

Exame com Marcador Sérico e de Diagnóstico do Câncer de Próstata: PSA sérico, estadiamento e histopatológico: uma relação de eficácia

Examination with Serum Marker and Diagnosis of Prostate Cancer: serum PSA, staging and histopathology - a relationship of effectiveness

Pachêco WB¹, Sauaia ALP², Sauaia BA³, Nascimento MDSB⁴.

Universidade Federal do Maranhão (UFMA) - Departamento de Patologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Resumo

Introdução: Em decorrência da melhoria nos mecanismos indicadores e de diagnóstico, a prevalência do câncer de próstata, assim como sua alta incidência no Brasil e no Mundo preocupa as autoridades de saúde pública. **Objetivo:** Objetivou-se analisar a eficácia da realização do protocolo com exame marcador indicativo e de diagnóstico do câncer de próstata, em 163 pacientes, com 65 anos e mais, PSA > 20, Gleason 3 e estadiamento III e IV, entre 2006 e 2007, assistidos no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB) em São Luís - MA. **Resultados:** O exame de PSA em relação a Gleason G3 e Estadiamento III e IV, respectivamente, apresentou uma diferença negativa (N = -66; 24,90%), (N = -54; 20,38%), enquanto que na relação Gleason G3 e estadiamento III, IV, a diferença foi positiva para o histopatológico (N = +12; 4,53%) dos casos. Os resultados sugerem que em quadros sintomatológicos e clínicos inflamatórios indicativos de prostatite, associados à faixa etária de ≥ 65 anos, seria mais apropriado a indicação direta do histopatológico, diminuindo assim o tempo de diagnóstico e possibilitando um tratamento mais rápido e eficaz. O resultado clínico, associado ao protocolo utilizado com exame inicial de PSA como possível indicativo de câncer de próstata, seguido de escore de Gleason e estadiamento, demonstrou ser ineficaz e uma perda de tempo, quando tratamos da rapidez por metástase da doença em pacientes de alto risco.

Unitermos

Câncer de próstata, PSA, valor de Gleason, Histopatologia, Epidemiologia.

Abstract

Introduction: The increase in the prevalence of prostate cancer and its higher incidence in Brazil and worldwide, as a result of improvements in diagnostic methods, is a matter of concern for public health authorities. **Objective:** Our aim was to assess the relationship of effectiveness for the current protocol for prostate cancer detection (PSA test, followed by Gleason score and histopathology) vs. histopathology in a high-risk group of 163 patients, age 65 or older and PSA > 20, Gleason 3 and stages III and IV. The patients were treated at the Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB) in S. Luis - MA, Brazil, between 2006 and 2007. **Results:** The relationship between PSA test and Gleason G3 as well as PSA and stages III and IV, showed a negative difference (N = -66; 24.90%), (N = -54; 20.38%) respectively, whereas the relationship between Gleason G3 and stages III and IV was positive for 4.53% of the cases (N = +12). These results suggest that in ≥ 65 year-old patients, with clinical and symptomatic

pictures indicating prostate inflammation, it would be more appropriate the direct referral to histopathology, therefore saving time between the final diagnosis and the onset of treatment. The clinical results showed that the present protocol (PSA followed by Gleason score and staging) is time-consuming and not efficient when high-risk patients for metastatic disease are concerned.

Key Words

Prostate cancer, PSA, Gleason, Staging, Epidemiology.

¹ Wallace Borges Pachêco – Farmacêutico, Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

² Adalgisa Lopes Pereira Sauaia – Bióloga, Mestranda especial do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

³ Bismarck Ascar Sauaia - Professor Titular da Departamento de Ciências da Saúde do Centro Universitário do Maranhão (UNICEUMA), especialista em Saúde Pública pela ENSP(FIOCRUZ), Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

⁴ Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento – Professora Adjunto do Departamento de Patologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
CORRESPONDÊNCIA : Rua 5, Nº 6, Parque Timbiras, São Luís, MA, CEP 65042-050. E – mail: wallacebp@hotmail.com. Rua Castro Alves, 748, Monte Castelo - São Luís - MA - CEP 65025-230 - E-mail: bismarcksauaia@bol.com.br

INTRODUÇÃO

A Situação do Câncer de Próstata no Brasil e no Mundo

O adenocarcinoma de próstata representa o tipo mais freqüentemente diagnosticado e a segunda causa de mortes, em populações ocidentais, com aproximadamente 200.000 novos casos, nas últimas seis décadas, na população americana.¹

No mundo são diagnosticados mais de 11 milhões de novos casos de câncer/ano, com uma estimativa de 16 milhões de novos casos até 2020².

Foram estimados para o ano de 2008, no Brasil, 49.530 casos novos de câncer de próstata, o que corresponde a 52 casos novos a cada 100 mil homens.³ As regiões Norte e Nordeste apresentam as menores taxas de incidência deste câncer na estimativa de 2008 no país.³

A Atenção ao Paciente Oncológico

A atenção ao paciente oncológico no sistema público de saúde é desenvolvida nos três níveis do sistema. A prevenção primária e o diagnóstico precoce são executados pelo primeiro nível assistencial. Porém, a partir dos exames já realizados e com forte suspeita diagnóstica, a ação seguinte envolve o médico especialista, para realizar o diagnóstico diferencial no nível secundário do sistema de saúde. O tratamento e a reabilitação são ações do nível terciário, de alta complexidade.

Exames Indicadores e de Diagnóstico

O antígeno prostático específico (PSA) é uma proteína produzida pelo epitélio glandular prostático normal e tanto nos casos benignos de hiperplasia prostática, infecções, etc., como nos casos de neoplasia prostática, seus níveis séricos, em geral estão elevados.⁴

A realização do exame de PSA e sua difusão como método de rastreamento propicia um aumento na detecção de câncer de próstata em jovens e em estádios iniciais, quando o tumor está confinado à próstata, sendo, portanto curável.⁵ Apesar destes dados, ainda existem controvérsias sobre os ganhos reais de sobrevivência global. Com o advento do uso do PSA, alguns estudos vêm demonstrando diminuição da falha bioquímica após o tratamento da doença, em estádios precoces.⁶ Não é possível afirmar ainda se o aumento da detecção de tumores em estádios precoces reflete uma verdadeira redução de mortalidade.⁴

Os valores de PSA total indicativos de recidiva tumoral variam desde > 0,1ng/ml até > 0,4 ng/ml. Existem relatos de que 100% dos homens com níveis de PSA > 0,4 ng/ml após a prostatectomia radical apresentam recidiva tumoral entre seis e quarenta e nove meses. Indica-se que este é o valor mais apropriado para caracterização de recidiva bioquímica.^{4,7}

Analisando a especificidade e sensibilidade dos níveis plasmáticos do PSA, a literatura propõe o valor limite (*cut-off*) de 2,5 ng/ml, determinando a indicação da biópsia de próstata como imperativa para níveis elevados de PSA (geralmente acima 4 ng/ml) e, mais recentemente, para pacientes com idade abaixo de 55 anos e PSA acima de 2,5 ng/ml.⁸

O PSA é considerado o mais importante marcador para detectar, estadiar e monitorizar o câncer de próstata. Estudos demonstraram que o PSA pré-operatório pode prever a existência de doença extraprostática. A falta de especificidade e a inabilidade do PSA para determinar a agressividade do tumor representam as mais sérias limitações do PSA na detecção do câncer de próstata¹⁰. A literatura propõe uma variação de normalidade do PSA corrigido para cada faixa etária dos pacientes com a finalidade de melhorar a sensibilidade de detecção do câncer de próstata em homens mais jovens e a especificidade em homens mais velhos.¹¹

O diagnóstico definitivo do câncer da próstata é feito pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia, a qual deve ser considerada sempre que houver anormalidades no toque retal ou na dosagem do PSA.¹²

Da mesma forma, o sistema de Gleason tem sido também introduzido para ajudar a prever a evolução e prever o estágio patológico.⁹ Os estudos anátomo-patológicos determinam o escore de Gleason, informando sobre a provável taxa de crescimento do tumor e sua tendência à disseminação, além de ajudar na determinação do melhor tratamento para o paciente.³

Na graduação histológica de Gleason, as células do câncer são comparadas às células prostáticas normais. Quanto maior a diferença celular, mais agressivo será o tumor e mais rápida será sua disseminação.¹² A graduação do escore de Gleason baseia-se na diferenciação glandular e no padrão de crescimento em relação ao estroma. Nesta graduação, não se consideram as atipias nucleares e, até hoje, não foi demonstrado superioridade da avaliação nuclear em relação ao padrão glandular no adenocarcinoma da próstata.¹¹

O Exame de toque prostático é recomendável no estadiamento da doença, bem como para definição do tratamento, sendo sensível, porém pouco específico.

A Classificação TNM e os Métodos de Diagnósticos por Imagem

A classificação TNM é aplicável em casos de adenocarcinomas. O carcinoma de células transicionais da próstata é classificado como um tumor uretral. Os procedimentos para avaliação das categorias são; T (tamanho do tumor), N (linfonodos regionais) e M (metástases).¹³ Os mesmos parâmetros devem ser utilizados para a

pesquisa de metástases linfáticas, utilizando-se métodos de imagem pélvica como o ultra-som, a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética.¹⁴

O presente trabalho objetivou analisar a eficácia e a importância dos diferentes exames: marcador sérico e de diagnóstico tendo em vista a relação entre o escore de Gleason, PSA e o estadiamento do câncer de próstata, para estabelecer um protocolo preciso, rápido, associado à clínica e às variáveis epidemiológicas que trata a literatura, sobre os riscos de desenvolver câncer de próstata, possibilitando melhor qualidade de vida ao paciente oncológico com 65 anos e mais.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar a eficácia da realização do protocolo com exame marcador indicativo e de diagnóstico do câncer de próstata, fundamentando-se nas informações de frequência de casos registrados, suas diferenças negativas e positivas em relação aos níveis de PSA, escore de Gleason e estadiamento dos pacientes atendidos no CACON-IMOAB, em São Luís - MA.

Específicos

Avaliar as informações de frequências negativas e positivas entre um e outro tipo de exame realizado: antígeno prostático específico (PSA), estadiamento e escore de Gleason utilizados como indicador e no diagnóstico oncológico, para estabelecer parâmetros de eficácia no atendimento a possíveis portadores de câncer de próstata atendidos no CACON – IMOAB, após indicação clínica de variáveis epidemiológicas, principalmente a idade acima de 65 anos e quadros infecciosos de próstata.

Estabelecer um protocolo a ser seguido com o paciente que chega à unidade de referência oncológica com sinais clínicos de inflamação da próstata e idade de 65 anos e mais, com direta indicação de histopatológico do órgão – alvo ou prostatectomia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de Estudo e Local da Coleta de Dados - O presente estudo é do tipo investigativo, descritivo, retrospectivo, documental e quantitativo, que relaciona a eficácia do indicador e exames de diagnóstico para o câncer de próstata. A pesquisa foi desenvolvida no CACON – IMOAB, localizado em São Luís, Maranhão, unidade de referência para a assistência oncológica no estado.

Crerios de Exclusão - Foram excluídos da análise todos os pacientes com quadros negativos ou positivos

para o câncer de próstata e idade inferior a 65 anos, assistidos e diagnosticados no mesmo período no CACON – IMOAB, São Luís, MA.

Procedimentos Metodológicos - Foi utilizada uma amostra de conveniência constituída por 163 pacientes com 65 anos ou mais, com diagnóstico comprovado para o câncer de próstata obtida no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do IMOAB, referente aos anos de 2006 e 2007. A pesquisa tomou como base, pacientes com idade igual e superior a 65 anos, assim como os dados clínicos e patológicos da dosagem plasmática do antígeno prostático específico (PSA > 20ng/ml), estadiamento III e IV, expresso por escore G3 na escala de Gleason. Os parâmetros laboratoriais - níveis de PSA, escore de Gleason e estadiamento - foram estratificados da seguinte forma: 1) PSA: Valor > 20,0 ng/ml; 2) para entendimento da Escala de Gleason, a graduação histológica caracteriza, comparativamente, as células do câncer com as células prostáticas normais, fazendo surgir Grau 3 (7 a 10): pouco diferenciado/indiferenciado; 3) a classificação TNM é aceita internacionalmente para descrever e comparar padrões de apresentação da doença, impacto do rastreamento e acesso ao tratamento. As categorias T,N,M expressam: Estádio III T3 N0 M0 Qualquer G; Estádio IV T4 N0 M0 Qualquer G.^{14,12,15,32,16}

Procedimentos Éticos - Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUPD) da Universidade Federal do Maranhão, por meio do parecer consubstanciado nº 176/09. Para o desenvolvimento da pesquisa foi apresentado ao IMOAB o Termo de Compromisso para Uso de Dados em Prontuários, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS), e liberação por parte da Instituição.

Análise Estatística - A análise dos dados foi efetuada utilizando-se estatística descritiva e valores de frequência, na relação entre o número de pacientes diagnosticados com 65 anos ou mais, PSA > 20ng/ml, estágio III e IV, escore de Gleason G3.

RESULTADOS

Foram estudados 163 pacientes com câncer de próstata, na cidade de São Luís, Maranhão, atendidos e diagnosticados no CACON - IMOAB entre os anos de 2006 e 2007.

Na tabela 1, foi demonstrado que as maiores frequências em exames de diagnósticos, respectivamente para ≥ 65 anos, são observados com escore de Gleason (G3) e estadiamento III, IV, respectivamente (N=163; 61,51%) e (N= 151; 56,98%).

Tabela 1

Distribuição geral de frequência por idade dos casos de câncer de próstata, sua relação com os métodos indicador e de diagnósticos, em pacientes atendidos no CACON-IMOAB, entre os anos de 2006 e 2007. São Luís, MA.

Idade/Diagnóstico	Gleason G3		Estadiamento III, IV		PSA > 20	
	F	%	F	%	F	%
≥65 anos	163	61,51	151	56,98	97	36,60
<65 anos	47	17,73	33	12,45	24	9,06
Total parcial	210	79,24	184	69,43	121	46,66
Total Geral	265		100			

Tabela 2

Distribuição de frequência negativa e positiva, dos diagnósticos, considerando o número total de casos de câncer de próstata indicados por PSA > 20ng/ml, Estadiamento III e IV e, Gleason G3, em pacientes com 65 anos e mais, atendidos no CACON-IMOAB, entre os anos de 2006 e 2007. São Luís, MA.

Diagnóstico negativo	Gleason G3		Estadiamento III, IV	
	F	%	F	%
PSA > 20ng/ml	(97 - 163) → (N= - 66; 24,90%)		(97- 151) → (N= - 54; 20,38%)	
Diagnóstico Positivo			(163 - 151) → (N= +12; 4,53%)	
Gleason G3				

A tabela 2, mostra que o diagnóstico do câncer de próstata, estabelecido por exame de PSA em relação a Gleason G3 e Estadiamento III e IV, respectivamente, apresentou uma diferença negativa e correspondente a (N= -66; 24,90%), (N= -54; 20,38%), enquanto que na relação Gleason G3 e estadiamento III, IV apresentou uma diferença positiva para o histopatológico, correspondente a 4,53% dos casos (N=+12). Os resultados demonstram que em quadros sintomatológicos e clínicos inflamatórios indicativos de prostatite e associados à faixa etária de ≥ 65 anos, seria mais apropriada a indicação direta do histopatológico, diminuindo, assim, o tempo de diagnóstico e possibilitando um tratamento mais rápido e eficaz.

DISCUSSÃO

A gravidade da doença, a falta de informação e o aumento da morbidade-mortalidade de pacientes acometidos por câncer de próstata no Maranhão, assim como a busca por um diagnóstico mais rápido e eficaz, associado à idade e clínica do paciente, motivou a realização deste estudo, que se baseou nos níveis de PSA > 20ng/ml, escore de Gleason G3 e estadiamento do tumor III e IV.

A pesquisa revelou que o diagnóstico para adenocarcinoma de próstata, quando do primeiro atendimento do paciente, deve levar em consideração a clínica da doença e em casos de concorrência positiva, estabelecida pela idade com 65 anos ou mais, com quadro de inflamação

de próstata e história na família, o possível portador deverá ser conduzido diretamente para a realização de histopatologia e prostatectomia.

Apesar do exame de PSA ser considerado o mais importante marcador para detectar, estadiar e monitorizar o câncer de próstata,⁹ nossos resultados estabelecem que, em casos diferenciados, o exame direto de diagnóstico histopatológico e, se possível, a extirpação do órgão, constituem o procedimento adequado.

Estudos demonstraram que o PSA pré-operatório pode prever a existência de doença extraprostática. Da mesma forma, o sistema de Gleason também tem sido introduzido para ajudar a prever a evolução e metastização, bem como o estágio patológico.⁹

Nossos resultados concordam com a citação bibliográfica, “a falta de especificidade, a inabilidade do PSA para determinar a agressividade do tumor representam as mais sérias limitações do exame na detecção do câncer de próstata”.¹⁰

Nesta pesquisa identificou-se maior frequência de indivíduos com estadiamento III na faixa etária selecionada, significando que na região a busca pelos serviços de saúde ocorreu tardiamente e, conseqüentemente, apresentou, um agravamento da doença ao diagnóstico.¹² Disto advém a necessidade de se considerar a clínica e a idade do paciente no primeiro atendimento, indicando o exame de diagnóstico histopatológico direto e a prostatectomia.

O câncer, em alguns casos, exibe rápido desenvolvimento metastático, levando à morte. Portanto, um diagnóstico rápido e um protocolo que considere a idade e a clínica do paciente devem ser aplicados, favorecendo a sobrevida do portador de adenocarcinoma.

De acordo com a bibliografia referenciada, uma das limitações do PSA como marcador tumoral é o fato de ser não específico do câncer prostático, podendo também apresentar valores elevados, em casos de câncer de mama e de rim. Observa-se, ainda que este marcador sérico pode ser detectado, em tecido pancreático e glândulas salivares, em baixas concentrações, como também no endométrio, leite humano, glândulas anais e sudoríferas. O PSA é marcador tecidual, porém não específico para tumor, pois sua sensibilidade e especificidade não permitem a utilização do mesmo como método isolado.¹⁷ Isto reforça os resultados da pesquisa, que sugerem que sejam analisados o quadro clínico em associação com a faixa etária (idade \geq 65 anos) para se definir o protocolo de diagnóstico e a prostatectomia.

O comportamento da distribuição quanto à relação entre estadiamento, níveis de PSA e escore de Gleason e a eficácia dos métodos, reflete a gravidade da patologia e o momento tardio da realização dos exames de diagnóstico na unidade.^{7,18,19} Sabe-se que lesões com escore de Gleason 2-4 (bem diferenciados) têm um comportamento mais indolente.¹⁵

Nossos resultados corroboram a citação de Farkas *et al*⁸ e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica⁹, que considera o estadiamento patológico, o mais poderoso parâmetro de previsão do comportamento tumoral e do resultado do tratamento. As chances de cura dos pacientes com câncer de próstata diminuem significativamente, quando o estadiamento patológico indica acometimento das margens cirúrgicas, penetração no tecido periprostatico, invasão das vesículas seminais e, finalmente, metástases locais ou distantes, como referidas pelo *American Joint Comitee on Câncer*¹⁴ e *American Urological Association*.¹⁶

Foi possível verificar concordância entre os resultados da pesquisa e as citações bibliográficas, onde o PSA, em casos de possíveis portadores de Câncer de próstata com 65 anos ou mais, apresentam diferenças negativas em frequência na relação com Gleason G3 e Estadiamento III e IV.

Os índices mostrando o grau de comprometimento do tumor são alarmantes, sendo necessário implementar um protocolo de atendimento com realização de exames de diagnósticos considerando a idade e os sinais clínicos da patologia.

CONCLUSÃO

Os casos de câncer de próstata vem crescendo a cada ano, no Maranhão, constituindo um grave problema de saúde pública. A neoplasia maligna de próstata foi confirmada com predominância positiva e igual a 4,53%, quando se realiza o exame de histopatológico. A utilização do antígeno prostático específico (PSA) no diagnóstico do câncer de próstata demonstrou ineficácia em relação ao estadiamento e escore de Gleason, no atendimento à clínica indicativa de câncer de próstata em pacientes dessa faixa etária.

Nosso estudo sugere que o protocolo atual, com a indicação do diagnóstico pelo PSA $>20\text{ng/ml}$, a confirmação através do estadiamento III e IV e escore de Gleason G3, em pacientes com 65 anos ou mais, precisa ser substituído por um protocolo mais eficaz e rápido no atendimento a esses pacientes. Portanto, o exame de PSA como possível marcador de câncer de próstata, demonstrou ser perda de tempo e ineficaz, no atendimento desses pacientes de alto risco, enquanto o escore de Gleason e estadiamento permitem maior rapidez no diagnóstico e avaliação de risco de por metástase e início do tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de próstata representa um problema de saúde pública no Maranhão, sendo o tumor mais freqüente entre os homens e curável quando diagnosticado precocemente. O procedimento rápido e correto para eliminar o câncer de próstata e ou minimizar o agravo ao paciente é fundamental para a manutenção da vida.

O diagnóstico com indicação e histopatologia assim como o tratamento, por parte da população afetada é tardia, considerando-se o PSA sérico, escore de Gleason e estadiamento. É necessário a construção de um protocolo para atendimento de pacientes com 65 anos ou mais, apresentando prostatite e história na família para o câncer de próstata, que justifique rapidez no tratamento e melhoria da qualidade de vida.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Furuya, Y *et al.*, Prostate - specific antigen, prostate volume and transition zone volume in Japanese patients with histologically proven benign prostatic hyperplasia. *Int. Urol. Nephrol.*, 2001; v 33, n 4, p 645 - 648.
2. World Health Organization. *World Cancer Report*. Disponível em: <www.who.int/cancer/en> - (WHO), 2007; Acesso em 19 mar.
3. INCA. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativa da Incidência de Câncer no Brasil*. 2008. Rio de Janeiro (Brasil): INCA.
4. Amadei, LPP. *Evolução bioquímica através de medidas seriadas de antígeno prostático específico (PSA)* de

- pacientes submetidos a braquiterapia com implante de semente de 125I no tratamento do adenocarcinoma de próstata. Tese de doutorado em Ciências. Universidade de São Paulo, 2008. 163 p.
5. Farkas A *et al.* National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. *Urology*. 1998. v 52 n 3, 444-448.
 6. Galper LS *et al.* Evidence to Support a Continued Stage Migration and Decrease in Prostate Cancer Specific Mortality. *Urology*. 175(3), 2006. p. 907-912.
 7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Projeto Diretrizes. Câncer de Próstata Localizado: Progressão Bioquímica (PSA) após Tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Rio de Janeiro, 2006; v 1, n 1, p 1 a 12.
 8. Martins A.C.P. *et al.*, Free PSA and prostate volume on the diagnosis of prostate carcinoma. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2003; v18 (supl.5), p 22-23
 9. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated. *J Urol*. New York, 1989; v 141, p 105 – 107.
 10. Fleisher M *et al.*, Practice Guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. 2005.
 11. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 1993; v 4, p 270 - 286.
 12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer da Próstata: documento de consenso, 2002. Rio de Janeiro (Brasil): INCA, 24p.
 13. UICC. União Internacional Contra o Câncer. TNM: Classificação de Tumores Malignos. 6. ed. Rio de Janeiro. 2004. 254 p.
 14. AJCC, American Joint Committee on Cancer. Manual de estadiamento do câncer/American Joint Committee on Cancer; 6 ed. Porto Alegre; Art Méd, 2004. 432 p.
 15. Hering FLO, Srougi M. Adenocarcinoma de próstata: correlação entre o valor sérico do PSA pré-operatório, doença extraprostática e progressão do tumor. *J Bras Urol*. São Paulo, 1995; v 3, p 21 - 51.
 16. American Urological Association. Prostate cancer. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update.
 17. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J. Urol*. Baltimore, 2000; n 6, v 163, p 1259 - 1260, Baltimore.
 18. Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes. Biopsia de Próstata. Rio de Janeiro: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Rio de Janeiro. SBU, 2006; p 1 - 6.
 19. Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes. Câncer de Próstata: Fatores Prognósticos. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Rio de Janeiro. SBU, 2006; p 1 - 9.
 20. Gonçalves IR, Padovani C, Popim, RC. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/scielo.php>, 2008 pdf.
 21. Lauren, W.; Arbor, A. & Colaboradores: Sintomas Urinários e Estado de Saúde. Universidade de Michigan, 1992. Disponível em: http://www.tratamento.docancer.com/_2009.pdf.