

VERA REGINA NIERO BATTAGLIA CRISP

NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL PROSTÁTICA (NIP).

**ESTUDO EM RESSECÇÕES TRANSURETRAIS,
PROSTATECTOMIAS ABERTAS, BIÓPSIAS
TRANSURETRAIS E PROSTATECTOMIAS RADICAIS.**

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 Anatomia Patológica da aluna **Vera Regina Niero Battaglia Crisp**.

Campinas, 05 de dezembro de 2001.

Prof. Dr. Athayde Bilis
Orientador

CAMPINAS

2001

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL



VERA REGINA NIERO BATTAGLIA CRISP

NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL PROSTÁTICA (NIP).

**ESTUDO EM RESSECÇÕES TRANSURETRAIS,
PROSTATECTOMIAS ABERTAS, BIÓPSIAS
TRANSURETRAIS E PROSTATECTOMIAS RADICAIS.**

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

Orientador: Dr. Athanase Billis

CAMPINAS

2001

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	T/UNICAMP C868n
V	EX
TOMBO	48555
PROC.	16-83710-2
C	A
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	
Nº CPD	

CMO0166684-1

BIB ID 237916

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

C868n Crisp, Vera Regina Niero Battaglia
Neoplasia intra-epitelial prostática (NIP). Estudo em ressecções
transuretrais, prostatectomias abertas, biópsias transretais e
prostatectomias radicais / Vera Regina Niero Battaglia Crisp.
Campinas, SP : [s.n.], 2001.

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

1. Diagnóstico 2. Próstata. 3. Carcinoma. I. Athanase Billis. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Athanase Billis

Membros:

- 1. Profa. Dra. Celina de Paula Azevedo Sollero**
- 2. Profa. Dra. Maria Letícia Cintra**
- 3. Prof. Dr. Athanase Billis**

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

Data: 05.12.2001

200217752

Adilson

e

Alice,

Com grande carinho

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos são em primeiro lugar ao prof. Dr. Athanase Billis, meu orientador, que me incentivou a realizar este trabalho, cujo tema vem se destacando cada vez mais, tendo em vista sua importância na patologia prostática.

Gostaria de expressar minha gratidão às secretárias do Departamento de Anatomia Patológica da FCM-Unicamp, as quais solucionaram dúvidas e problemas na área de informática.

Agradeço à contribuição da equipe de bibliotecárias da FCM-Unicamp, cuja habilidade na pesquisa da literatura, com a ajuda de computadores, facilitaram a realização deste trabalho.

Agradeço aos colegas patologistas e funcionários do Departamento de Anatomia Patológica da FCM da Universidade São Francisco (FCM-USF), Bragança Paulista que, sempre com uma palavra amiga estimularam esta jornada.

Também sou grata pela compreensão e apoio de meu esposo Adilson e filha Alice.

“E o laboratório, o templo sagrado da sciencia, será o ponto eterno, de onde, surgirão, a voz e a inteligência dos pesquisadores, aquellos methodos e descobertas de que a sociedade e a natureza necessitam para a satisfação dos seus problemas”.

Prof. Dr. Amadeu Fialho.

	PÁG.
RESUMO	<i>xxiii</i>
1. INTRODUÇÃO	25
2. OBJETIVOS DO TRABALHO	39
3. MATERIAL E MÉTODOS	43
4. RESULTADOS	47
5. DISCUSSÃO	57
5.1. Geral.....	59
5.2. Em biópsias transretais.....	60
5.3. Em ressecções transuretrais.....	64
5.4. Em prostatectomias abertas.....	65
5.5. Em prostatectomias radicais.....	65
5.6. Em autópsias.....	66
5.7. Aspectos importantes da NIP em biópsia transretal; NIP e ultra-sonografia transretal; e, NIP e sua relação com PSA sérico.....	68
5.8. Epidemiologia.....	69
5.9. Neoplasia intra-epitelial prostática (NIP): significado, recomendações práticas e condução do paciente.....	72
6. CONCLUSÕES	77
7. SUMMARY	81
8. REFERÊNCIAS	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BTR	Biópsia transretal
CB	Needle core biopsy
Céls.	Células
Fig.	Figura
NIP	Neoplasia intra-epitelial prostática
OP	Open prostatectomy
Pab	Prostatectomia aberta
PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia
Prad	Prostatectomia radical
PSA	Prostate-specific antigen
RP	Radical prostatectomy
RTU	Ressecção transuretral
SOE	Sem outras especificações quanto ao grupo racial ou idade do paciente
TAB.	Tabela
TRB	Transrectal biopsy
TURP	Prostate transurethral resections
TV	Transvesical prostatic enucleation

	PÁG.
TAB 1: Número de procedimentos cirúrgicos de acordo com o ano da realização (BTR: biópsia transretal; RTU: ressecção transuretral; Pab: prostatectomia aberta; Prad: prostatectomia radical).....	51
TAB 2: Frequência da NIP isolada (não associada com carcinoma e de acordo com o procedimento).....	51
TAB 3: Frequência de NIP (isolada ou associada com carcinoma de acordo com todos os procedimentos).....	52
TAB 4: Frequência de NIP associada com adenocarcinoma (clínico ou histológico).....	52
TAB 5: Frequência de adenocarcinoma sem NIP (clínico ou histológico em todos os procedimentos).....	52
TAB 6: Distribuição de acordo com os diferentes diagnósticos apresentados em 1362 pacientes.....	53
TAB 7: Distribuição por faixas etárias de 103 pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma)	53
TAB 8: Distribuição de acordo com a cor de 103 pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma)	53
TAB 9: Distribuição por faixas etárias de 343 pacientes somente com adenocarcinoma (clínico ou histológico)	54

TAB 10: Distribuição de acordo com a cor de 343 pacientes somente com adenocarcinoma (clínico ou histológico).....	54
TAB 11: Distribuição dos pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma) em brancos e não brancos, de acordo com a faixa etária....	55
TAB 12: Distribuição dos pacientes apenas com adenocarcinoma, em brancos, não brancos e amarelos de acordo com a faixa etária.....	55

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
FIGURA 1: NIP DO TIPO PLANO.....	34
FIGURA 2: NIP DO TIPO ONDULADO.....	35
FIGURA 3: NIP DO TIPO MICROPAPILAR.....	36
FIGURA 4: NIP DO TIPO CRIBRIFORME.....	37



RESUMO

O presente trabalho é um estudo retrospectivo baseado em 1534 biópsias ou peças cirúrgicas provenientes de 1362 pacientes que se consultaram no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp, entre 1985 a 1996.

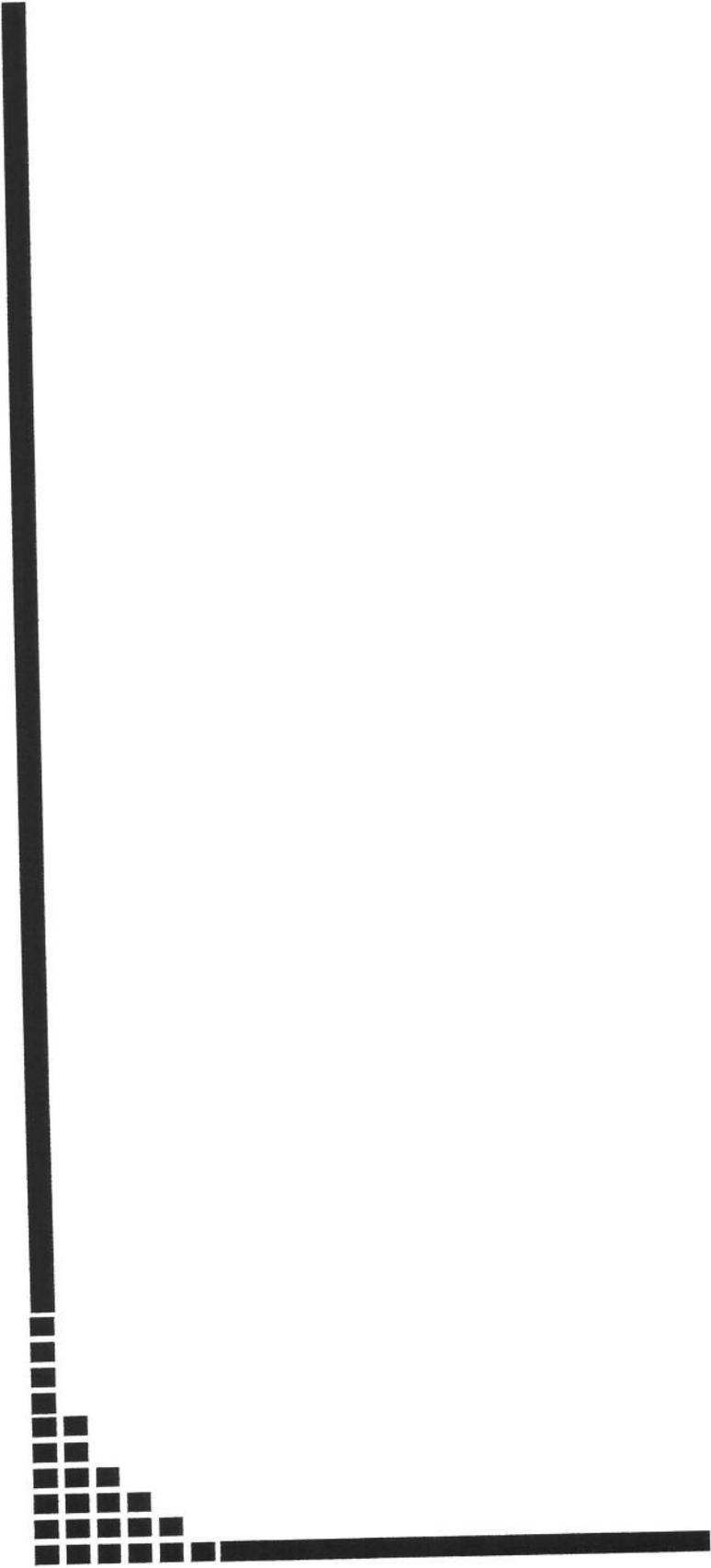
O material era processado no Departamento de Anatomia Patológica pelo método tradicional, emblocado em parafina e, as laminas coradas pela hematoxilina-eosina (HE).

Estabeleceu-se a freqüência de NIP em ressecções transuretrais da próstata, prostatectomias abertas, biópsias de agulha e prostatectomias radicais bem como a distribuição por faixa etária e cor dos pacientes. Os pacientes foram considerados amarelos, brancos e não brancos. Estes últimos englobavam pardos e negros. Fez-se um estudo comparativo com carcinoma clínico ou histologicamente detectável tentando-se contribuir para o significado biológico da NIP e da conduta frente a este diagnóstico.

NIP isolada foi encontrada em 40/769 (5,20%) dos espécimes de biópsia por agulha e em 9/769 (1,17%) das biópsias por agulha com carcinoma associado. Em espécimes de RTU a freqüência de NIP associada a adenocarcinoma foi de 5/630 (0,79%), e isoladamente foi de 29/630 (4,60%). Em prostatectomia aberta foi de 12/100 (12%) e associada a adenocarcinoma de 1/100 (1%). Em prostatectomias radicais obtivemos associação de NIP e adenocarcinoma em 11 delas, ou seja, 31,42%, sendo que 23/35(62,87%) prostatectomias radicais restantes apresentavam exclusivamente adenocarcinoma e 1/35(2,85%) apenas NIP isolada, sem qualquer outra associação.

Para adenocarcinoma a década predominante foi dos 70-79 anos (37,60%) em brancos (75,80%). Para NIP houve um predomínio dos 60-69 anos (45,63%) em brancos (79,61%). Vimos ainda que a NIP aumentou sua incidência com a idade do paciente, como também observado por outros autores; e a mesma, precedeu ainda o carcinoma aproximadamente em uma década.

Os resultados do trabalho apóiam ser a NIP lesão que precede o adenocarcinoma apoiando a conduta de acompanhar clinicamente os pacientes com NIP e, nos casos em que este diagnóstico foi obtido por BTR o paciente deverá submeter-se à biópsia repetida e sistemática, pois sua identificação fala a favor da existência de carcinoma concomitante.



1. INTRODUÇÃO

Emprega-se a denominação *neoplasia intra-epitelial 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 (9,10,17,21,39,41,65,123).

Estas lesões podem ser vistas em material de RTU, prostatectomia aberta ou radiacal e, mais recentemente, também em biópsias de agulha.

Já em 1926, Neller & Neubürger (90) 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 (12)".

Ainda em 1926, Oertel (95) descreve *hiperplasia glandular atípica na próstata e 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 considerados normais para a idade.

A partir destes primeiros autores, há relatos esporádicos sobre lesões atípicas da próstata.(8,26,42,55,73,76,83,84,85,108,123). Na década de 1970, autores alemães reavivaram e aprofundaram o estudo destas lesões, demonstrando que a presença das mesmas está associada com uma maior freqüência concomitante de adenocarcinoma, sugerindo terem potencial de lesões pré-neoplásicas (4,36,57,58,65,66,67,68).

Somente a partir da década de 1980, o assunto começou a suscitar grande interesse nos Estados Unidos, coincidindo com um aumento de 46% na incidência do carcinoma da próstata naquele país entre 1980 e 1990 (16,17,24,37,59,63,86,87).

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 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 (10,16,24,87,88).*

Em 1986, Mac Neal e Bostwick publicaram um artigo a respeito de uma lesão pré-maligna da próstata, denominada de *displasia intraductal* (103).

O grau 1 (leve) foi caracterizado pela presença de estratificação e aglomeração das células epiteliais ductais, tendo núcleos aumentados de volume e tamanhos variados.

O grau 2 (moderada) era semelhante ao grau 1, acrescido de hiper Cromatismo nuclear e, ocasionalmente nucléolo pequeno e proeminente.

O grau 3 (severa) caracterizava-se por numerosos nucléolos grandes e proeminentes.

Em 1989, durante um workshop internacional proporcionado pela American Cancer Society em Bethesda, Maryland, EUA, foi sugerido para fins de unificação de nomenclatura, que a melhor denominação para estas lesões seria *neoplasia intra-epitelial prostática* (NIP ou PIN do Inglês *prostatic intraepithelial neoplasia* (37,88).

Bostwick, descreveu 3 graus de NIP: NIP1, NIP2 e NIP3. Na NIP 1, as atipias seriam menos acentuadas e presentes somente em algumas células do epitélio de revestimento. Na NIP 2, as atipias seriam mais acentuadas e em maior número de células; e na NIP 3, muito acentuadas e em todas as células (17,21).

Por causa das dificuldades no diagnóstico diferencial entre NIP 1 e epitélio normal ou simplesmente hiperplásico, no workshop de 1989 foi ainda proposto que a NIP fosse denominada simplesmente de baixo ou de alto grau. A NIP de baixo grau corresponderia ao grau 1 e a NIP de alto grau corresponderia aos graus 2 e 3 (12).

Como na NIP de baixo grau há problemas no diagnóstico diferencial com epitélio normal ou hiperplásico, não havendo especificação, a NIP refere-se apenas aos casos de alto grau (12).

Na NIP de baixo grau, o epitélio de revestimento dos ductos e ácinos é aglomerado ou amontoado, irregularmente espessado, os núcleos são hipercromáticos e de tamanhos variados, alongados e os nucléolos pequenos, sendo raramente proeminentes. A camada de células basais e a membrana basal são intactas (15).

A NIP de alto grau assemelha-se à NIP de baixo grau, porém, as células estão mais aglomeradas e estratificadas. Existe menor variação no tamanho nuclear, pois a maioria dos núcleos já possui volume aumentado. Há ainda presença de nucléolo proeminente e frequentemente múltiplo. Esta última característica é típica da NIP de alto grau e de grande utilidade diagnóstica. Quanto à camada de células basais, esta pode mostrar alguma rotura e a membrana basal é intacta (15).

São descritos para a NIP, quatro tipos arquiteturais: o plano, o ondulado, o micropapilar e o cribriforme ou pseudocribriforme, (Figs. 1,2,3,e 4). Bostwick e col. (16), estudando cortes seriados de 60 prostatectomias radicais, observaram que a frequência destes foi respectivamente de 28, 87, 85 e 32%.

No tipo *plano*, o epitélio é constituído por uma, duas ou mais camadas de células atípicas, porém, a superfície voltada para o lume glandular é reta; no tipo *ondulado*, a diferença em relação ao padrão anterior está no fato de observarmos ondulações na superfície voltada para o lume glandular; no *micropapilar*, há pequenas projeções papilíferas para o lume glandular, com presença ou não de estroma fibrovascular; no *cribriforme* o epitélio de revestimento mostra projeções à maneira de glândulas que ocupam toda a luz glandular. Quando estas projeções glandulares não ocupam toda a extensão do

lume, o aspecto é de arcos epiteliais (ou romanos) e o padrão é denominado pseudocribriforme.

A NIP dissemina-se através de ductos prostáticos em três diferentes arranjos semelhantes ao adenocarcinoma da próstata. No primeiro arranjo as células neoplásicas substituem o epitélio secretor luminal, com preservação da camada de células basais e da membrana basal. Focos de NIP de alto grau são normalmente indistinguíveis da disseminação ductal de um adenocarcinoma por microscopia óptica. No segundo arranjo há invasão direta através da parede ductal ou acinar. No terceiro arranjo as células neoplásicas crescem entre a camada de células basais e a camada de células colunares secretoras (disseminação pagetóide). (15)

Na zona periférica da próstata ocorre 70% dos carcinomas prostáticos e é ainda a localização mais comum para a NIP. O câncer e a NIP são freqüentemente multifocais na zona periférica. A zona de transição e a área peri-uretral, são regiões nas quais a hiperplasia nodular ocorre e ainda alberga 25% dos casos de carcinoma e 8% de NIP (15). Em contraste, a hiperplasia adenomatosa atípica é encontrada aproximadamente em 24% das ressecções transuretrais (RTU) (15).

O diagnóstico diferencial da NIP inclui *atrofia lobular, hiperplasia pós-atrofia, hiperplasia de células basais atípicas, hiperplasia cribriforme e alterações mataplásicas associadas à radiação, infarto e prostatite*. Muitas destas lesões mostram atipia citológica e arquitetural, incluindo nucléolo aumentado. *Pequenas amostras cauterizadas ou distorcidas*, obtidas de pacientes com histórias incompletas devem ser interpretadas com cautela. O *adenocarcinoma cribriforme, o carcinoma ductal e o urotelial* comprometendo os ductos prostáticos podem ser ainda confundidos com NIP(15)

Os critérios mais importantes que devem ser levados em conta no diagnóstico diferencial entre NIP e adenocarcinoma prostático são: *arranjo arquitetural, anaplasia celular e céls basais*. Na NIP não há desarranjo arquitetural. Os ductos e ácinos mantêm a disposição normal. Empregando-se técnicas de imunistoquímica observa-se que as céls. da NIP mostram o mesmo fenótipo das céls. secretoras normais: são positivas para PSA (12)

Quanto à anaplasia celular, tem-se que as atipias celulares tendem a ser mais acentuadas no adenocarcinoma, notadamente no que se refere ao volume nucleolar. Em relação a este último, entretanto, ocorre uma sobreposição entre NIP e adenocarcinoma. (12). Há muitos casos de NIP com proeminência nucleolar semelhante ao adenocarcinoma. Da mesma forma há adenocarcinomas bem diferenciados sem atipias nucleares ou nucleolares (12)

A presença de células basais na NIP é o critério mais seguro no diagnóstico diferencial com adenocarcinoma. Uma das características mais importantes das glândulas neoplásicas é a perda da camada de células basais (12). Não é difícil observar a presença das células basais na NIP. Em alguns casos apresentam-se em grande número e enfileiradas. Em raros casos de hiperplasia nodular da próstata (HNP), observam-se nódulos hiperplásicos estrômato-glandulares em que todos os ácinos mostram NIP de padrão arquitetural cribriforme. Em casos difíceis pode-se empregar técnica imuno-histoquímica, para demonstração das células basais, através de anticorpos monoclonais. Não devemos nos esquecer de que em alguns ácinos normais, ácinos hiperplásicos ou com NIP, podem faltar células basais. Nestes casos, vale o critério de ausência de desarranjo arquitetural e/ou infiltração (12).

Significado biológico da NIP

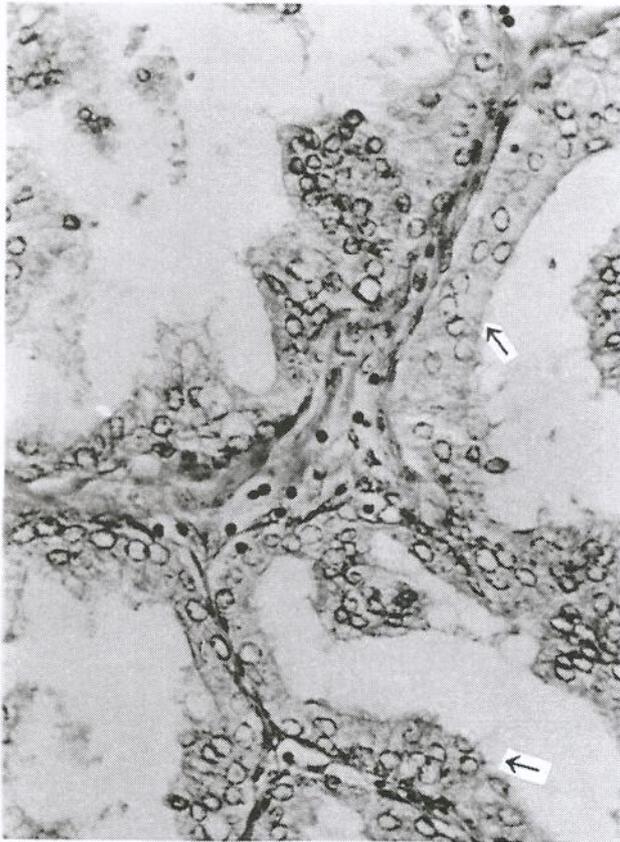
Há evidências de que a NIP possa ser uma lesão precursora do adenocarcinoma invasivo e estas se baseiam em várias observações:

- A NIP é mais freqüente em homens com carcinoma incidental ou clínico, do que sem esta neoplasia. Os trabalhos se baseiam em necrópsias e em prostatectomias radicais (9,12,17,65).
- A Avaliação histológica tem mostrado que as células epiteliais luminiais, de ambas as lesões apresentam hipercromasia, aumento nuclear e nucléolo proeminente (62,77,79,86,89,101,103,115). Os estudos revelam ainda que a NIP de alto grau é mais freqüente e extensa em próstatas que apresentam

adenocarcinoma que naquela sem esta neoplasia. Nestes casos a NIP costuma ser encontrada nas adjacências do foco de adenocarcinoma.

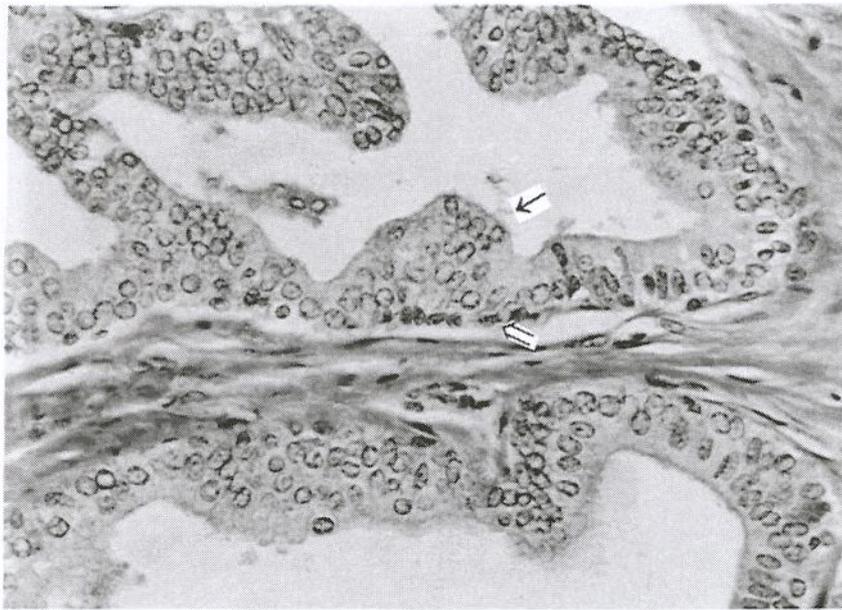
- Em algumas áreas é possível documentar a transição entre a NIP e o carcinoma invasivo (12,16,17,81). Nestas áreas há interrupção da membrana basal e desaparecimento das céls. basais.
- A NIP é multicêntrica em 72% das prostatectomias radicais com câncer, incluindo 63% daquelas que envolvem a zona não transicional e 7% daquelas envolvendo a zona de transição. Cerca de 2% dos casos tem concomitantemente um único foco em todas as zonas. (15)
- A zona periférica da próstata é a área na qual a maioria dos carcinomas prostáticos ocorre (70%). É também a localização mais comum para a NIP. (15).
- Evidências histológica, histoquímica, imuno-histoquímica e genética confirmam a forte associação entre NIP de alto grau e carcinoma invasivo da próstata. (45).
- A NIP de alto grau expressa vários marcadores histoquímicos e imuno-histoquímicos, semelhantes àqueles do carcinoma ou pelo menos intermediários entre os existentes nas glândulas benignas e nos carcinomas. (45)
- A expressão da mucina ácida, *Ulex europeus*, certas citoqueratinas e marcadores de proliferação como Agnors está aumentada na NIP de alto grau e no carcinoma, em comparação às glândulas benignas, onde a expressão, por exemplo, de antígenos do grupo sanguíneo, vimentina e lecitinas é diminuída. (45,77,79,86,89,101,115,116).

- Estudos avaliando a ploidia, mostram que os padrões de ploidia na NIP de alto grau são intermediários entre aqueles presentes nas glândulas benignas e com câncer prostático. Além disso, os focos de aneuploidia em NIP de alto grau estão quase sempre associados a carcinomas aneuplóides. (5,30,102,116,125).
- Alguns trabalhos mostram que a média de idade dos pacientes com NIP é menor comparativamente ao carcinoma, sugerindo que a NIP o precede (12).
- Estudo em material de necrópsia 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 da frequência do carcinoma (12).



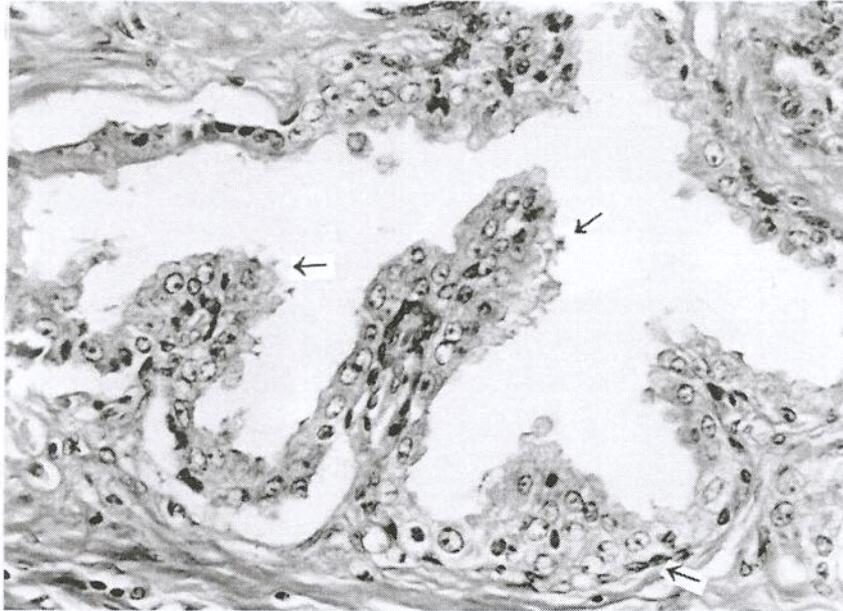
NIP DO TIPO PLANO (FIG. 1)

- Céls. epiteliais atípicas;
- Superfície voltada para o lume glandular é reta;
- Céls. basais presentes



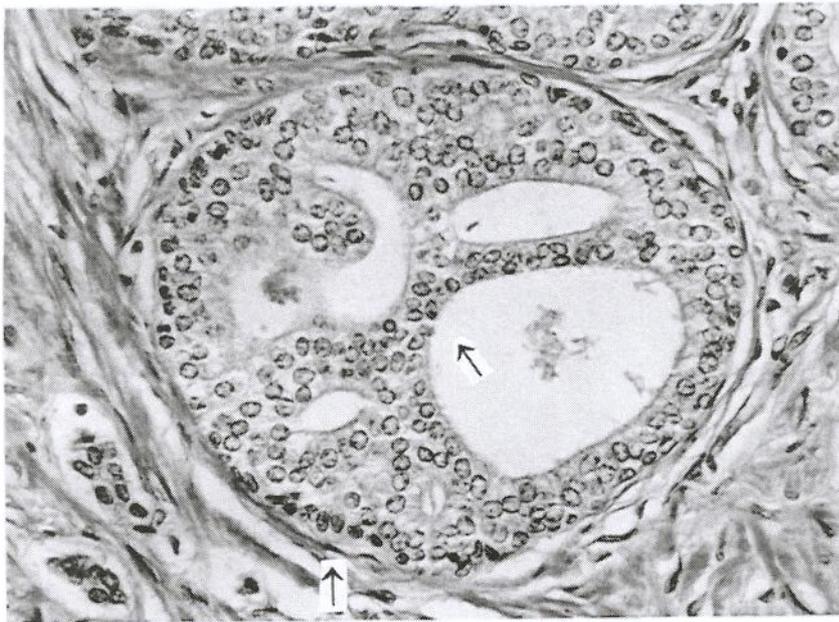
NIP DO TIPO ONDULADO (FIG. 2)

- Céls. epiteliais atípicas;
- Ondulações na superfície voltada para o lume glandular;
- Presença de céls basais.



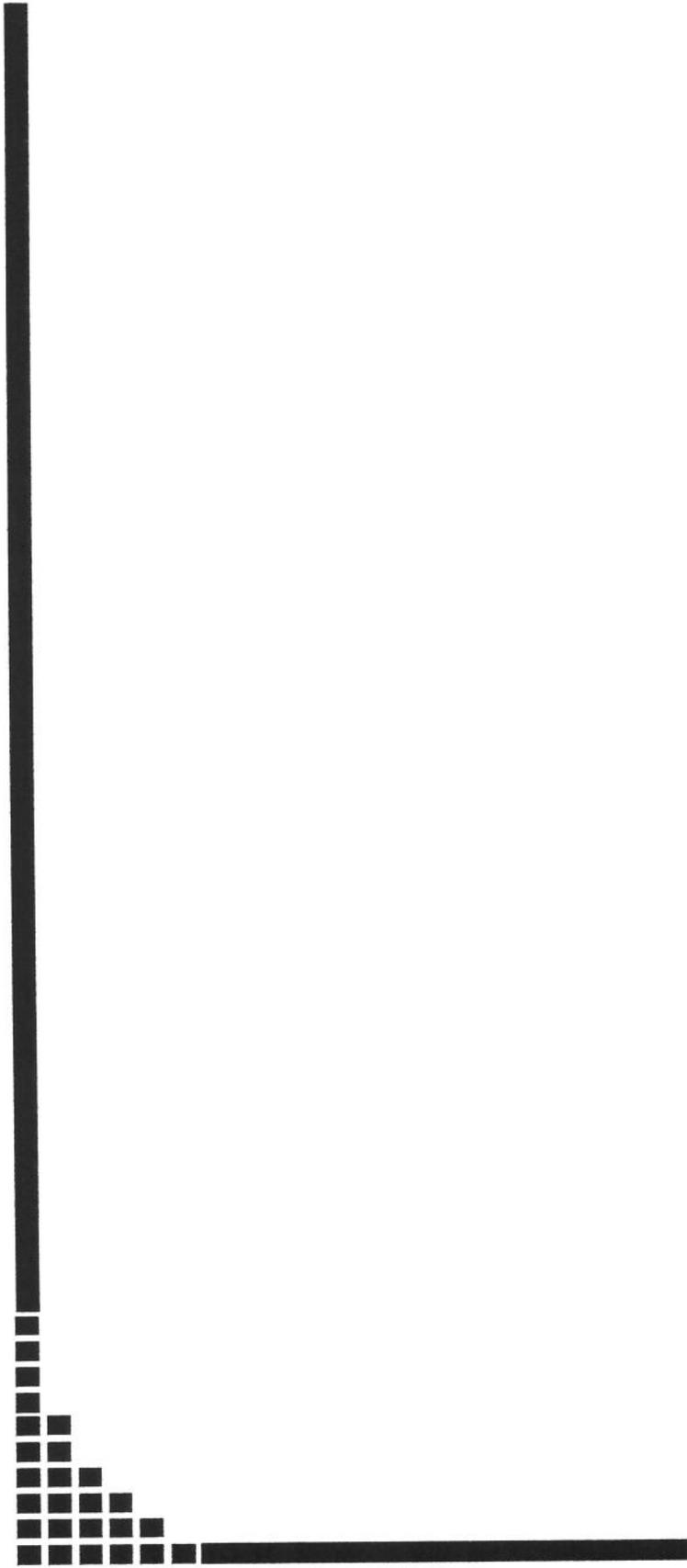
NIP DO TIPO TIPO MICROPAPILAR (FIG. 3)

- O epitélio é atípico;
- forma projeções papilíferas;
- Cés. basais presentes



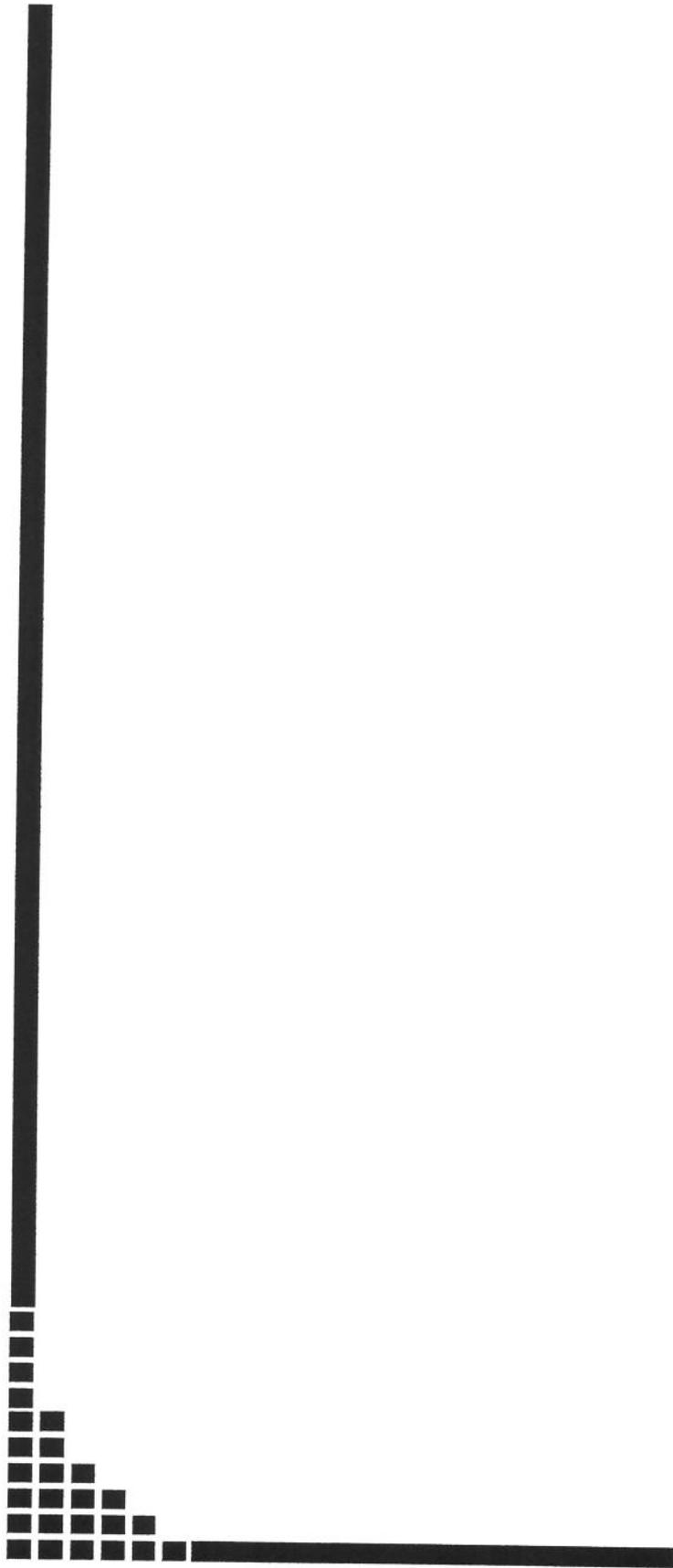
NIP DO TIPO CRIBRIFORME (FIG. 4)

- O epitélio é atípico ;
- forma projeções à maneira de glândulas;
- Céls. basais presentes.



2. OBJETIVOS DO TRABALHO

- 1) Estabelecer a frequência de NIP em ressecções transuretrais da próstata, prostatectomias abertas, biópsias de agulha e prostatectomias radicais;
- 2) Estudar a distribuição por faixa etária e cor dos pacientes com NIP e comparar com pacientes com carcinoma clínico ou histologicamente detectável, em material cirúrgico;
- 3) Com os dados obtidos, contribuir para o significado biológico da NIP e da conduta frente a este diagnóstico.



3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo retrospectivo baseado em 1534 biópsias ou peças cirúrgicas provenientes de 1362 pacientes que se consultaram no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp, entre o período de 1985 a 1996.

O material era processado no Departamento de Anatomia Patológica pelo método tradicional, embocado em parafina e, as lâminas coradas pela hematoxilina-eosina (HE).

Foi estudado um total de 630 ressecções transuretrais da próstata, 100 prostatectomias abertas, 35 prostatectomias radicais e 769 biópsias transretais. Foram anotados os dados de idade e cor. Os pacientes foram considerados amarelos, brancos e não brancos. Estes últimos englobavam pardos e negros.

No estudo microscópico avaliamos a presença de:

- 1) NIP de alto grau. Esta última foi avaliada de acordo com os critérios estabelecidos por Bostwick (12,17) que englobam arranjo arquitetural, características citológicas como por exemplo núcleo, nucléolo, cromatina, integridade da membrana basal e da camada de células basais.
- 2) Adenocarcinoma. Os critérios foram baseados no desarranjo arquitetural e caráter infiltrativo (7,12,75,84,99).

Graduação histológica do adenocarcinoma: esta foi baseada no sistema Gleason (7,46,48,49,99,121) em grau 1, grau 2, grau 3, grau 4 e grau 5.

A contagem final foi considerada como sendo de alto ou baixo grau. Contagens finais de 2-6 correspondiam a baixo grau e contagens finais de 7-10 a alto grau (47)

O adenocarcinoma foi considerado como sendo clínico quando havia evidências ao toque retal e/ou ultra-som. Foi considerado como histológico quando detectado apenas no exame anatomico-patológico de ressecções transuretrais, prostatectomias abertas ou biópsia de agulha (estadio T1c). Este estágio é definido como sendo aquele em que o adenocarcinoma é detectado na biópsia em casos com elevação de PSA porém com toque retal e ultra- som normais (40,94,122).



4. RESULTADOS

O número total de biópsias obtidas entre 1985 a 1996 foi de 1534, sendo que 769/1534 (50,13%) corresponderam, à BTR, 630/1534 (41,06%) à RTU, 100/1534 (6,51%) à prostatectomia aberta (Pab) e 35/1534 (2,28%) à prostatectomia radical (Prad). A tabela 1 (pag.51) mostra o número total dos procedimentos cirúrgicos de acordo com o ano de estudo.

O diagnóstico de NIP isoladamente foi observado em um total de 82/1534 (5,34%) biópsias, sendo que 40/769 (5,20%) corresponderam à BTR, 29/630 (4,60%) corresponderam à RTU, 12/100 (12,00%) à Pab e 1/35 (2,85%) à Prad. Vide tab2 (pag.51).

A frequência de NIP (isolada ou associada com carcinoma) foi de 108/1534 (7,04%) biópsias, sendo 49/769 (6,37%) em BTR, 34/630 (5,39%) em RTU, 13/100 (13%) em Pab e 12/35 (34,28%) em Prad. Vide tab 3 (pag.52).

A associação de NIP e adenocarcinoma (clínico ou histológico) foi verificada em 26/1534 (1,69%) biópsias, sendo 9/769 (1,17%) em BTR, 5/630 (0,79%) em RTU, 1/100 (1,00%) em Pab e 11/35 (31,42%) em Prad. Vide tab 4 (pag.52).

Adenocarcinoma (clínico ou histológico) foi encontrado em 411/1534 (26,79%) biópsias, sendo 267/769 (34,72%) em BTR, 112/630 (17,77%) em RTU, 9/100 (9,00%) em Pab e 23/35 (65,71%) em Prad. Vide tab 5 (pag.52).

Para melhor avaliar os aspectos epidemiológicos da NIP, todos os 1362 pacientes foram separados de acordo com o(s) diagnósticos apresentados. Aqui não levamos em consideração o número de biópsias a que o paciente se submeteu-se e sim os tipos de lesões apresentadas independente de ter realizado mais de um procedimento. Desta forma tivemos 71/1362 (5,21%) pacientes com NIP, 32/1362 (2,34%) com NIP e adenocarcinoma associados e 343/1362 (25,18%) pacientes com adenocarcinoma. Vide tab 6 (pag.53).

Os pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma) foram ainda distribuídos por faixas etárias, tendo-se 1/103 (0,97%) entre 40-49 anos, 13/103 (12,62%) entre 50-59 anos, 47/103 (45,63%) entre 60-69 anos, 38/103 (36,89%) entre 70-79 anos e 4/103 (3,88%) entre 80-89 anos. Vide tab 7 (pag.53).

Estes pacientes também foram separados de acordo com a cor, sendo 82/103 (79,61%) brancos, 15/103 (14,55%) não brancos e 6/103 (5,82%) sem outras especificações quanto ao grupo racial (SOE). Vide tab 8 (pag.53).

Quanto aos pacientes com adenocarcinoma (clínico ou histológico) tivemos 1/343 (0,29%) entre 30-39 anos, 9/343 (2,62%) entre 40-49 anos, 31/343 (9,03%) entre 50-59 anos, 113/343 (32,94%) entre 60-69 anos, 129/343 (37,60%) entre 70-79 anos, 46/343 (13,41%) entre 80-89, 6/343 (1,74%) entre 90-99 e 8/343 (2,33%) sem outras especificações quanto a idade do paciente (SOE). Vide tab 9 (pag.54). De acordo com a cor, obtivemos neste grupo 260/343 (75,80%) pacientes brancos, 52/343 (15,16%) não brancos, 1/343 (0,29%) amarelos e 30/343 (8,74%) SOE. Vide tab 10 (pag.54)

Analisando-se os resultados, obtivemos predomínio da NIP em homens brancos (79,61%) entre 60-69 anos (45,63%). Para adenocarcinoma o predomínio também ocorreu em brancos (75,80%) entre 70-79 anos (37,60%).

Obtivemos os seguintes resultados quanto à distribuição dos pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma) em brancos e não brancos de acordo com a faixa etária: em brancos na 4^a, 5^a, 6^a, 7^a e 8^a décadas 1/82 (1,21%), 11/82 (13,41%), 38/82 (44,70%), 29/82 (35,36%) e 3/82 (3,65%) pacientes respectivamente. Em não brancos na 4^a, 5^a, 6^a, 7^a e 8^a décadas, 0%, 1/15 (6,66%), 7/15 (46,66%), 6/15 (40,00%), 1/15 (6,66%) respectivamente. Sem especificações quanto a cor do paciente tivemos: 1/6 (16,66%), 2/6 (33,33%) e 3/6 (50,00%) na 5^a, 6^a e 7^a décadas respectivamente. Vide tab 11 (pag.55).

Os resultados da distribuição dos pacientes apenas com adenocarcinoma em brancos, não brancos e amarelos, de acordo com a faixa etária foram os seguintes: Em brancos na 3^a, 4^a, 5^a, 6^a, 7^a, 8^a e 9^a décadas e em brancos sem especificações da década: 1/260 (0,38%), 8/260 (3,07%), 25/260 (9,61%), 84/260 (32,30%), 98/260 (37,69%), 32/260 (12,30%), 4/260 (1,53%) 8/260 (3,07%) respectivamente. Em não brancos na 3^a, 4^a, 5^a, 6^a, 7^a, 8^a e 9^a décadas: 0%, 1/52 (1,92%), 6/52 (11,53%), 21/52 (40,38%), 16/52 (30,76%), 7/52 (13,46%) e 1/52 (1,92%). Amarelos: 1/1 (100%) na 7^a década. Pacientes sem especificações raciais na 6^a, 7^a, 8^a e 9^a décadas: 8/30 (26,66%), 14/30 (46,66%), 7/30 (23,33%) e 1/30 (3,33%) respectivamente. Vide tab 12 (pag.55).

4.1. TABELAS

TAB 1 – Número de procedimentos cirúrgicos de acordo com o ano da realização (BTR: biópsia transretal; RTU: ressecção transuretral; Pab: prostatectomia aberta; Prad: prostatectomia radical).

Ano	BTR	RTU	Pab	Prad
85-86	72 (9,36%)	92 (14,60%)	17 (17%)	-
87-88	54 (7,02%)	71 (11,26%)	16 (16%)	-
89-90	98 (12,74%)	78 (12,38%)	19 (19%)	-
91-92	134 (17,42%)	97 (15,39%)	24 (24%)	05 (14,28%)
93-94	135 (17,55%)	126 (20,00%)	13 (13%)	10 (28,57%)
95-96	276 (35,89%)	166 (26,34%)	-	20 (57,14%)
Total	769	630	100	35

TAB 2 – Frequência da NIP isolada (não associada com carcinoma e de acordo com o procedimento).

Modalidades	n	%
BTR	40/769	5,20
RTU	29/630	4,60
Pab	12/100	12,00
Prad	1/35	2,85
Total	82/1534	5,34

TAB 3 – Frequência de NIP (isolada ou associada com carcinoma de acordo com todos os procedimentos).

Modalidades	n	%
BTR	49/769	6,37
RTU	34/630	5,39
Pab	13/100	13,00
Prad	12/35	34,28
Total	108/1534	7,04

TAB 4 – Frequência de NIP associada com adenocarcinoma (clínico ou histológico).

Modalidades	n	%
BTR	9/769	1,17
RTU	5/630	0,79
Pab	1/100	1,0
Prad	11/35	31,42
Total	26/1534	1,69

TAB 5 – Frequência de adenocarcinoma sem NIP (clínico ou histológico em todos os procedimentos).

Modalidades	n	%
BTR	267/769	34,72
RTU	112/630	17,77
Pab	9/100	9,00
Prad	23/35	65,71
Total	411/1534	26,79

TAB 6 – Distribuição de acordo com os diferentes diagnósticos apresentados em 1362 pacientes.

Diagnósticos	n	%
NIP	71	5,21
NIP e Adenocarcinoma	32	2,34
Adenocarcinoma	343	25,18
Total	446	32,74

TAB 7 – Distribuição por faixas etárias de 103 pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma).

Idade	n	%
40-49	1	0,97
50-59	13	12,62
60-69	47	45,63
70-79	38	36,89
80-89	4	3,88

TAB 8 – Distribuição de acordo com a cor de 103 pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma).

Cor	n	%
Branco	82	79,61
Não Brancos	15	14,55
SOE	06	5,82

TAB 9 – Distribuição por faixas etárias de 343 pacientes somente com adenocarcinoma (clínico ou histológico).

Idade	n	%
39-40	1	0,29
40-49	9	2,62
50-59	31	9,03
60-69	113	32,94
70-79	129	37,60
80-89	43	13,41
90-99	6	1,74
SOE	8	2,33

TAB 10 – Distribuição de acordo com a cor de 343 pacientes somente com adenocarcinoma (clínico ou histológico).

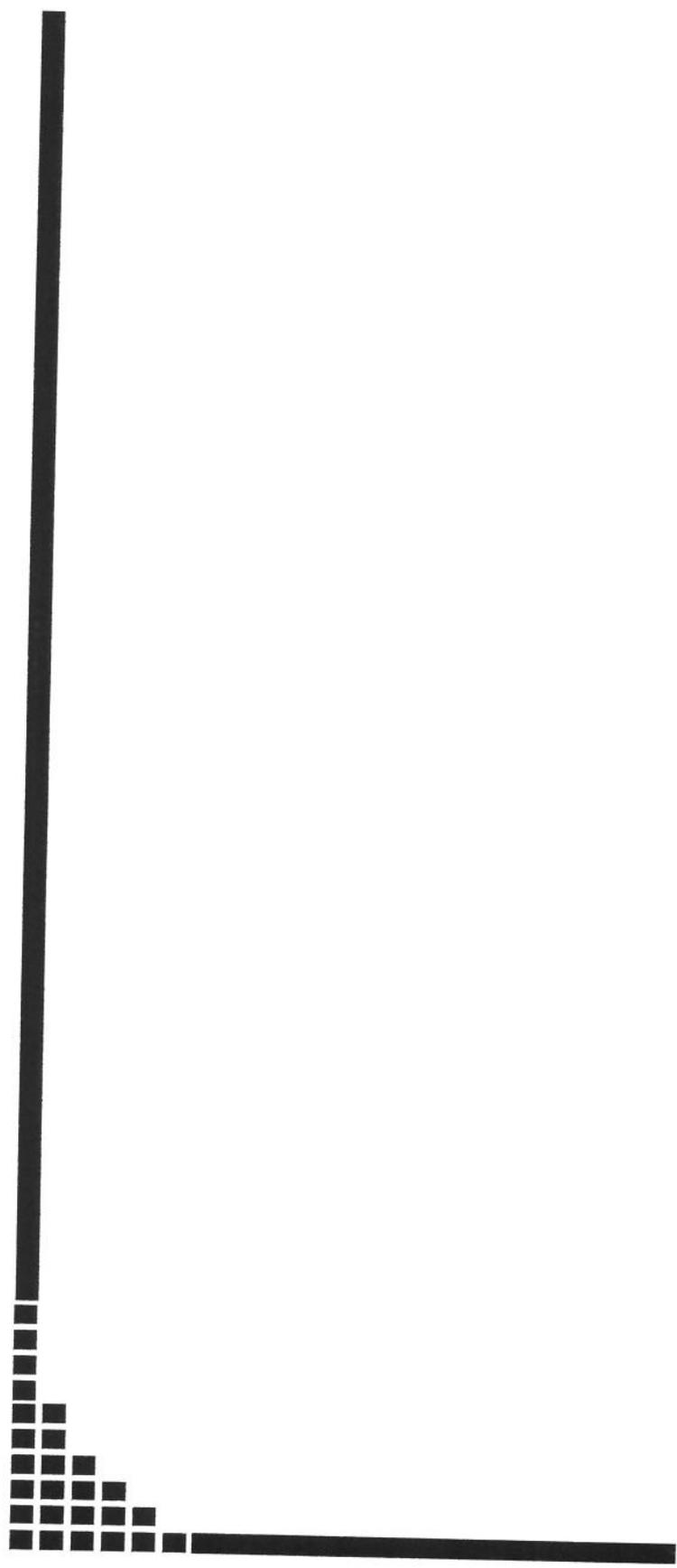
Cor	n	%
Branco	260	75,80
Não Brancos	52	15,16
Amarelos	1	0,29
SOE	30	8,74

TAB 11 – Distribuição dos pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma) em brancos e não brancos, de acordo com a faixa etária.

Idade	Brancos	Não Brancos	SOE
40-49	1 (1,21%)	-	-
50-59	11 (13,41%)	1 (6,66%)	1 (16,66%)
60-69	38 (44,70%)	7 (46,66%)	2 (33,33%)
70-79	29 (35,36%)	6 (40,00%)	3 (50,00%)
80-89	3 (3,65%)	1 (6,66%)	-
Total	82	15	6

TAB 12 – Distribuição dos pacientes apenas com adenocarcinoma, em brancos, não brancos e amarelos de acordo com a faixa etária.

Idade	Brancos	Não Brancos	Amarelos	SOE
30-39	1 (0,38%)	-	-	-
40-49	8 (3,07%)	1 (1,92%)	-	-
50-59	25 (9,61%)	6 (11,53%)	-	-
60-69	84 (32,30%)	21 (40,38%)	-	8 (26,66%)
70-79	98 (37,69%)	16 (30,76%)	1 (100%)	14 (46,66%)
80-89	32 (12,30%)	7 (13,46%)	-	7 (23,33%)
90-99	4 (1,53%)	1 (1,92%)	-	1 (3,33%)
SOE	8 (3,07%)	-	-	-
Total	260	52	1	30



5. DISCUSSÃO

5.1 GERAL

Muitos trabalhos avaliam a prevalência da NIP em material obtido através de prostatectomia radical ou autópsia. Publicações mais recentes referem-se ao grau e a extensão da NIP em biópsias por agulha e tem-se concluído que a NIP é um forte preditor para o câncer prostático (31,32,69).

Lee e colaboradores (72) estudaram 256 biópsias dirigidas por ultra-som, de lesões hipoeóicas, sendo identificados 27 casos de NIP(10,05%) e 103 de cânceres (40,2%).

Há trabalhos mostrando que a freqüência da NIP ocorre numa proporção de 82 e 43% em próstatas com e sem carcinoma respectivamente (78).

“The American Cancer Society National Cancer Detection Project” identificou NIP e adenocarcinoma em 17(5,2%) e 58(15,8%) homens, respectivamente de uma série de 330 biópsias. Estes pacientes faziam parte de um projeto de detecção precoce do câncer de próstata (82).

Com relação ao presente trabalho, ressaltamos que um dos seus objetivos foi estabelecer a freqüência da NIP nas diferentes modalidades de material cirúrgico e mostrar sua relação com o carcinoma prostático. Portanto obtivemos 108/1534(7,04%) biópsias com diagnóstico de NIP, sendo que 26/1534(1,69%) estavam associadas a carcinoma (clínico ou histológico) e 82/1534(5,34%) não associadas.

Nas biópsias apenas com diagnóstico de NIP (5,34%), houve variação quanto à freqüência da mesma, nas diferentes modalidades, sendo maior em prostatectomia aberta (12%), seguida de BTR, RTU e Prad, com os seguintes valores respectivamente: 5,20%, 4,60%, 2,85%.

Em biópsias com associação concomitante de NIP e adenocarcinoma, a maior freqüência de NIP foi em Prad (31,42%), seguida de BTR, Pab e RTU, com os seguintes valores respectivamente: 1,17%, 1,00% e 0,79%. Acreditamos que os valores percentuais não foram mais elevados, devido a um fato que também pode ser observado em biópsia por agulha, ou seja, quando há presença de volumosos carcinomas, estes reduzem a

probabilidade de se encontrar NIP (120). Há trabalhos que reforçam esta teoria e mostram que aproximadamente 77% dos grandes carcinomas são NIP negativos e 68% dos pequenos carcinomas apresentam NIP2 e NIP 3 (120).

Nas biópsias tendo exclusivamente diagnóstico de adenocarcinoma, pudemos notar resultados nitidamente diferentes em todos os tipos de material avaliado. Os valores obtidos foram: 62,87% em Prad, 34,72% em BTR, 17,77% em RTU e 9% em Pab respectivamente. Vimos, portanto, que com exceção da Prad, a maior frequência de adenocarcinoma ocorreu em biópsia por agulha (BTR). Segundo dados da literatura, isto acontece porque ao se realizar biópsia por agulha, o material obtido é proveniente da zona periférica, que é justamente o local onde os carcinomas mais extensos são encontrados freqüentemente. A biópsia por agulha é dirigida para uma lesão suspeita de carcinoma e portanto, é esperado que grande parte do tecido amostrado esteja envolvido pela neoplasia (120). Há trabalhos apontando para o adenocarcinoma uma frequência de 65% em BTR, 30% em RTU e 13% em enucleação prostática transvesical (TV) (120).

5.2 EM BIÓPSIAS TRANSRETAIS

No presente trabalho, a frequência de NIP isolada em BTR foi de 40/769(5,20%) e quando associada a adenocarcinoma em BTR, a mesma foi de 9/769(1,17%).

Há autores (120) que encontraram NIP isolada em 14% dos espécimes de biópsia por agulha e ainda NIP em 29% das biópsias por agulha com carcinoma associado. Esses valores são maiores que os encontrados por nós e concordamos com os autores (120), que acreditam que a menor frequência da NIP em BTR em comparação à Pab, possa estar relacionada à pequena quantidade de tecido amostrado naquela modalidade.

Citaremos aqui, outros relatos da literatura:

Em um estudo com 58 e 727 pacientes, com e sem NIP respectivamente, obtiveram-se os seguintes resultados: 21 homens com NIP de baixo grau e 37 com NIP de alto grau, sendo que 4(19%) e 19(51%) apresentavam câncer em biópsia por agulha,

realizada posteriormente. E, somente 82/727(19%) pacientes que não apresentavam NIP ou câncer na biópsia inicial tiveram câncer numa segunda biópsia (69).

Outro trabalho retrospectivo avaliou o valor preditivo da NIP de alto grau em biópsia por agulha. Foram separados 100 pacientes com BTR tendo NIP de alto grau e 112 pacientes sem NIP. Adenocarcinoma foi identificado em 35% das biópsias subseqüentes dos casos de NIP, comparado a 13% do grupo controle. A probabilidade de se encontrar câncer, também aumentou com o intervalo de tempo entre a 1ª e a 2ª biópsia realizada (32% de incidência de câncer dentro de um ano). Portanto, neste trabalho, além da NIP de alto grau, a idade do paciente e o nível sérico de PSA foram preditores altamente significativos para o câncer (31).

Foi realizado estudo com 132.426 biópsias prostáticas processadas em um único laboratório de patologia. Neste trabalho, 81.905 pacientes (61,8%) não apresentavam câncer. Destes, 3,7% tiveram diagnóstico de NIP de alto grau e os outros 0,3% apresentaram lesões suspeitas para NIP de alto grau. O nível de pacientes rebiopsiados com NIP de alto grau foi de 26,6%, e a frequência de câncer encontrada com a repetição da biópsia foi de 22,6%.

Com relação aos pacientes com diagnóstico inicial de lesão suspeita de NIP de alto grau, o nível de câncer detectado foi de 53,1% com a repetição da biópsia. Nos casos com diagnóstico de câncer, obtido em biópsia subseqüente, não foi verificada nenhuma relação entre o mesmo e o tempo decorrido para a realização da segunda biópsia. (93).

Wills e col. obtiveram NIP em 5,5%(24/439) dos casos de biópsia prostática. Doze destes casos estavam baseados em laudos anátomo-patológicos, outras 6 lesões foram identificadas depois da revisão das lâminas e os 6 remanescentes eram lesões suspeitas entre NIP de alto e baixo grau, mas pareciam ser mais consistentes com NIP de alto grau (128).

Hu e colegas encontraram um nível altamente significativo de NIP de alto grau em um estudo com 388 biópsias prostáticas. A incidência de NIP de alto grau isolada, de NIP de alto grau, e NIP de baixo grau, foi respectivamente 8%, 14% e 13%. NIP de alto grau e baixo grau isoladas não mostraram forte correlação com o diagnóstico subseqüente de câncer em biópsias posteriores, entretanto, pacientes com NIP de alto grau em biópsia

inicial tiveram um nível de câncer de 47% numa segunda biópsia, comparado a 31% com outros diagnósticos iniciais (61).

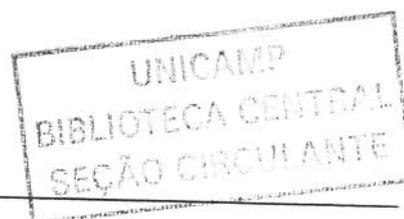
Em um estudo com 1.275 biópsias prostáticas feito por Langer e col., a NIP não associada a carcinoma foi identificada em 61(4,8%) pacientes. Destes 61 pacientes, 53(87%) foram submetidos à nova biópsia, sendo que carcinoma foi encontrado em 15 pacientes (25%) com biópsia subsequente. Foi observado um total de 84 sítios de NIP nestes 53 pacientes, sendo 78 NIP de alto grau e 6 de baixo grau (71).

De um total de 1824 biópsias prostáticas escalonadas, por agulha, realizadas em uma triagem de 8763 homens Holandeses, 1439 eram benignas (79%). Estavam incluídas ainda 50 lesões correspondentes à NIP de baixo grau (2,7% de todas as biópsias). NIP de alto grau foi identificada em 62 casos (3,4% de todas as biópsias). Em 46 destes focos, a mesma foi encontrada em conjunção com o carcinoma prostático (74% de todas as NIP de alto grau e 3% de todas as biópsias), sendo as lesões remanescentes isoladas (19,4% de todas as NIP de alto grau e 0,7% de todas as biópsias).

Dois terços (2/3) dos pacientes com NIP de alto grau isolada tiveram toque retal anormal e 40%, resultados de ultra-som transretal anormais.

O percentual médio de envolvimento da glândula prostática por NIP de alto grau isoladamente e por NIP de alto grau acompanhada de carcinoma não diferiu (1,7%), entretanto, este foi significativamente menor que a porcentagem média da glândula ocupada por tumores na biópsia inicial (13%). Sete dos 12 pacientes com NIP de alto grau isolada na biópsia inicial submeteram-se à biópsia subsequente, entretanto, nenhum deles mostrou evidência de carcinoma (60).

Em um outro estudo espanhol, de 79 biópsias, a NIP estava ausente em 64(81%) das amostras; NIP de baixo grau estava presente em 3(4%) e NIP de alto grau estava presente em 12(15%). A NIP foi encontrada em 14% das biópsias por agulha, com câncer e em 29% daquelas sem câncer (3).



Um total de 3316 biópsias foram realizadas em 2807 pacientes no Centro Médico da Universidade de Barcelona, Espanha. Destes, 126 demonstraram NIP de alto grau isolada e 87 tiveram uma biópsia repetida.

A prevalência total da NIP em biópsia foi de 4,5%. O diagnóstico de câncer foi obtido em 25 destas lesões, sendo que o mesmo foi precedido de NIP em 28,7%. Sessenta e quatro por cento (64%) destes pacientes apresentavam carcinoma na segunda biópsia e 24% na terceira e mais da metade foram identificados dentro de um ano, a partir do diagnóstico original de NIP de alto grau (52%). O outro terço foi diagnosticado dentro de dois anos (32%).

Dos 62 pacientes que não desenvolveram câncer de próstata após o diagnóstico inicial de NIP de alto grau em biópsia, 40 realizaram biópsias subsequentes e aproximadamente a metade desenvolveu novas lesões de NIP de alto grau isolada (29 de 62, 47%).

A prevalência de NIP nesta comunidade é menor que em outras regiões e a incidência total de câncer prostático é somente 22.2/100.000, correspondendo proporcionalmente à menor incidência de NIP (120).

Um estudo grego obteve resultados totais semelhantes em um grupo de 25 pacientes com diagnóstico de NIP em uma primeira biópsia. Em uma segunda biópsia, seis meses depois, 13(52%) apresentaram carcinoma de baixo grau. Na segunda biópsia 4 dos 13(31%) tiveram somatória do Gleason igual a 2; e 5 dos 13(38%) soma do Gleason igual a 3 e 4 dos 13(31%) soma 4. Oito destes pacientes foram submetidos à prostatectomia radical, com somatória final do Gleason entre 4 e 9. Os estádios foram: estágio B (3 de 8); estágio C1 (3 de 8) e estágio C2 (2 de 8). NIP 2 e 3 ocorreram em 85(11/13) das NIP precursoras (35).

Um total de 205 espécimes cirúrgicos (191 ressecções transuretrais e 8 biópsias por agulha) foram analisadas e NIP1 esteve presente em 22,92%, NIP2 em 5,36% e NIP3 em 7,32% das amostras. Estas lesões estavam associadas com carcinoma invasor respectivamente em 8,51%, 27,27% e 93,3%. Havia 9 casos (4,39%) que apresentavam NIP de alto grau, sem associação com câncer. Este estudo da SriLanka obteve 60% de

carcinoma associado a NIP e aproximadamente metade (49%) sem NIP de alto grau. A presença de NIP em próstatas benignas foi de (30,58%) (34).

Em um estudo retrospectivo no Japão, com 218 biópsias prostáticas, 3,2%(7/218) dos pacientes tiveram NIP de alto grau sem associação com carcinoma. Após a repetição da biópsia, foi encontrado câncer em 29%(2/7) (91).

Em um estudo Italiano, foram selecionadas 148 biópsias prostáticas, sendo que 41 tiveram NIP (28%) e destas, 19 ainda tiveram carcinoma associado na biópsia inicial (46,4%). Vinte destas NIP foram classificadas como baixo grau e o remanescente, alto grau. No momento em que foi repetida a biópsia, 4/20(20%) das NIP de baixo grau apresentavam câncer, comparativamente a 15/21(71,1%) das NIP de alto grau (100).

5.3 EM RESSECÇÕES TRANSURETRAIS

A incidência de NIP em espécimes de RTU é relativamente incomum.

No presente trabalho, a freqüência de NIP associada a adenocarcinoma em material de RTU foi de 5/630(0,79%), sendo portanto pequena. Quando encontrada isoladamente em RTU a mesma foi de 29/630(4,60%).

Há trabalhos (45,97) mostrando como o nosso, baixa incidência de NIP em RTU, porém há autores (120), mostrando que a NIP é um achado histológico comum em RTU. Gaudin, e col. (45) estudaram 3700 próstatas e somente 85 apresentavam NIP (2,3%). Quando a NIP era considerada independente do carcinoma invasor, a incidência era ligeiramente maior (3,2%).

Pacelli e Bostwick (97) encontraram NIP de alto grau em 29/698 espécimes de RTU (4,2%), incluindo 16(2,8%) com hiperplasia prostática benigna e 13(10,2%) deles apresentavam simultaneamente HPB e câncer. Somente 3 pacientes que apresentavam NIP e HPB ao mesmo tempo tiveram diagnóstico de câncer, posteriormente, durante o seguimento (depois de 3,5 e 7 anos respectivamente).

Em um estudo Norueguês, 731 RTU e 325 enucleações prostáticas transvesicais (TV) foram utilizadas para determinar a quantidade de NIP. A NIP foi observada em

305(42%) e 77(24%) dos espécimes respectivamente. Os números correspondentes à NIP de baixo grau foram 60(8%) e 34(10%) e para a NIP de alto grau 366(50%) e 214(66%). A NIP foi encontrada em espécimes de RTU com e sem carcinoma, respectivamente em 62% e 57% dos casos. A NIP esteve presente em aproximadamente 75% das espécimes de TV e ainda igualmente distribuída entre as amostras malignas e benignas. Grandes tumores estiveram menos freqüentemente associados à NIP, embora tumores menos volumosos abrigavam mais NIP de alto grau. Quarenta por cento (40%) dos tumores (4 de 10) ocupavam menos de 50% da glândula na biópsia por agulha e estavam associados com NIP de alto grau. Sessenta e oito por cento (68%) dos espécimes de RTU com tumores de pequeno volume, estavam associados com NIP de alto grau (82 de 121), comparado a TV, na qual a NIP de alto grau era observada em tumores ainda menores. Em todos os tipos combinados de amostras, 77% destes tumores eram negativos para a NIP. Somente 23% dos carcinomas envolvendo mais de 75% da glândula estavam associados com NIP (120).

5.4 EM PROSTATECTOMIAS ABERTAS

Em nosso trabalho, a NIP isolada em prostatectomia aberta foi de 12/100(12%) e associada a adenocarcinoma de 1/100(1%). Como já citado anteriormente, um estudo Norueguês (120) obteve NIP em aproximadamente 75% das espécimes de enucleação prostática transvesical (TV) e ainda igualmente distribuída entre as amostras malignas e benignas.

5.5 EM PROSTATECTOMIAS RADICAIS

No presente trabalho encontramos percentuais significativos de NIP de alto grau associada a adenocarcinoma, no material de prostatectomia radical, porém os nossos valores foram um pouco menores em comparação a alguns resultados obtidos na literatura. De 35 espécimes de prostatectomias radicais, obtivemos associação de NIP e adenocarcinoma em 11 delas ou seja, 31,42%, sendo que 23/35(62,87%) prostatectomias radicais restantes

apresentavam exclusivamente adenocarcinoma e 1/35(2,85%) apenas NIP isolada, sem qualquer outra associação.

A associação de NIP e câncer é ainda evidente em muitas séries de prostatectomia radical, realizadas com base no diagnóstico primário de carcinoma prostático. (110).

Investigadores têm encontrado NIP de alto grau em 85%, 86%,95% e 100% dos espécimes de prostatectomia radical (33,104,105,129). Sakr et al. obtiveram NIP de alto grau em 93% de séries de 785 próstatas, as quais foram removidas por adenocarcinoma. (110).

Em uma série de 100 cistoprostatectomias , Troncoso e col. (124), encontraram 89% e 61% de próstatas albergando NIP e carcinoma respectivamente. A NIP de alto grau esteve presente em 49% das glândulas examinadas. A NIP de alto grau ocorreu em 54% e 77% das glândulas malignas e benignas respectivamente (56). Este estudo ainda mostrou que próstatas com câncer tiveram maior foco de NIP, sendo esta de alto grau. Em 48 homens que sofreram cistoprostatectomia por outras razões que não o carcinoma prostático, Wiley e col. (129) encontraram 83% e 46% das próstatas contendo NIP de alto grau e carcinoma incidental respectivamente. A presença de NIP mais extensa de alto grau ainda falava significativamente a favor da existência de carcinoma prostático neste estudo, comparado aos casos apenas com e sem NIP de alto grau focal (11% v.91%) (129). Esta ligação entre envolvimento mais difuso da próstata por NIP de alto grau e a grande probabilidade de carcinoma associado, foi previamente demonstrada em estudo de autópsia (110), o qual indicou que o envolvimento glandular mais extenso por NIP de alto grau representa um efeito carcinogênico difuso, associado com a alta probabilidade de carcinoma concomitante.

5.6 EM AUTÓPSIAS

O nosso trabalho, não pesquisou NIP em material de autópsias, porém gostaríamos de citar alguns estudos da literatura.

Glândulas benignas provavelmente contém menos NIP de alto grau que aquelas com carcinoma. Em uma série de 436 próstatas provenientes de autópsia, MacNeal e Bostwick relataram uma prevalência de 43% de NIP de alto grau em próstatas benignas, comparada à 82% de prevalência da NIP de alto grau em glândulas contendo adenocarcinoma (78).

Oyasu e col. estudando 37 autópsias viram a presença de NIP de alto grau em 94% e 38% das glândulas malignas e benignas respectivamente. (96).

Em um trabalho realizado por Kovi e col. (70), a disparidade entre próstatas benignas e malignas contendo NIP de alto grau não foi tão significativa (46% v. 59%).

Um grande estudo contemporâneo, de autópsia, realizado na Universidade Estadual de Wayne, englobava próstatas retiradas de homens com vinte anos de idade ou mais, que faleceram por trauma (111). Sakr e col., investigaram 652 glândulas prostáticas consecutivas neste estudo de autópsia e presenciaram NIP de alto grau em 63% dos homens com carcinoma e em 25% das glândulas benignas. A NIP de baixo grau foi mais comum em homens mais jovens. O carcinoma prostático foi encontrado em associação com NIP, sendo ainda mais freqüente em glândulas com extensa NIP de alto grau (76%), comparado à 51% das glândulas com NIP de alto grau multifocal e a 36% das próstatas somente com NIP de alto grau focal (109).

Em Trieste, Na Itália (119) foi realizado estudo combinando autópsia e prostatectomia radical. Nesta região há uma população relativamente idosa, e a incidência de câncer prostático é relativamente alta (99.3 por 100.000). Foco de NIP foi identificado em 100% das autópsias e espécimes cirúrgicos com câncer. Naquelas próstatas cirúrgicas que desenvolveram câncer mais tarde, foi encontrado NIP em aproximadamente 50%. Naquelas que continuaram negativas para câncer, a NIP foi observada em 21,3% das próstatas. Com exceção de três casos de autópsia, NIP 3 esteve associada somente com câncer prostático, compreendendo 24% do total de NIP neste grupo. Nos casos benignos de autópsia, o nível de NIP1 foi 21 vezes maior que NIP3, enquanto que nas próstatas cirúrgicas e nas autópsias com neoplasias prostáticas malignas, o nível foi 1,9 e 1.6, respectivamente.

O tamanho médio dos carcinomas associados à NIP de alto grau foi 75% daqueles sem esta associação, de acordo com um estudo japonês (43). O mesmo grupo entretanto contesta estes resultados em um estudo retrospectivo de longo prazo, com 789 pacientes da Noruega, o qual não verificou aumento do risco para desenvolver câncer em próstatas com e sem NIP (56). Entretanto, este estudo foi confinado à zona de transição/central da próstata, enquanto muitos casos de NIP surgem na zona periférica.

Um estudo japonês (118) verificou NIP na zona não transicional em 76% dos casos e 53% na zona de transição. A NIP de alto grau e o câncer tiveram uma proximidade de 2mm um do outro, sendo que esta proximidade foi duas vezes mais freqüente na zona periférica que na transicional. Sessenta e um por cento, ou seja, (245/401) das NIP identificadas, eram de alto grau e a mesma esteve intimamente associada com câncer em 52% dos casos, comparado a NIP de baixo grau, com 39%. Noventa por cento (90%) das NIP eram multifocais. Outro estudo em Osaka, verificou NIP em 62,3% dos casos (33/53) e ainda, 27/53 casos (50,9%) eram associados à NIP de alto grau.

Um trabalho aqui no Brasil encontrou uma taxa global de NIP em um coot de brasileiros com 40 anos de idade ou mais de 84,4%. A proporção de NIP de alto grau isolada, independente de carcinoma foi aproximadamente 1/3. O estudo ainda mostrou que a NIP de alto grau foi difusa e mais proeminente depois dos 55 anos (11).

5.7 ASPECTOS IMPORTANTES DA NIP EM BIÓPSIA TRANSRETAL; NIP E ULTRA-SONOGRAFIA TRANSRETAL; E, NIP E SUA RELAÇÃO COM O PSA SÉRICO

A NIP de alto grau possui uma freqüência em BTR de 2 a 16.5% aproximadamente (19,20,25,31,69,72,74,126,127), e o seu encontro isoladamente nesta modalidade, implica em grande possibilidade de se detectar carcinoma em nova biópsia por agulha. Geralmente, BTR subsequentes revelam carcinoma em 33 a 100% dos homens com NIP de alto grau (25,31,32,69,72,74,126). A localização da NIP de alto grau nem sempre é correspondente àquela do carcinoma em biópsia subsequente, pois a NIP e o adenocarcinoma tendem a ser processos multifocais (117). Portanto, o foco de NIP em BTR

pode ser representativo de uma neoplasia adjacente, mas também pode indicar foco adicional de NIP e câncer em outras regiões da glândula (117).

Baseado nesta informação, preconiza-se que o paciente com NIP isolada em BTR, deva submeter-se à biópsia repetida e sistemática e não direcionada para detectar o câncer (117). Deve-se incluir novamente o sítio da NIP, região ipsi-lateral, áreas contralaterais e zona transicional (71). No caso de todos os procedimentos falharem na identificação de um carcinoma coexistente, o seguimento é indicado. Segundo alguns autores, o acompanhamento deverá ser feito em intervalos de seis meses, por dois anos e posteriormente em intervalos de doze meses, no decorrer da vida do paciente. Durante o seguimento deve-se repetir o toque retal, dosar o PSA e realizar nova biópsia (14).

Apesar da biópsia ser considerada método definitivo no diagnóstico de NIP e carcinoma precocemente invasor, métodos não invasivos estão sendo avaliados. Pelo ultra-som transretal a NIP tem sido descrita como área hipocóica indistinguível do carcinoma, mas esta proposição não é totalmente aceita (15).

Aboaerf. e col. referem que 64% das NIP são hipocóides e este achado foi comum em pacientes que posteriormente tiveram câncer (1). Uma explicação para esta observação poderia ser a própria relação espacial entre NIP e carcinoma (124). Em resumo, a questão para alguns é se a NIP pode originar no ultra-som uma área hipocóide ou se essa região representa um câncer não detectado, associado a NIP. Também permanece controversa a correlação entre PSA e doença prostática, incluindo NIP. Pacientes com NIP tiveram níveis de PSA sérico entre aqueles obtidos para doença benigna e carcinoma (20,22,26). Westein e Epstein (126) observaram que o PSA sérico esteve elevado em 90% dos pacientes com NIP de alto grau. Entretanto, estes achados tem sido controversos e questionados (15,106).

5.8 EPIDEMIOLOGIA

Quanto ao presente trabalho, vimos que 5,21% dos pacientes apresentavam NIP, 2,34% NIP e adenocarcinoma associados e 25,18% adenocarcinoma. Portanto, o número de pacientes apresentando NIP e associação de NIP e adenocarcinoma foi significativo. Ainda

ressaltamos que nos casos de associação de ambas entidades, as mesmas estiveram presentes em uma mesma biópsia ou em modalidades diferentes. Encontramos por exemplo, pacientes com diagnóstico de NIP e adenocarcinoma concomitantemente em BTR ou em RTU ou Pab. Entretanto houve outras combinações como NIP em BTR e adenocarcinoma em posterior RTU ou em Pab. Tivemos também pacientes em que o primeiro diagnóstico obtido foi o de adenocarcinoma em BTR ou em RTU e só posteriormente em Prad foi observado a presença de NIP. Quanto ao diagnóstico de NIP em BTR seguido de adenocarcinoma exclusivamente em nova BTR, ocorreu apenas em 3/1632(0,22%) pacientes. Com relação aos pacientes apenas com NIP, acreditamos que devam ser acompanhados clinicamente; e nos casos em que este diagnóstico foi obtido por BTR o paciente deverá submeter-se à biópsia repetida e sistemática, pois sua identificação fala a favor da existência de carcinoma concomitante (25,74,80,98,126).

Analisamos ainda a distribuição etária e os grupos raciais dos pacientes com NIP e adenocarcinoma. Para adenocarcinoma a década predominante foi dos 70-79 anos (37,60%) em brancos (75,80%). Para NIP houve um predomínio dos 60-69 anos (45,63%) em brancos (79,61%). Vimos ainda que a NIP aumentou sua incidência com a idade do paciente, como também observado por outros autores (82); e a mesma, precedeu ainda o carcinoma aproximadamente em uma década.

Há trabalhos mostrando que a neoplasia intraepitelial prostática e o câncer histológico são surpreendentemente comuns em pacientes jovens negros e brancos (114); entretanto, outros revelam maior prevalência em negros (111,112,113).

Um estudo realizado na Universidade Estadual de Wayne (111), já mencionado anteriormente, incluiu ainda dados como idade e distribuição racial da NIP, indicando que podem existir diferenças na prevalência e distribuição da NIP de alto grau em negros americanos e brancos.

A avaliação microscópica de 525 glândulas prostáticas de 314 negros americanos e 211 brancos, indicou alta prevalência da NIP de alto grau em negros americanos, através de um amplo espectro de idades (20-80 anos de idade.). Na 3ª, 4ª, 5ª, 6ª, 7ª e 8ª décadas a lesão foi identificada em 7%, 26%, 46%, 72%, 75% e 91% dos negros

americanos respectivamente. Os homens brancos tiveram uma prevalência menor: 8%, 23%, 29%, 49%, 53% e 67%, respectivamente (112). A NIP de alto grau foi ainda mais extensa em negros jovens. Ainda, 2%, 6%, 12% e 28% dos homens na 3ª, 4ª, 5ª e 6ª décadas respectivamente, abrigavam extensa NIP de alto grau em suas glândulas, comparado à 0%, 2%, 5% e 12% dos brancos na mesma faixa etária.

Em um estudo recente, no Brasil, Billis (11) relatou a frequência de NIP de alto grau em 180 pacientes autopsiados da raça negra e branca, com 40 anos de idade ou mais. O autor encontrou em ambas as raças, alta incidência desta lesão (84,4%) e ainda mostrou que a NIP de alto grau tende a ser mais extensa e difusa nos negros, aparecendo inclusive nos mais jovens, em comparação aos brancos. Esta observação, segundo o autor, pode ajudar a explicar a alta incidência de carcinoma clínico em negros brasileiros (113)

No presente estudo, fizemos ainda uma distribuição dos pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma) e dos pacientes somente com carcinoma, em brancos, não brancos e amarelos para cada faixa etária analisada e desta forma, pudemos observar conforme as décadas avaliadas, uma prevalência variável da NIP e adenocarcinoma nos diferentes grupos raciais. Em brancos a prevalência da NIP foi de 1,21%, 13,41%, 44,70%, 35,36% e 3,65% na 4ª, 5ª, 6ª, 7ª e 8ª décadas respectivamente. Em não brancos foi de 6,66%, 46,66%, 40,00% e 6,66% na 5ª, 6ª, 7ª e 8ª décadas respectivamente. Portanto, na 4ª e 5ª décadas, a NIP foi prevalente em brancos e na 6ª, 7ª e 8ª décadas ligeiramente prevalente em não brancos. Para os pacientes apenas com adenocarcinoma a prevalência em brancos foi de 0,38%, 3,07%, 9,61%, 32,30%, 37,69%, 12,30%, 1,53% e 3,07% na 3ª, 4ª, 5ª, 6ª, 7ª, 8ª e 9ª décadas respectivamente. Em não brancos foi de 1,92%, 11,53%, 40,38%, 30,76%, 13,46% e 1,92% na 4ª, 5ª, 6ª, 7ª, 8ª e 9ª décadas respectivamente. Portanto, adenocarcinoma na 3ª, 4ª e 7ª décadas foi prevalente em brancos e na 5ª, 6ª, 8ª e 9ª décadas em não brancos. Obtivemos adenocarcinoma em um único paciente da raça amarela, na 7ª década.

Ressaltamos ainda, que infelizmente não pudemos saber a que grupo racial 6/103(15,82%) pacientes com NIP (isolada ou associada com carcinoma) pertenciam. Também não foi possível saber o grupo racial de 30/343(8,74%) pacientes apenas com

adenocarcinoma, pois nos informes dos procedimentos cirúrgicos, não constavam dados raciais e sim a faixa etária da qual os mesmos faziam parte.

5.9 NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL PROSTÁTICA (NIP) : SIGNIFICADO, RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS E CONDUÇÃO DO PACIENTE.

Mais de 200.000 homens americanos são diagnosticados com câncer de próstata a cada ano e ainda milhões desenvolvem câncer microscópico, pré-clínico. Cerca de 80% dos homens apresentam câncer prostático, microscópico aos 80 anos e a prevalência em autópsia é razoavelmente semelhante nos mesmos, em todo o mundo, apesar das grandes diferenças quanto à detecção clínica (18)

A NIP de alto grau é o fator de risco mais significativo para o câncer prostático, nas amostras de biópsia por agulha e a mesma é considerada um estágio pré-invasivo do câncer. Recentemente, através de dois modelos de ratos, confirmou-se conclusivamente que a NIP é um precursor do câncer de próstata (44,64). Os achados microscópicos referentes à NIP são caracterizados por proliferação celular dentro de ductos pré-existentes e ácinos, com alterações citológicas mimetizando câncer, incluindo aumento nuclear e nucleolar (78). A NIP coexiste com o câncer em mais de 85% dos casos (78), mas a camada de células basais é intacta ou fragmentada, o que difere do câncer, o qual é desprovido de camada de células basais (17).

A importância clínica do reconhecimento da NIP é baseada na sua forte associação com o carcinoma prostático. A NIP é fortemente preditiva de adenocarcinoma (1,23,25) e sua identificação em biópsia, constitui um alerta para a investigação de carcinoma concomitante (18).

Segundo grupos de estudo, tem-se algumas conclusões importantes: (18)

- A NIP isolada não tem influência aparente na concentração sérica do PSA e a mesma não é aparentemente visível por técnicas de imagem. Pacientes com NIP podem ser candidatos ideais para a quimioprevenção;

- A NIP de alto grau aumenta sua prevalência com a idade e a frequência e extensão da mesma são maiores em negros americanos e brasileiros, que em brancos e as causas destas diferenças são incertas;

- Especial ênfase é feita à instabilidade genética e à forte associação da NIP de alto grau e adenocarcinoma prostático. A regra de uma história familiar é considerada, mas as atuais evidências são inconclusivas a respeito da NIP e risco familiar;

- A NIP de alto grau possui grande valor preditivo para o câncer. A repetição da biópsia parece ser indicada em muitos homens que são candidatos a uma terapia curativa;

- A NIP tem importante papel, funcionando como um “alvo” para a quimioprevenção. A primícia da prevenção do câncer de próstata é baseada no papel presuntivo da NIP, simplesmente como um precursor. Então, a eliminação do precursor suposto, a NIP, conferiria um risco menor de câncer subsequente? Na verdade, múltiplos estudos são propostos para solucionar esta questão.

Colocaremos aqui, recomendações baseadas em discussões e consenso destes grupos de trabalho, que foram introduzidas na reunião de Stockholm (18):

- A NIP é caracterizada por lesão bem definida e pré-invasiva, sendo um possível caminho para o câncer prostático;
- A variação geográfica e a multifocalidade do câncer pode ser explicada por experiências circunstanciais de impacto da nutrição, na estimulação ou inibição do desenvolvimento do mesmo;
- Um número de estudos dizem respeito ao estímulo da alta energia que entra na constituição do animal obeso, entretanto, a data desta causalidade é inconclusiva;
- A identificação da NIP oferece a possibilidade de quimioprevenção, por bloquear o desenvolvimento do câncer clínico;
- Atuais evidências indicam que a repetição da biópsia é permitida nos pacientes que tiveram como resultado, NIP em biópsia por agulha.

Gostaríamos de enfatizar também, que ao se encontrar NIP em prostatectomia aberta, RTU ou biópsia por agulha (BTR), devemos pensar na grande probabilidade do paciente apresentar concomitantemente um adenocarcinoma. Nestas circunstâncias é recomendável que o anátomo-patologista tenha determinados cuidados. Se o material for de RTU e prostatectomia aberta, o ideal é que seja totalmente processado. Não sendo constatado adenocarcinoma, sugere-se ao urologista uma avaliação mais atenta do paciente. Em biópsia por agulha é altamente recomendável que se faça novos cortes, procurando com isto, examinar outros níveis do material. Não se encontrando neoplasia, recomenda-se nova biópsia ao urologista.

Acreditamos portanto, que a biópsia é realmente o método por excelência para se detectar NIP e câncer precocemente invasivo.

Achamos ainda importante abordar aqui algumas conclusões a respeito do toque retal e ultrassonografia transretal, os quais já foram mencionados brevemente.

A presença de uma lesão palpável na próstata gera uma forte suspeita para carcinoma. Se nos casos com lesões palpáveis for encontrado apenas NIP de alto grau, com a repetição da biópsia, há uma forte correlação entre a mesma e o carcinoma invasor, de aproximadamente 100%. Dos casos com lesões palpáveis e NIP de baixo grau, 18% apresentam câncer invasivo com a repetição da biópsia. (50)

Uma análise de regressão logística, por Keetch (69) mostrou efeitos significativos no nível de detecção do câncer prostático com a repetição da biópsia, na presença de um toque retal anormal e NIP de alto grau, versus NIP de baixo grau, entretanto, o PSA não teve alguma influência. A NIP e o câncer prostático dão alterações inespecíficas na ultra-sonografia transretal como verificado em estudos de biópsia provenientes de áreas suspeitas ao ultra-som transretal (27,72). Portanto, nos dias de hoje esta técnica não apresenta valor no diagnóstico da NIP (52) e parece improvável que alguns avanços no equipamento de imagem possam alterar tal fato, em um futuro próximo.

Quando a NIP de alto grau é identificada em biópsia inicial, o risco de câncer com a repetição da biópsia ainda varia de 35-73% (69,107,126,25,31).

Se há substancial elevação do PSA em conjunção com uma lesão palpável, o risco é extremamente alto (130). O diagnóstico é ainda dependente do número de “cores” obtidos. Em alguns estudos (13,21), biópsias alvo são usadas (126), entretanto, outros utilizam seis biópsias ou mais (25,69) Em geral, quanto mais cores são feitos, melhor será a precisão diagnóstica para o câncer (126). A noção é que há uma correlação inversa entre volume da NIP e o volume do câncer invasivo (53).

A NIP e o adenocarcinoma invasivo normalmente aparecem na mesma localização, principalmente na zona periférica da glândula (33,65). Entretanto, a direção e a localização das biópsias repetidas, deverá ser provavelmente a mesma, como recomendado para todas as outras biópsias, isto é, com aquelas biópsias na próstata média guiada tão lateralmente quanto possível (92) e “cores” adicionais de áreas onde a NIP foi encontrada na biópsia inicial. O número ótimo de core necessário para diagnóstico versus dor e risco de complicações está ainda para ser determinado (54,92).

Finalizando, gostaríamos também de colocar um breve resumo de como conduzir clinicamente o paciente com NIP: (50)

Na presença de um nódulo palpável ou suspeito de tumor ao ultra-som, juntamente com NIP em biópsia prostática determinam que o paciente seja rebiopsiado. Uma elevação do PSA acima dos níveis ajustados para a idade ou uma densidade elevada do mesmo deverão também permitir a repetição da biópsia, desde que a causa mais provável para a elevação do PSA seja um câncer prostático invasivo.

Um achado de NIP de alto grau na biópsia sem câncer concomitante, toque retal e ultra-som normais, deverá conduzir à biópsias repetidas tão logo que for conveniente, desde que a associação com câncer de próstata seja significativa. O tratamento curativo para a NIP somente em achado de biópsia não é autorizado.

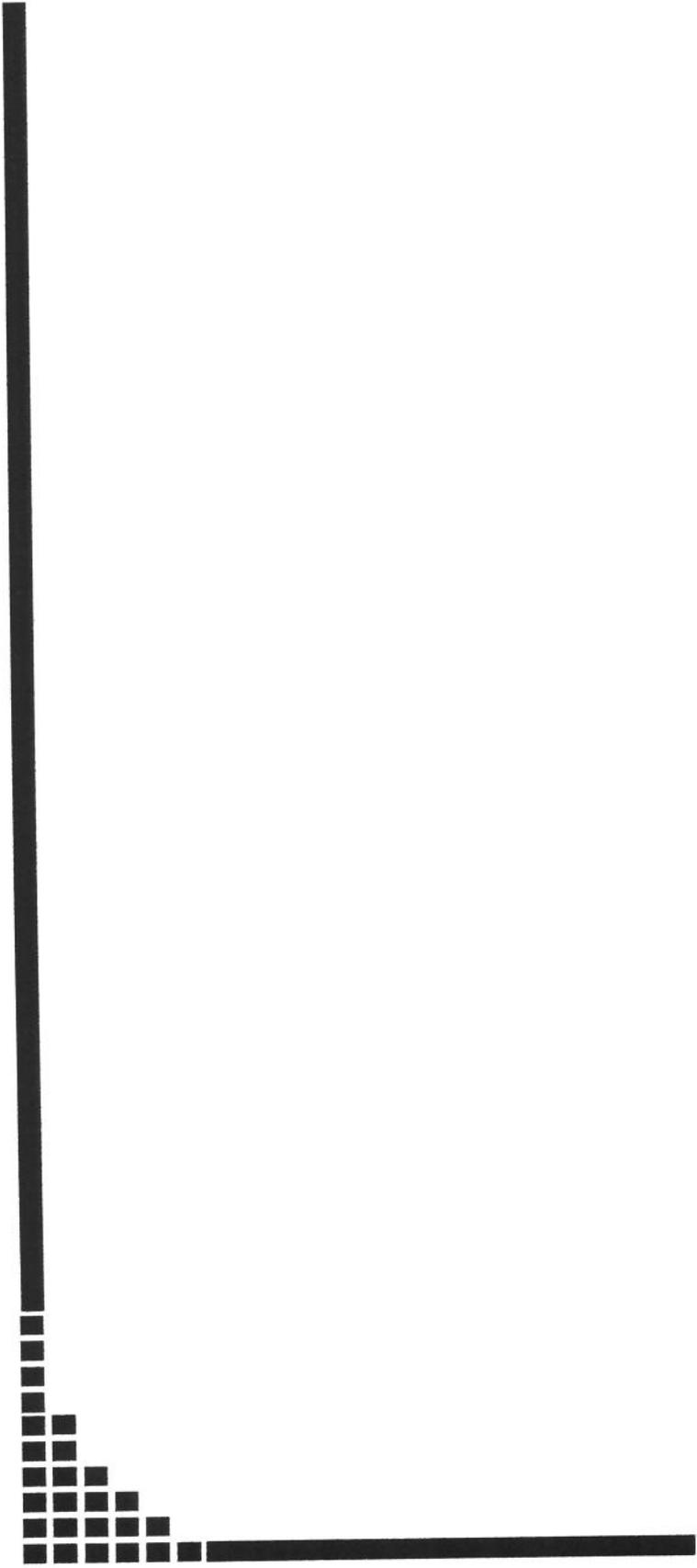
Se uma segunda biópsia seguida de uma biópsia inicial de NIP de alto grau for normal, deverá ser feita a monitorização com PSA sérico anualmente. O paciente deverá ser então rebiopsiado se o PSA for elevado.

Se a NIP de alto grau for encontrada na segunda biópsia, o risco de câncer de próstata invasivo nesta situação deverá ser discutido com o paciente e a indicação para uma futura biópsia dentro de uma ano deverá ser considerada.

A NIP em esfregaços de biópsia aspirativa por agulha, pode ser interpretada como câncer de próstata, levando o paciente à prostatectomia radical, sem qualquer achado subsequente de câncer prostático. Para um diagnóstico adequado de NIP ou câncer de próstata localizado, são necessárias “core”biópsias (33,51). A presença de proliferação epitelial atípica em pequenos ácinos, em biópsia prostática, juntamente com NIP, fortalecem a indicação para rebiopsiar o paciente.

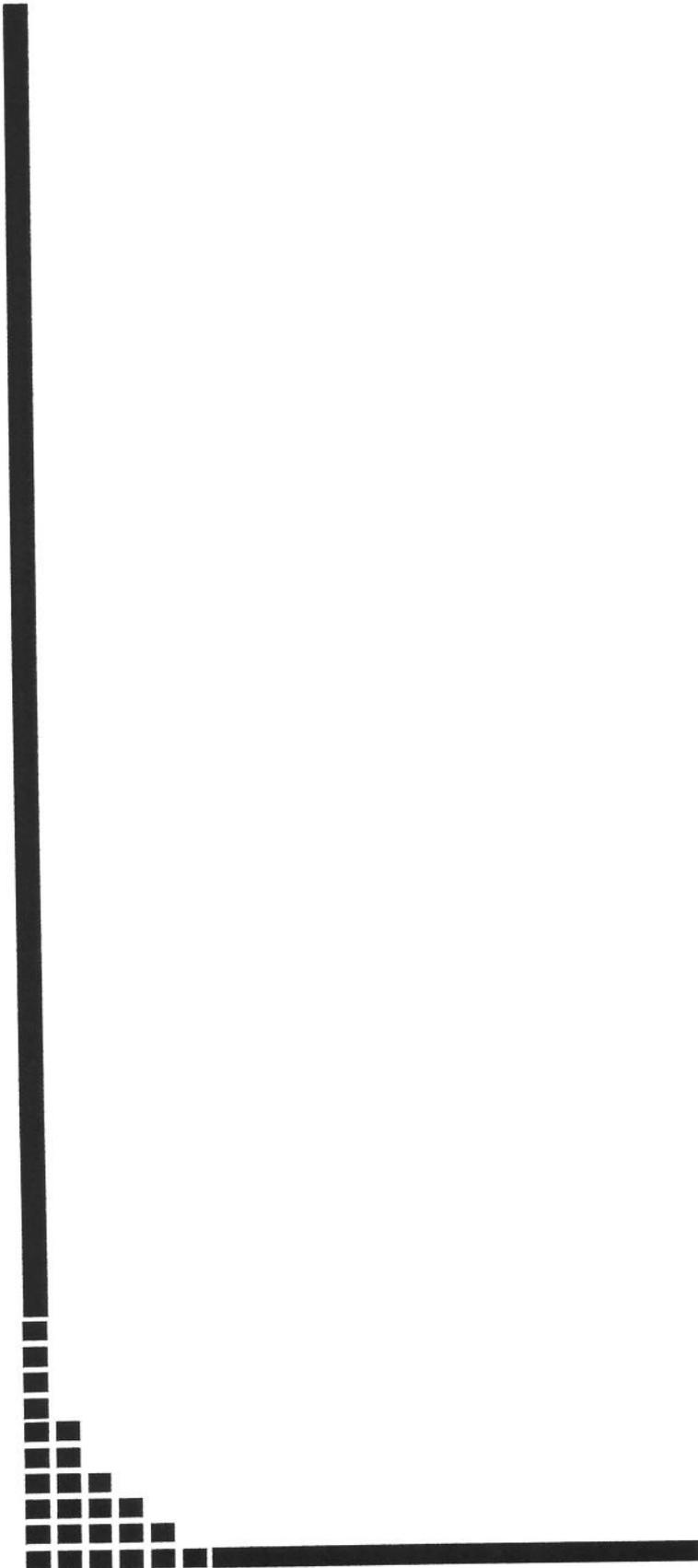
Em menos de duas décadas mais de 450 relatos têm aparecido na literatura sobre a NIP. A experiência legada às origens do câncer de próstata tem envolvido a identificação e o reconhecimento da NIP de alto grau para que se possa fazer uma ótima conduta clínica e possível prevenção do câncer.(18) Assim sendo, acreditamos também que o nosso trabalho apresentou resultados significativos e concordantes com a literatura, que reforçam a impotência clínica da NIP de alto grau, contribuindo assim, para o significado biológico da mesma e da conduta frente a este diagnóstico.

Finalizando, gostaríamos de enfatizar mais uma vez, que a frequência de NIP (isolada ou associada com carcinoma) em nosso trabalho foi significativa: 108/1534(7,04%) biópsias. Nos casos que não se detectou carcinoma, não afastamos a possibilidade da existência de câncer associado. Então, baseado na literatura, recomendamos para estes pacientes, avaliação próxima e a realização de nova biópsia. Devemos ainda ter consciência de que o encontro de NIP de alto grau isolada em biópsia não é uma justificativa para a realização de prostatectomia radical ou radioterapia, devendo-se ter bom senso e acompanhar cuidadosamente o paciente.



6. CONCLUSÕES

- A frequência de NIP isolada ou associada a adenocarcinoma foi de 6,3%, 5,3%, 13% e 34%, respectivamente em BTR, RTU, Pab e Prad;
- A distribuição por faixas etárias de NIP isolada ou associada foi de 0,9%, 12,6%, 45,6%, 36,8% e 3,8%, respectivamente para as faixas etárias 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 e 80-89 anos;
- A distribuição de acordo com a cor foi 79,6% e 14,5%, respectivamente para brancos e não brancos;
- A frequência da NIP aumentou com a idade, precedendo em cerca de uma década a frequência máxima do adenocarcinoma. Este dado apoia considerar a NIP como lesão pré-cancerosa;
- A presença de NIP em BTR fala a favor da existência de carcinoma concomitante, estando indicado uma nova biópsia.



7. SUMMARY

This present work is a retrospective study based on 1,534 biopsies or surgical parts taken from 1,362 patients, who were treated at the Clinical Hospital of Scholl of Clinical Medicine of the Campinas State University (HCFCM-Unicamp) from 1985 to 1996. The materials were processed by the Department of Pathological Anatomy, using the traditional method of paraffin caking and blades were tinted by hematoxiline-eosina (HE).

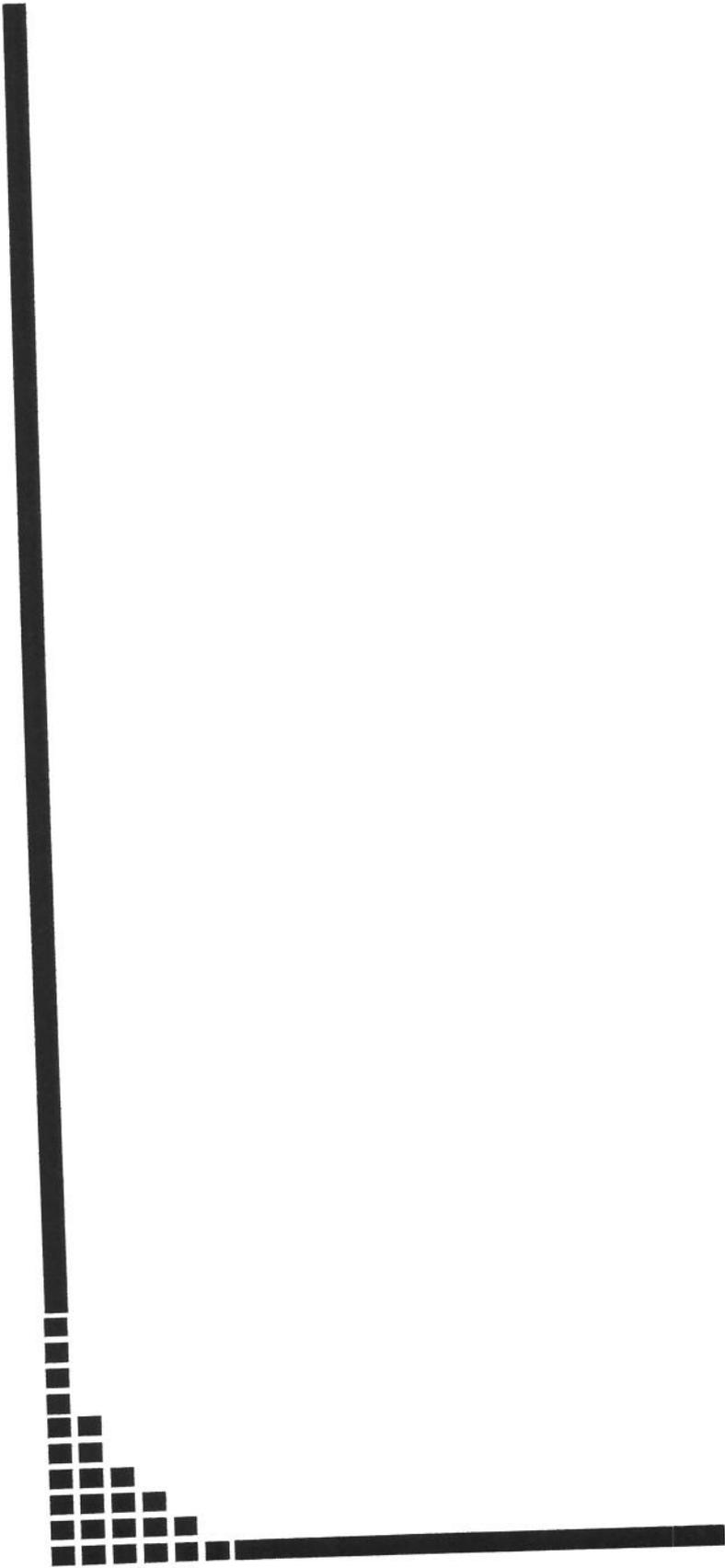
The frequency of PIN was established in transurethral resections of the prostate, transvesical prostatic enucleations, needle biopsies and radical prostatectomies, as well as the distribution by age groups and races of the patients. Patients were classified as being of the yellow, white and non-white groups. This last group included mulattos and blacks.

A comparative study with clinical or histologically detectable carcinoma was conducted, attempting to contribute to the biological significance of PIN and the conduct when faced with this diagnosis.

Isolated PIN was found in 40/769 (5.20%) of the needle biopsy specimens and associated with carcinoma in 9/769 (1.17%) of CBs. In TURP specimens, the frequency of PIN associated with adenocarcinoma was 5/630 (0.79%) and, in the isolated form, it was 29/630 (4.60%). In transvesical prostatic enucleations (TV) it was 12/100 (12%) and 1/100 (1%) when associated with adenocarcinoma. In radical prostatectomies, 11 or 31.42% showed an association between PIN and adenocarcinoma, while 23/35 (65.71%) of the remaining RPs showed only adenocarcinoma and only 1/35 (2.85%) showed isolated PIN, with no other association.

The predominant decade for adenocarcinoma was 70-79 years of age (37.60%), 75.80% for whites. PIN was predominant in the 60-69 year age group (45.63%), 79.61% in whites. Furthermore, we observed that the incidence of PIN increased with patient age, as was observed by other authors; and it preceded carcinoma by almost a decade.

The study results support that the PIN lesions, which precedes adenocarcinoma, should be clinically accompanied in patients with PIN and, in the cases where this diagnosis was obtained by needle biopsy (CB), the patient should undergo repeated and systematic biopsy, since its identification speaks of the existence of concomitant carcinoma.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ABOSEIF, S.; SHINOHARA, K. WEIDNER, N; NARAYAN, P. AND CARROL, P.R.
- The significance of prostatic intraepithelial neoplasia. **Br. J. Urol.**, **76**: 335-9,
1995.
- 2) AKAZAKI, K & STERMMERMAMM, G.N. – Comparative study of latent carcinoma
of the prostate among japanese and hawaii. **J.N.C.I**, **50**: 137-44, 1973.
- 3) ALGABA, F. – Evolution of isolated High-grade Prostate Intraepithelial Neoplasia in a
Mediterranean Patient Population. **Eur. Urol.**; **35**:496-497, 1999.
- 4) ALTENÄHR, E.; KASTENDIECK, H. & STIEFERT, H. – Koinzidenz von
Prostatacarcinoma und Dysplasie bei totalen prostatektomien und bei Autopsien.
Verh. Dtsch. Ges **Pathol.** **63**:415-18, 1979.
- 5) AMIN, M.B.; SHULTZ, S.; ZARBO, J.R.; KUBUS, J. AND SHAHEEN, C.-
Computadorized static DNA ploidy analysis of prostatic intraepithelial neoplasia.
Arch. Pathol. Lab. Med., **117**:794-98, 1993.
- 6) ANDREWS, G.S. – Latent carcinoma of the prostate. **J. Clin. Pathol.**, **2**:197-208, 1949.
- 7) BAIN, G.O.; Koch, M. & Hanson, J. – Feasibility of grading prostatic carcinoma.
Arch. Pathol. Lab. Med., **106**: 265-67, 1982.
- 8) BARON, E. & ANGRIST, A. - Incidence of occult adenocarcinoma of the prostate after
fifty years of age. **Arch. Pathol.**, **32**:787-93, 1941.
- 9) BILLIS, A. – **Carcinoma latente e lesões atípicas da próstata. Estudo em necrópsias.**
Campinas, 1982. Tese (livre-docência) – Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade de Campinas.
- 10) BILLIS, A. - Latent carcinoma and atypical lesions of the prostate. An autopsy study.
Urology, **28**:324-392, 1986.

- 11) BILLIS, A. – Age and race distribution of high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): An autopsy study in Brazil (South America). **J. Urological Pathol.**, **5**:175-81, 1996.
- 12) BILLIS, A. – Neoplasia intra-epitelial prostática (NIP). In: _____ - **Uropatologia: próstata**. 2ª ed. Goiânia, Editora da Univerdidade Federal de Goiás, 1997. p.71-84.
- 13) BOSTWICK, D.G. Premalignant lesions of the prostate. **Sem. Diag. Path.**, **5**:240-53, 1988.
- 14) BOSTWICK, D.G. - Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hiperplasia. Prospective origins of prostate carcinoma. **Cancer**, **78**:330-6, 1996.
- 15) BOSTWICK, D.G. – Neoplasms of the prostate. In: Bostwick, D.G. & Eble, J.N. **Urologic Surgical Pathology**. St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc. 1997. p. 343-421.
- 16) BOSTWICK, D.G.; AMIN, M.B.; DUNDORE, P.; MAROH, W. & SCHULTZ, D.S. – Architetural patterns of high - grade prostatic intraepithelial neoplasia. **Hum. Pathol.**, **24**:298-310, 1993.
- 17) BOSTWICK, D.G. & BRAWER, M. K. – Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. **Cancer**, **59**: 788-94, 1987.
- 18) BOSTWICK, D.G.; NORLEN, B.J.; DENIS, L.; - Prostatic intraepithelial neoplasia: The preinvasive stage of prostate cancer. In Proceedings from the WHO-meeting on Premalignant Lesions in the Genito-urinary Tract. **Scand. J. Urol. Nephrol.** (suppl.) (in press).
- 19) BOSTWICK, D.G.; QIAN, J. AND FRANKEL, K. – The diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsies. **Lab. Invest.**, **72(1)**: A17-A17, 1995.

- 20) BOSTWICK, D.G.; QIAN J. AND FRANKEL, K. – The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. **J. Urol.**, **154**:1791-94, 1995.
- 21) BOSTWICK, D.G. & SRIGLEY, J.R. – Premalignant lesions of the prostate. In: Bostwick, D.G. (Ed.) **Pathology of the prostate**. New York, Churchill Livingstone, 1990, v.15. p. 37-59. (Contemporary Issues in Surgical pathology).
- 22) BRAWER, M.K. – Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate specific antigen. **Urology**, **34**(6 suppl): 62-5, 1989.
- 23) BRAWER, M. K. – Prostatic intraepithelial neoplasia. **Probl. Urol.**, **32**:392, 1992.
- 24) BRAWER, M.K. – Prostatic intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion. **Hum. Pathol.**, **23**:242-48, 1992.
- 25) BRAWER, M. K.; BIGLER, S.A.; SOHLBERG, O.E.; NAGLE, R.B. AND LANGE, P.H. –Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. **Urology**, **38**: 103-7, 1991.
- 26) BRAWER, M.K.; RENNELS, M.A.; NAGLE, R.B.; SHIFMAN, R.A. AND GAINES, A.J. – Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. **Amer. J. Clin. Pathol.**, **92**:760-4, 1989.
- 27) BRAWER, M.K.; RENNELS, M.A.; NAGLE, R.B.; SOINDER, M.H.; LEE, F. – Prostatic intraepithelial neoplasia: A lesion that may be confused with cancer on prostatic ultrasound. **J. Urol.**, **142**:1510-12, 1989.
- 28) CARTERNS, P.H.B. – Perineural Glands in normal and hyperplastic prostates. **J. Urol.**, **123**:686-88, 1980.
- 29) CRAMER, S.F. – Benign glandular inclusion in prostatic nerve. **Am. J. Clin. Pathol.**, **75**:854-55, 1981.

- 30) CRISSMAN, J.D.; SAKR, W.A; HUSSEN, M.E. AND PONTES, J.E. – DNA quantification of intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of the prostate. **Prostate**, **22**:155-62, 1993.
- 31) DAVIDSON, D.; BOSTWICK.; QIAN, J.; WOLLAN, P.; OESTERLING, J.E.; RUDDERS, R.A. SIROKY, M. AND STILMANT, M. - Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk fator for adenocarcinoma: preditive accuracy in needle biopsies. **J. Urol.**, **154**:1295-9, 1995.
- 32) DAVIDSON, D.; SIROKY, M. AND RUDDERS, R. – Prostatic intraepithelial neoplasia is a predictive of adenocarcinoma: retrospective study of 100 cases, **Lab. Invest.**, **70(1)** A72-A72, 1994.
- 33) DE LA TORRE, HÄGGMAN, M.; BRÄNDSTEDT, S.; BUSCH, C. – Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and invasive carcinoma in total prostatectomy specimens: distribution, volume and DNA ploidy. **Br. J. Urol.**, **72**:207-13, 1993.
- 34) DE SILVA M.V.C.; FERNANDO, M.S.; ABEYGUNASEKERA, A.M.; GOONEWARDENE, S.A.S. Prevalence of prostatic intraepithelial Neoplasia (PIN) in surgical resections. **Indian J. Cancer**, **35**: 137-41, 1998.
- 35) DELIVELIOTIS, C.; LOURAS, G. RAPTIDIS, G.; GIANNAKOPOULOS S.; KASTRIOTIS, J.; KOSTAKOPOULOS, A. - Evaluation of needle biopsy in the diagnosis of prostatic carcinoma in men with prostatic intraepithelial neoplasia. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, **32**:107-10 ,1998.
- 36) DHON, G. – Frühe neoplastische Veränderungen der prostata. **Ges. Pathol.**, **63**:218-31, 1979.
- 37) DRAGO, J.R.; MOSTOFI, F.K. & LEE, F. – Introductory remarks and workshop summary. **Urology**, **34** (suppl.) 2-3, 1989.
- 38) ELLIS, W. J.; PRESTON, S.D.; BRAWER, M.K. AND CHETNER, M.P. – Diagnosis of prostatic carcinoma: the yeld of serum prostatic specific antigen, digital retal examination, and transrectal ultrasonography. **J. Urol.**, **152** (5 Pt 1):1520-5,1994.

- 39) EPSTEIN, J.I. – **Prostate biopsy interpretation**, from Biopsy interpretation series, Silverberg, S.G. 2 ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995. p. 37-65.
- 40) EPSTEIN, J.I.; WALSH, P.C.; CARMICHAEL, M. & BRENDLER, C.B. –Pathologic and clinical findings to predict tumor extent on nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. **J.A.M.A.**, **271**:368-74, 1994.
- 41) EPSTEIN, J.I. & WOJNO, J.K. – The prostate and seminal vesicles. In: Sternberg, S.S. – **Diagnostic surgical pathology**. 3 ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999. v. 2. p. 1893-1942.
- 42) FRANKS, L.M. – Latent carcinoma of the prostate. **J. Pathol. Bacteriol.**, **68**:603-16, 1954.
- 43) FUJITA, M.Q., SHIN, M. YASUNAGA, Y, SESEKII, K-I; ITATANI, H.; TSUJIMURA, T.; MIKI, T.; OKUYAMA, A.; AOZASA, K. – Incidence of Prostatic intraepithelial neoplasia in Osaka, Japan. **Int. J. Cancer**: **73**:808-11, 1997.
- 44) GARABEDIAN, E.M.; HUMPHREY, P.A.; GORDON, J.I. – a transgenic mouse model of metastatic prostate cancer originating from neuroendocrine cells. **Proc. Natl. Acad. Sci USA**, **95**:15382-15387,1998.
- 45) GAUDIN P.B.; SESTERHEEN, I.A; WOYNO, K.J.; MOSTOFI, F.K.; EPSTEIN, H.I. – Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. **Urology**, **49**:558-63, 1997.
- 46) GLEASON, D.F. – Histological Grading of prostatic carcinoma. In: Bostwick, D.G. (Ed.) **Pathology of the prostate**. New York, Churchill Livingstone, 1990. v.15, p.83-93.
- 47) GLEASON, D.F. – Histological grading of prostate cancer: A perspective. **Hum. Pathol.**, **23**:273-79, 1992.

- 48) GLEASON, D.F. – Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum, M. – **Urologic pathology: the prostate**. Philadelphia, Lea & Febiger, 1997. p. 171-98.
- 49) GLEASON, D.F.; MELLINGER, G.T. AND VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESERCH GROUP.– Predictio prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **J. Urol.**, **111**:58-64, 1974.
- 50) HÄGGMAN, M.J.; ADOLFSSON, J.; KHOURY, S.; MONTIE, J.E. & NORLEN, B.J. – Clinical management of premalignant Lesions of prostate. In Proceedings from the WHO-meeting on Premalignant Lesions in the Genito-urinary Tract. **Scand. J. Urol. Nephrol.** (suppl.) (in press).
- 51) HÄGGMAN, M.; DE LA TORRE, M.; NORBERG, M.; BUSCH, C. –Preoperative histological and cytological diagnosis and DNA ploydy assessment of localized prostatic cancer. **APMIS**, **102**:841-48, 1994.
- 52) HÄGGMAN, M.J.; MACOSKA, J.A.; WOJNO, K.J.; OESTERLING, J.E. – The relationship between prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia: Critical Issues. **J. Urol.**, **158**:12-22, 1997.
- 53) HÄGGMAN, M.; NORDIN, B.; MATTSON, S.; BUSCH, C. – Morphometric studies of intra-prostatic volume relationships in localized prostatic cancer. **Br. J. Urol.**, **80**:612-17, 1997.
- 54) HÄGGMAN, M.; NYBACKA, O.; NORDIN, B.; BUSCH, C. – Standardized in vitro mapping with multiple core biopsies of total prostatectomy specimens: Localization and prediction of tumour volume and grade. **Br. J. Urol.**, **74**:617-25, 1994.
- 55) HARBITZ, T.B.; HAUGEN, D.A. - Histology of the prostate in elderly men. **Acta. Pathol. Microbiol. Scand.**, **80**:756-68, 1972.

- 56) HARVEI, S. SKJORTEN, F.J.; ROBSAHM, T.E.; BERNER, A.; TRETTLI, S. – Is Prostate Intraepithelial Neoplasia in the Transition/Central zone a True precursor of Cancer? A long-term Retrospective Study in Norway. **Brit. J. cancer**, **78**:46-9, 1998.
- 57) HELPAP, B. - The biological significance of atypical hiperplasia of the prostate. **Virchows Arch. Pathol. Anat.** **387**:307-17, 1980.
- 58) HELPAP, B. & STIENS, R. – Autoradiographische Befund bei atypischer Prostatahyperplasie. **Verh. Dtsch. Ges. Pathol.** **63**:419-22, 1979.
- 59) HO, R. – Welcoming remarks to the workshop on prostatic cancer and hiperplasia. **Cancer**, **70**:207-207 suppl., 1992.
- 60) HOEDERMAEKER, R.F. KRANCE, R.; RIETBERGEN, J.B.W.; KRUGER, A.E.B.; SCHROEDER, F.H.; VAN DER KWAST, T.H. – Evaluation of Prostate Needle Biopsies in a Population-Based Screening Study: The Impact Borderline Lesions. **Cancer**, **85**:145-52, 1999.
- 61) HU, J.C.; PALAPATTU, G.S.; KATTAN, M.W.; SCARDINO, P.T.; WHEELER, T.M. – The association of selected pathological features with prostate cancer in a single-needle biopsy accession. **Hum. Pathol.**, **29**:1536-8, 1998.
- 62) HUMPHREY, P.A. - Mucin in severe dysplasia in the prostate. **Surg. Pathol.**, **4**:137-43, 1991.
- 63) JONES, E.C. & YOUNG, R.H. – The differential diagnosis of prostatic carcinoma. Its distinction from premalignant and pseudocarcinomatous lesions of the prostate gland. **Am. Clin. Pathol.**, **101**:48-64, 1994.
- 64) KASPER, S.; SHEPPARD, P.C.; YAN, Y.; PETTIGREW, N.; BOROWSKY, A.D.; PRINS, G.S.; DODD, J.G. ET AL. – Development, progression, and androgen-dependence of prostate tumors in probasin-large T antigen transgenic mice: A model for prostate cancer. **Lab. Invest.**, **78**:319-33, 1998.

- 65) KASTENDIECK, H. – Correlation between Atypical primary hiperplasia and carcinoma of the prostate. A histological study of 180 total prostatectomies. **Path. Res. Pract.**, **169**:366-87, 1980.
- 66) KASTENDIECK, H. & ALTENÄHR, E. – Dysplasieformen in der menschlichen Prostatadrüse. **Verh. Dtsch. Ges. Pathol.**, **60**: 462, 1976.
- 67) KASTENDIECK, H. & ALTENÄHR, E.; HUSSELMANN, H. & BRESSEL, M. – Carcinoma and dysplastic lesions of the prostate. – A histomorphological analysis of 50 total prostatectomies by step-sections technique. **Z. Krebsforsch.**, **88**:33-54, 1976.
- 68) KASTENDIECK, H. & HENKE, A. - Moepologische Studien zur Frage der Beziehungen zwischen Atypischer Hiperplasia und carcinom der prostata. **Verh. Dtsch. Ges. Pathol.**, **63**:551, 1979.
- 69) KEETCH, D.W.; HUMPHREY, P.A.; STAHL, D.; SMITH, D.S. AND CATALONA, W.J. – Morphometric analysis and clinical folow-up of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. **J. urol.**, **154** (2Pt 1): 347-51, 1995.
- 70) KOVI, J.; MOSTOFI, F.K.; HESHMAT, M.Y.; ENTERLINE, J.P. – Large acinar-atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. **Cancer**, **61**:555-61, 1988.
- 71) LANGER, J.E.; ROVNER, E.S.; COLEMAN, B.G.; YIN, D.; ARGER, P.H.; MALKOWICZ, S.B.; NISENBAUM, H.L.; ROWLING, S.E.; TOMASZEWSKI, J.E. AND WEIN, A.J. – Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. **J. Urol.**, **155**:228-31, 1996.
- 72) LEE, F.; TORP-PEDERSEN, S.T; CARROL, J.T.; SIDERS, D.B.; CHRISTENSEN-DAY, C. AND MITCHELL, A.E. – Use of transrectal ultrasoun and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. **Urology**, **34**(6 suppl.):4-8, 1989.

- 73) LIAVAG, I. - Atrophy and regeneration in the pathogenesis of prostatic carcinoma. **Acta Pathol. Microbiol. Scand.**, 73:338-50, 1968.
- 74) MARKHAM, C.W. – Prostatic intraepithelial neoplasia: detection and correlation with invasive cancer in fine-needle biopsy. **Urology**, 34 (suppl.):57-61, 1989.
- 75) MCINTIRE, T.L. & FRANZINI, D.A. – The presence of benign prostatic glands in perineural spaces. **J. Urol.**, 135:507-9, 1986.
- 76) MCNEAL, J.E. – origin and development of carcinoma in the prostate. **Cancer**, 23:24-34, 1969.
- 77) MCNEAL, J.E.; ALROY, J.; LEAV, I.; REDWENE, E.A.; FREIHA, P.S. AND STAMEY, T.A. – Immunohistochemical evidence for impaired cell differentiation in the premalignant phase of prostate carcinogenesis. **Am. J. Clin. Pathol.**, 90:23-32, 1988.
- 78) MCNEAL, J.E.; BOSTWICK, D.G. – Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. **Hum. Pathol.**, 17:64-71, 1986.
- 79) MCNEAL, J.E.; LEAV, I.; ALROY, J. AND SKUTELSKY, E. – Differential lectin staining of central and peripheral zones of the prostate and alterations in displasia. **Am. J. Clin. Pathol.**, 89:41-8, 1988.
- 80) MCNEAL, J.E.; PRICE, H.M.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S.; STAMEY, T.A. - Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: Morphometrical comparison and biological significance. **J.Urol.**, 139: 61-5, 1988.
- 81) MCNEAL, J.E.; VILLERS, A.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S. & STAMEY, T.A.- Microcarcinoma in the prostate: Its association with duct-acinar dysplasia. **Hum. Pathol.**, 22:644-52, 1991.
- 82) METTLIN. C.; LEE, F.; DRAGO, J. AND MURPHY, G.P. – The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. **Cancer**, 67:2949-2959, 1991.

- 83) MILLER, A. & SELIJELID, R. – Cellular atypia in the prostate. **Scand. Urol. Nephrol.** **5**:17-21, 1971.
- 84) MOORE, R.A. - A Textbook of Pathology, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1945.
- 85) MOSTOFI, F.K. & PRICE JR., E.B. **Tumors of the male genital system.** Atlas of tumor pathology, 2 nd serie. Washington DC, Armed Forces Institute of pathology, 1973. v.8. p.177-75, 1973.
- 86) MOSTOFI, F.K.; SESTERHENN, I.A. & DAVIS, JR.,C.J. – Malignant change in hiperplastic prostate glands. The AFIP experience. **Urology**, **34** (6 suppl.):49-51, 1989.
- 87) MOSTOFI, F.K.; SESTERHENN, I.A. & DAVIS, JR., C.J. – Prostatic carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies. **Hum. Pathol.**, **23**:223-41, 1992.
- 88) MOSTOFI, F.K.; SESTERHENN, I.A.; DAVIS, C.J.JR. – A pathologist's view of prostatic carcinoma. **Cancer**, **71** (3 suppl.):906-32, 1993.
- 89) NAGLE, R.B.; BRAWER, M.K.; KETTELSON, J. AND CLARK, V. – Phenotypic relationships of prostatic intraepithelial neoplasia to invasive prostatic carcinoma. **Am. J. Pathol.** **138**:119-28, 1991.
- 90) NELLER, VON. K. & NEUBÜRGER, K. Ueber atypische Epithelwucherungen und beginnende karzinome in der senilen prostata. – **Muenchen Med. Wschr.** **73**:57-59, 1926.
- 91) NOGUCHI, M.; YAHARA, J.; KOGA, H.; NAKASHIMA, O.; NODA, S. – Necessity of repeat biopsies in men for suspected prostate cancer. **Int. J. Urol.**, **6**:7-12, 1999.
- 92) NORBERG, M.; EGEVAD, L.; HOLMBERG, L.; SPAREN, P.; NORLEN, B.J.; BUSCH, C. – The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. **Urology**, **50**:562-566, 1997.

- 93) O'DOWD, D.J.; MILLER, M.C.; OROZCO, R.; VELTRI, R.W. – Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. **Urology**, **55**:553-58, 2000.
- 94) OESTERLING, J.E.; SUMAN, V.J.; ZINCKER, H.; BOSTWICK, D.G. – PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. **Urologic Clinics of North America**, **20**:687-93, 1993.
- 95) ORTEL, H. – Involucionary change un prostate and female brest in relation to cancer development. **Can. Med. Assoc. J.**, **16**:23-41, 1926.
- 96) OYASU, R.; BAHNSON, R.R.; NOWELS, K.; GAMETT, J.E. – Cytological atypia in the prostate gland: frequency, distribution, and possible relevance to carcinoma. **J. Urol.**, **135**:959-62, 1986.
- 97) PACELLI, A. AND BOSTWICK, D.G. – Clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens. **Urology**, **50**:355-359, 1997.
- 98) PARK, C.; GALANG, C.; JOHENNIG, P. AND MAKSEM, J. – Follow-up aspiratio biopsies for displasia of the prostate gland. **Lab. Invest.**, **60**:70 A-70 A, 1989.
- 99) PAULSON, D.F.; PISERCHIA, P.V. & GARDNER, W. – Predictors of lymphatic spread in prostatic adenocarcinoma: Uro-oncology reserch group study. **J. Urol.**, **123**:697-99, 1980.
- 100) PERACHINO, M.; DI CIOLO, L.; BARBETTI, V. ET AL. – Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. **Eur. Urol.**, **32**:155-59, 1997.
- 101) PERLMAN, E.J. AND EPSTEIN, J.I. – Blood group antigen expression in dysplasia and adenocarcinoma of the prostate. **Am. J. Surg. Pathol.**, **14**:810-18, 1990.
- 102) PETEIN, M.; MICHEL, P.; VAN VELTHOVEN, R.; PASTEELS, J.L.; BRAWER, M.K.; DAVIS, J.R.; NAGLE, R.B. AND KISS, R. Morphonuclear relationship

between prostatic intraepithelial neoplasia and cancers as assessed by digital cell image analysis. **Am. J. Clin. Pathol.**, **96**:628-34, 1991.

- 103) PETERSEN, R.O. Prostate and seminal vesicles. In: _____. – **Urologic Pathology**. 2 ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1992. p. 575-73.
- 104) QIAN, J.; WOLLAN, P.; BOSTWICK, D.G. – The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. **Hum. Pathol.**; **28**:143-48, 1997.
- 105) QUINN, B.D.; CHO, K.R., EPSTEIN, J.I. – Relationship of severe dysplasia to stage B adenocarcinoma of the prostate. **Cancer**, **65**:2328-37, 1990.
- 106) RAVIV, G.; JANSSEN T.; ZLOTTA, A.R.; DESCAMPS, F.; VERHEST, A; SCHULMAN, C.C. – Prostatic intraepithelial neoplasia: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. **J. Urol.**, **156**:1050-5, 1996.
- 107) RAVIV, G.; ZLOTTA, A.R.; JANSSEN, TH.; DESCAMPS, F.; VANEGAS, J.P.; VERHEST, A.; SCHULMAN, C.C. – Do prostate specific antigen and prostate specific antigen density enhance the detection of prostate carcinoma after initial diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia without concurrent carcinoma. **Cancer**, **77**:2103—8, 1996.
- 108) RICH, A.R. – On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate. **J. Urol.**, **33**:215-23, 1935.
- 109) SAKR, W.A. – Prostatic intraepithelial neoplasia: A marker for high-risk groups and a potential target for chemoprevention. **Eur. Urol.**, **35**:474-78, 1999.
- 110) SAKR, W.A.; BILLIS, A.; EKMAN, P.; WILT, T.; BOSTWICK, D.G. – Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) In proceedings from the WHO-meeting on Premalignant Lesions in the Genito-urinary Tract. **Scand. J. Urol. Nephrol.** (suppl.), **205**:11-18, 2000.

- 111) SAKR, W.A.; GRIGNON, D.J.; CRISSMAN, J.D.; HEILBRUN, L.K.; CASSIN, B.K.; PONTES, J.E.; HAAS, G.P. – High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. **In Vivo**, **8**:439-43, 1994.
- 112) SAKR, W.A.; GRIGNON, D.J.; HASS, G.P. – Pathology of premalignant lesions and carcinoma of the prostate in African-American men. **Semin. Urol. Oncol.**, **16**:214-20, 1998.
- 113) SAKR, W.A.; GRIGNON, D.J.; HAAS, G.P.; HEILBRUM, L.K.; PONTES, J.E.; CRISSMAN, J.D. – Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. **Eur. Urol.**, **30**:138-44, 1996.
- 114) SAKR, W.A.; HAAS, G.P.; CASSIN, B.J. ET AL. – The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. **J. Urol.**, **150**:379-85, 1993.
- 115) SAKR, W.A.; SARKAR, F.H.; SREEPATHI, P.; DROZDOWICZ, S. AND CRISSMAN, J.D. – Measurement of cellular proliferation in human prostate by AgNOR, PCNA, and SPF. **Prostate**, **22**: 147-54, 1993.
- 116) SESTERHENN, I.A.; BECKER, R.L.; AVALLONE, F.A.; MOSTOFI, F. K.; LIN, T.E. AND DAVIS, C.J.JR. – Image analysis of nucleoli and nucleolar organizer regions in prostatic hiperplasia, intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. **J. Urogen Pathol.**, **1**:61-74, 1991,
- 117) SHEPHERD, D.; KEETCH, D.W.; HUMPHREY, P.A.; SMITH, D.S. AND STAHL, D.J. – Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. **Urology**, **1**:61-74, 1991.
- 118) SHIN, M.; TAKAYAMA, H.; NONOMURA, N.; WAKATSUKI, A.; OKUYAMA, A.; AOZASA, K. – Extent and zonal Distribution of Prostate intraepithelial Neoplasia in Patients with Prostatic Carcinoma in Japan: Analysis of Whole-Mounted Prostatectomy Specimens. **The Prostate**, **42**:81-87, 2000.

- 119) SILVESTRI, F.; BUSSANI, R.; PAVLETIC, N. BASSAN, F. – Neoplastic and Borderline Lesions of the Prostate: Autopsy Study and Epidemiological Data. **Path. Res. Pract**, **191**:908-16, 1995.
- 120) SKJOOTEN, F.J.; BERNER, A.; HARVEI, S.; ROBSAHM, T.E.; TRETTLI, S. – Prostatic intraepithelial neoplasia in surgical resections. Relationship to coexistent adenocarcinoma and atypical adenomatous hiperplasia of the prostate. **Cancer**, **79**:1172-79, 1997.
- 121) SOGANI, P.C.; ISRAEL, A.; LIEBERMAN, P.H.; LESSER, M.L. & WHITMORE, JR. W.F. – Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. **Urology**, **25**:223-27, 1985.
- 122) STORMONT, T.J.; FARROW, G.M.; MYERS, R.P.; BLUTE, M.L.; ZINCKE, H.; WILSON, T.M. & OESTERLING, J.E. – Clinical stage Bo or T1c prostate cancer: nonpalpable desiasse identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. **Urology**, **41**:3-8, 1993.
- 123) TANNENBAUM, M. – **Histopathology of the prostate glans. In:** Urologic Pathology: The prostate. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977. p.303-97.
- 124) TRONCOSO, P.; BABAIAN, R.J.; RO, J.Y.; GRIGNON, D.J.; VON ESCHENBACH, A.C.; AYALA, A.G. – Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomia specimes. **Urology**, **34**(6 suppl.):52-6, 1989.
- 125) WEINBERG, D.S. AND WEIDNER, N. – Concordance of DNA content between prostatic intraepithelial neoplasia and concomitant invasive carcinoma. Evidence that prostatic intraepithelial neoplasia is a precursor of invasive prostatic carcinoma. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, **117**:1132-37, 1993.
- 126) WEINSTEIN, M.H. AND EPSTEIN, J.I. – Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. **Hum. Pathol.**, **24**:624-9, 1993.

- 127) WEINSTEIN, M.H.; GREENSPAN, D.L. AND EPSTEIN, J.I. – Diagnosis rendered on prostate needle biopsy in community hospitals. **Lab. Invest.**, 72:A 85-A 85, 1995.
- 128) WILLS, M.L.; HAMPER, U.M.; PARTIN, A.W.; EPSTEIN, J.I. – Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. **Urology**, 49:367-73, 1997.
- 129) WILEY, E.L.; DAVIDSON, P.; MCINTIRE, D.D.; SAGALOWSKY, A.I. – Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. **Urology**, 49:692-96, 1997.
- 130) ZLOTTA, A.R.; SCHULMAN, C.C. – Clinical evolution of prostatic intraepithelial neoplasia. **Eur. Urol.**, 35:498-503.