jr: Tumors of the male genital system, Atlas of tumor pathology, second Series, Fascicle 8. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, pp.202-217, 1973.
45. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ (eds.): Histological Typing of Prostate Tumours, International Histological Classification of Tumours, Second Edition, World Health Organization. Berlin, Springer-Verlag, 2002.
46. Oota K: Latent carcinoma of the prostate among the Japanese. Acta Un Int Cancr, 17:952-957,1961.
47. Palma PCR: O valor preditivo do sistema Gleason de graduação histológica na detecção de metástases ganglionares no adenocarcinoma da próstata, Tese de Mestrado, FCM-UNICAMP, Campinas, 1987.
48. Rich AR: On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate. J Urol, 33:215-223,1935.
49. Rous P: The challenge to man of the neoplastic cell, Science 157:24-28,1967.
50. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA: Early detection of prostate cancer. Hum Pathol, 23:211-222,1992.
51. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI: Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Surg Pathol, 21:566-576,1997.
52. Strahan RW: Carcinoma of the prostate: incidence, origin, pathology. J Urol, 89:875-880,1963.
53. Torloni H, Brumini R: Registro nacional de tumores, Ministério da Saúde, Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas, Rio de Janeiro,1978.
54. Whitmore WF: Localized prostatic cancer: management and detection issues. Lancet, 343:1263-1267,1994.
55. Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore WF Jr: Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer, 28:344-360,1971.