

# Carcinoma Prostático de Pequenas Células (Neuroendócrino): Relato de Caso

## Prostatic Small Cell carcinoma (Neuroendocrine): Case Report and Literature Review

Carlos Henrique Câmara de Souza<sup>1</sup>, Jairo Maropo de Alencar<sup>1</sup>, Kennedy Soares Carneiro<sup>2</sup>, Alcendino de Almeida Junior<sup>3</sup>, Márcio Alexandre Terra Passos<sup>4</sup>, Sumara Moreira Leal Lacerda de Araújo<sup>5</sup>.

### Resumo

O câncer de próstata de pequenas células (CPPC), ou neuroendócrino, é um raro tumor e apresenta alta mortalidade, com sobrevida média de 10 meses após o diagnóstico. Representa cerca de 1% de todos os cânceres de próstata. A maioria dos casos de CPPC têm doença avançada com baixos níveis de antígeno prostático específico (PSA) ao diagnóstico, mostrando a importância do exame físico correto na suspeição precoce. Seu tratamento é baseado em quimioterapia, principalmente, sendo o etoposídeo e a cisplatina os mais utilizados. Nós relatamos um caso sintomático ao diagnóstico sendo tratado com etoposídeo e cisplatina, com óbito após 10 meses de início dos sintomas.

**Palavras-chave:** Câncer. Neurologia. Quimioterapia.

**Como citar esse artigo.** Souza CHC, Alencar JM, Carneiro KS, Junior AA, Passos MAT, Araújo SMLL. Carcinoma Prostático de Pequenas Células (Neuroendócrino): Relato de Caso. Revista Saúde. 2013 Jan./Dez.; 04 (1/2): 17-22.

### Abstract

Prostatic small cell carcinoma (PSCC), or neuroendocrine tumor, is a rare and high mortality tumor, with a mean survival of 10 months after diagnosis. Represents about 1% of all prostate cancers. Most cases of PSCC have advanced disease with low levels of prostate specific antigen (PSA) at diagnosis, showing the importance of proper physical examination in suspected early. Treatment is primarily based chemotherapy and etoposide and cisplatin are the most commonly used. We report a case symptomatic at diagnosis being treated with etoposide and cisplatin, who died 10 months after onset of symptoms.

**Keywords:** Cancer. Neurology. Chemotherapy.

### Introdução

O câncer atualmente é a segunda causa de morte no Brasil e no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Com o aumento da expectativa de vida e vasta utilização de antígenos prostáticos específicos como métodos de triagem, houve um aumento no número de homens idosos diagnosticados com câncer de próstata. Em 2011, 184.384 pessoas morreram por conta da doença no País. Devem surgir 576.580 novos casos de câncer no Brasil em 2014. Depois do tumor de pele não melanoma, o que mais acomete homens é o câncer de próstata (estimativa de 68,8 mil), que responde por 33,7% da incidência nesse público quando se exclui o de pele. Especula-se que as taxas de incidência em 2014 (por cem mil habitantes) nas regiões do país, em ordem decrescente, serão Sul (91,24), Sudeste (88,06), Centro-Oeste (62,55), Nordeste (47,46) e Norte (30,16) (MS/INCA, 2013). O Carcinoma Prostático de Pequenas Células (CPPC) é um subtipo raro de tumor prostático, representando aproximadamente 1%, ou menos, de todos os CP (Demirtaş et al., 2013; Venyo et al., 2012).

Embora o CPPC muitas vezes seja considerado ter origem de uma proliferação neuroendócrina ou, possivelmente, de uma dediferenciação de um carcinoma acinar, a etiologia precisa permanece incerta. Este tipo histológico é mais frequentemente encontrado no pulmão (Demirtaş et al., 2013).

O toque retal possui grande importância nas afecções tumorais da próstata. O CPPC apresenta uma peculiaridade, não apresentam níveis elevados do Antígeno Prostático Específico (PSA) e apresentam redução de receptores androgênicos. Características estas que costumam não ocorrer no adenocarcinoma de próstata convencional (CP) (Demirtaş et al., 2013). A frequente não alteração do PSA faz do toque retal um importante meio de suspeição precoce do CPPC. Entretanto em muitas das vezes a realização do toque retal apresenta polêmicas culturais e simbólicas que interferem diretamente na decisão de realizar o mesmo, criando barreiras para a maioria dos homens, uma vez que pode ser visto como uma violação ou um comprometimento da masculinidade (Gomes et al., 2008).

1. Acadêmico da Universidade Severino Sombra (USS), Centro de ciências da saúde, curso de medicina.

2. Professor adjunto da disciplina de Urologia da USS, mestrado pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (1997) e doutorado em Ciências Médicas e Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo (2006) em medicina.

3. Professor titular da disciplina de Urologia da USS, mestre em medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4. Professor Assistente da USS nas disciplinas de grandes Temas de cirurgia e Fundamentos em Cirurgia. Mestrando no Programa de Pós Graduação em Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Membro da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva.

5. Bióloga mestranda da escola de tecnologia de processos químicos e bioquímicos da Universidade do Federal do Rio de Janeiro(UFRJ).

Deve-se reconhecer precocemente as neoplasias malignas que afetam a próstata pois as mesmas, se diagnosticadas em fase inicial, podem apresentar chances significativas de cura. O CPPC é mais agressivo e apresenta metástase precoce com prognóstico sombrio de sobrevida média de 10 meses após o diagnóstico. Apesar de ser um subtipo raro, sua suspeição e reconhecimentos precoces são a única chance de cura. Este artigo tem por objetivo relatar um caso e revisar a respeito do CPPC, evidenciando para a comunidade científica a importância de sua suspeição e detecção precoces.

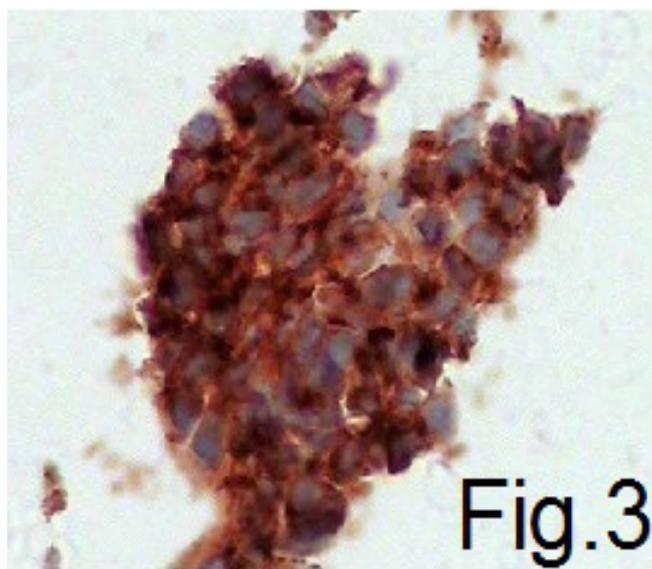
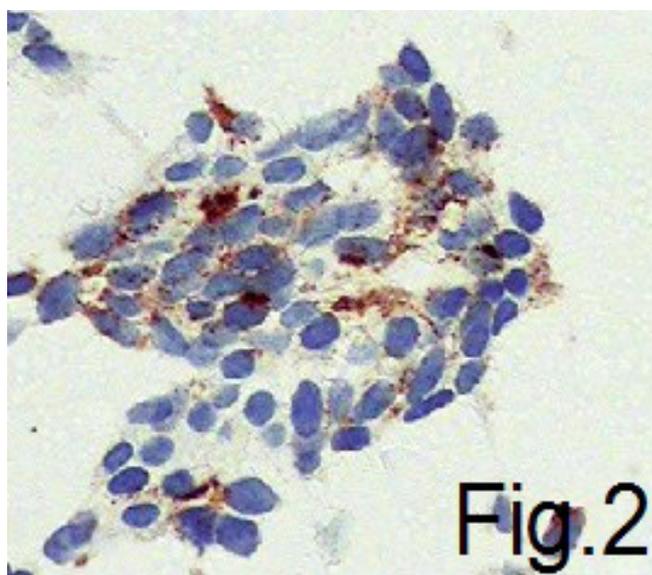
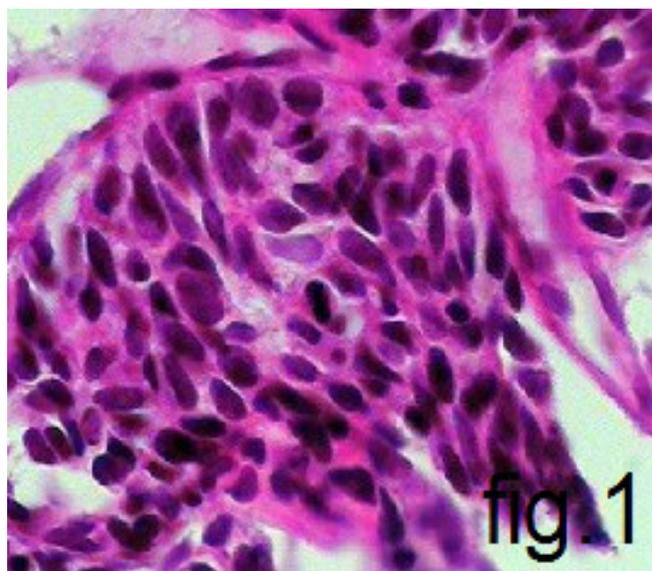
## Relato de Caso

PM, 55 anos, branco, em dezembro de 2011 iniciou dor pós-miccional, constipação, fezes filiformes, hiporexia e perda ponderal, com piora progressiva, iniciando dor perineal constante, urgência e nictúria de 3 a 5x por noite. No dia 03/12/2012 procurou o Hospital Universitário Sul Fluminense (HUSF) com os mesmos sintomas e ao exame de toque retal apresentou dor com próstata abaulando a luz retal, com emagrecimento significativo. Apresentou dosagem do antígeno prostático específico (PSA) de 3,2 ng/mL. Solicitado Ultrassonografia (USG) da próstata e Tomografia Computadorizada (TC) de abdome e pelve, além de biópsia com histopatológico.

A USG evidenciou próstata aumentada de tamanho, medindo 86x 64 x 68 mm, de contorno regulares e textura do parênquima heterogêneo devido a vários pequenos nódulos hiperplásicos em projeção de zona de transição. Calcificações perirretais. Volume total de 199 centímetros cúbicos e peso prostático de 208 gramas.

Na TC de abdome observou-se fígado de volume normal com contorno discretamente lobulado, evidenciando-se formações nodulares hipodensas com reforço periférico, esparsas. Aspecto sugerindo implantes secundários. A TC pélvica mostrou espessamento parietal do reto e volumoso aumento da próstata com contorno lobulado e densidade não homogênea causando compressão na porção póstero-inferior da bexiga. Não foi evidenciado linfonomegalias.

O laudo histopatológico evidenciou neoplasia maligna de alto grau representada por células pequenas de citoplasma escasso e núcleos hiper cromáticos. Na imuno-histoquímica revelou expressão de citoceratina, positividade para cromogranina e sinaptofisina e elevado índice de proliferação celular Ki-67, sendo estes achados conclusivos de carcinoma neuroendócrino de alto grau de pequenas células (tipo oat-cell). Não se observou componente de adenocarcinoma acinar usual associado (Figuras 1, 2 e 3)



**Figuras 1, 2 e 3.** CPPC de alto grau representado por células pequenas de citoplasma escasso e núcleos hiper cromáticos. O estudo-histoquímico revelou expressão de citoqueratina, positividade para cromogranina e sinaptofisina (indicando diferenciação neuroendócrina, fig. 2 e 3 respectivamente) e elevado índice de proliferação celular ki-67. Não se observa componente de AP.

Foi iniciado quimioterapia com etoposídeo e cisplatina. Após 8 meses, emagreu 25 kg, sendo submetido a colostomia de alívio. Exames laboratoriais evidenciaram LDH: 734 U/l, TGO: 45 U/l, TGP: 72 U/l, GGT: 546 U/l, FA: 397 U/l. O paciente evadiu do tratamento e segundo informações de familiares evoluiu para óbito com 10 meses desde início dos sintomas.

## Discussão

Com o aumento da expectativa de vida, doenças como o câncer de próstata, que surgem com o envelhecimento e que possuem potencial de serem detectadas e tratadas precocemente, vêm assumindo uma dimensão cada vez maior (Tonon; Schoffen 2009). Sua incidência varia no mundo, com as maiores taxas encontradas nos Estados Unidos, Canadá, Norte Europeu e Austrália. As menores são encontrados em países do extremo oriente como China, Japão e Índia (Crawford 2003; Araújo et al., 2012). Estas diferenças são atribuídas a uma combinação de fatores como a susceptibilidade genética, à exposição aos fatores de risco, nas diferenças nos cuidados de saúde e na notificação do câncer (Crawford, 2003). No Brasil, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, o câncer de próstata é a neoplasia maligna mais frequente nos homens e o segundo maior causador de mortes (MS/INCA, 2013; Tonon; Schoffen, 2009).

Embora exaustivamente pesquisado, o papel dos fatores ambientais na gênese do câncer de próstata ainda permanece não muito bem compreendido, sendo enfatizado por alguns estudos a associação desta doença com componentes dietéticos específicos, como maior risco associado ao consumo de gorduras e carnes (Guerra et al., 2005), fatores genéticos, história familiar, idade (risco geral aumenta com mais de 60 anos), raça, exposição ao cádmio, radiação e a grande associação com a atividade hormonal (Cambruzzi, et al., 2010; Wagner et al., 2012). E também há uma gama de estudos que constata uma forte associação entre a obesidade e o câncer de próstata, considerando-o também como um fator de risco (Araújo et al., 2012; Freedland; Aronson, 2004). O CPPC, aparentemente, apresenta os mesmos fatores de risco do Adenocarcinoma Prostático convencional (AP) (Wagner et al., 2012).

Pesquisas epidemiológicas nos mostram que apesar dos asiáticos possuírem menor incidência de câncer de próstata, imigrantes asiáticos nos EUA, que adotaram dietas e estilo de vida ocidentais, têm um aumento na incidência do câncer de próstata, sendo ainda menor do que a população caucasiana. Outros fatores de estilo de vida, incluindo práticas sexuais não são considerados fatores importantes relacionados ao desenvolvimento do câncer de próstata (Venyo et al., 2012).

Em relação aos tipos de tumores prostáticos, o Carcinoma Prostático de Pequenas Células (CPPC) é um subtipo raro de tumor prostático, representando menos que 1% de todos os CP (Demirtaş et al., 2013). Cerca de 50% são puros CPPC na apresentação inicial. De 25% a 50% apresentam-se com componentes de CPPC e do AP. Outros 25% a 40% dos casos são diagnosticados inicialmente como AP e recidivam após a terapia hormonal como CPPC. A mediana de intervalo entre o diagnóstico inicial de AP e CPPC é de 25 meses (Venyo et al., 2012). Podem apresentar-se em locais como laringe, esôfago, sistema urogenital e pulmão, sendo este último o órgão mais acometido por este tipo histológico (Demirtaş et al., 2013). Estima-se que 10% ocorram na próstata, sendo então um dos locais mais comuns extrapulmonares (Furtado et al., 2011; Brammer et al., 2011).

Tal como no AP a incidência do CPPC também é maior em Afro-Americanos, em comparação com Caucásios. Foi analisada a sobrevida neste mesmo tipo de população, no qual aqueles apresentaram uma sobrevida maior (16,1% e 12,8%, respectivamente). Estes dados somados aos dados de incidência, implicam que embora os afro-americanos sejam mais propensos ao CPPC, a doença apresenta-se com menos agressividade, em comparação com os caucásios (Singh et al., 2013). O que não ocorre no AP, no qual verifica-se nitidamente maior letalidade na população afro-americana (Cambruzzi et al., 2010). Em contraste com a maior parte dos AP, os CPPC não costumam secretar o antígeno prostático específico (PSA) (Brownback et al., 2009) ou apresenta-se em baixos níveis (Demirtaş et al., 2013). Em uma série de casos publicados, os níveis de PSA no soro podem variar de indetectáveis, especialmente em casos de AP convencionais com tratamento hormonal anterior, a níveis algo elevados, com média de 4,0 ng / dl (Furtado et al., 2011).

A idade média de apresentação é 65-69 anos, assemelhando-se ao AP (Demirtaş et al., 2013; Wagner et al., 2012). Possui propensão a metástase sistêmica caracterizando uma natureza agressiva e, portanto, apresenta um prognóstico ruim. No momento do diagnóstico, aproximadamente 75% dos pacientes já estão em fase avançada. As metástases são comuns em nódulos linfáticos, fígado, ossos, pulmão, cérebro, pericárdio, reto e bexiga (Demirtaş et al., 2013). Além disso, em 30% dos casos, o foco primário pode não ser identificado (Demirtaş et al., 2013; Brammer et al., 2011).

Em relação às metástases ósseas, o CPPC apresenta-se com lesões osteolíticas enquanto que no AP possuem lesões osteoblásticas e densas. Estes recursos permitem-nos a suspeita do diagnóstico de CPPC antes da confirmação histopatológica (Venyo et al., 2012; Grignon 2004).

Geralmente, a sobrevida é inferior a 1 ano na

doença difusa, com média de 10 meses, e de 34 meses em carcinomas limitados à próstata (Demirtaş et al., 2013; Furtado et al., 2011; Grignon 2004). Não parece haver nenhuma diferença significativa de sobrevivência entre CPPC puro e o adenocarcinoma de células mistas, isto é, com componentes de AP e de CPPC (Wagner et al., 2012). No entanto, em um relato único publicado na literatura, houve remissão completa de um caso de CPPC, com componentes de AP convencional, 36 meses após o diagnóstico (Brammer et al., 2011).

O CPPC e AP possuem clínica e distribuição anatômica semelhantes, ambas apresentando poucos ou nenhum sintoma, comentando a próstata multifocalmente e/ou em regiões periféricas, o que faz com que ao toque retal possamos detectar alterações, como a palpação de um nódulo caracterizando a importância do exame físico para a suspeição precoce (Wagner et al., 2012). Afirma-se que a maioria dos pacientes com CPPC são sintomáticos ao diagnóstico, ao contrário de pacientes com AP isolado (Venyo et al., 2012). Um quadro clínico bastante comum é um paciente com metástases ósseas em terapia hormonal, que de repente desenvolve metástases em locais incomuns (por exemplo, fígado), sem um aumento no PSA sérico (Grignon, 2004).

Pacientes com sintomas como disúria, urgência urinária, hematúria, hematospermia e alterações da defecação, geralmente possuem doença localmente avançada ou metastáticas (Wagner et al., 2012). Dor óssea e/ou fraturas são associados à metástase óssea. Como dito anteriormente, o nível de PSA não está aumentado na maioria dos pacientes CPPC (Venyo et al., 2012). Em cerca de 10% os sintomas apresentados podem estar relacionados a metástases que secretam hormônios, como o ACTH e ADH, podendo apresentar síndromes paraneoplásicas (Wagner et al., 2012).

A morfologia continua sendo o padrão para estabelecer um diagnóstico de CPPC, demonstrando características histológicas semelhantes a carcinomas de pequenas células de outros órgãos, inclusive do pulmão

(Singh et al., 2013; Venyo et al., 2012; Grignon 2004). Revela-se então na microscopia: Células individuais que tendem a ser de forma oval ou com citoplasma escasso angulado; limites indistintos e moldagem nuclear; o núcleo tende a ser pequeno (menos do que o diâmetro 3 linfócitos em repouso), embora ocasionalmente possam ser maiores. As células podem estar presentes; a cromatina nuclear é delicadamente granulada (um padrão sal e pimenta); o nucléolos estão ausentes ou são pequenos; as mitoses e apoptose são frequentes, tornando a necrose uma característica comum; a Classificação de Gleason não é usada para para o CPPC (Venyo et al., 2012).

A maioria dos casos apresentam as tradicionais células “oat cell”, enquanto cerca de 1/3 dos casos podem conter características intermediárias de CPPC, com citoplasma mais abundante e ocasionais nucléolos visíveis, podendo então o CPPC apresentar-se como um subtipo puro ou em combinação com AP tradicional. Quando presentes elementos de um AP convencional, o diagnóstico do CPPC torna-se mais difícil, podendo haver um diagnóstico errôneo, ou seja, ser interpretada como área de células “desdiferenciadas” ou de alto grau (padrão de Gleason 5) (Singh et al., 2013).

Uma maneira de distinguir do carcinoma neuroendócrino pulmonar é que pelo menos um marcador como PSA (Prostate Specific Antigen), PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen), PSAP (Prostate Specific Acid Phosphatase) ou P501s (Prostein) podem ser positivos na próstata (mesmo que focalmente) e não são expressos em tumores pulmonares (Furtado et al., 2011). Quando presentes, a coloração geralmente é focal e fraca em comparação com AP convencional. A ausência de coloração de receptores androgênicos (AR) por imuno-histoquímica reflete a falta de resposta do CPPC à terapia hormonal (Singh et al., 2013). Veja a tabela feita por Venyo et al. que nos mostra os marcadores úteis para o diagnóstico diferencial entre AP e CPPC.

Tabela 1

| Tipo de Tumor                 | PSA  | PSAP | P504s | TTF-1 | CD-56 | Crom A | Sinapto |
|-------------------------------|------|------|-------|-------|-------|--------|---------|
| Carcinoma de pequenas células | 17%  | 24%  | 47%   | 54%   | 83%   | 61%    | 89%     |
| Adenocarcinoma                | 100% | 100% | 100%  | 0%    | 0%    | 0%     | 40%     |

PSA – Antígeno Prostático Específico

PSAP – Fosfatase Ácida Prostática Específica

CK – Citoqueratina

AR – Receptor Androgenico

TTF – Fator de Transcrição da Tireoide

CD – *Cluster of differentiation*

Chrom A – Cromogranina

Sinapto - Sinaptofisina

Apesar do padrão para o diagnóstico ser a morfologia microscópica, a maioria dos patologistas procuram confirmar o diagnóstico com marcadores neuroendócrinos, tais como a cromogranina A, sinaptofisina, enolase neurônio-específica e CD56. Um ou mais destes marcadores podem ser positivos no carcinoma de pequenas células. Em aproximadamente 10%, todos os marcadores neuroendócrinos são negativos, enquanto que a morfologia é característica, não excluindo então o diagnóstico desta neoplasia (Wagner et al., 2012). Na imunohistoquímica em 86% das biópsias de CPPC foram positivas para sinaptofisina e 71% para cromogranina A (Brownback et al., 2009). Entretanto verificou-se que o CD56 é o marcador mais sensível (Singh et al., 2013, Furtado et al., 2011). Em relação à especificidade, o CD44 tem demonstrado ser altamente específico de CPPC, em comparação com o AP convencional ou carcinomas de pequenas células de outros locais (Furtado et al., 2011).

Em estudos de sequenciamento genômico confirmou-se a presença de mutações do gene p53, sugerindo um papel para a via p53 na gênese do tumor (Singh et al., 2013).

Macroscopicamente, tanto CPPC quanto o AP tendem a revelar uma cor branco-amarelada sutil e, dentro da zona periférica, possui consistência mais firme (Venyo et al., 2012).

Apesar de ainda não haver padronização no tratamento do CPPC o mesmo é baseado em tratamentos do mesmo tipo histológico de origem pulmonar, envolvendo a quimioterapia como a base do tratamento (Venyo et al., 2012, Brownback et al., 2009, Singh et al., 2013; Furtado et al., 2011; Demirtaş et al., 2013). A radioterapia também é uma opção quando deseja-se fazer um paliativo na sintomatologia das metástases e para complementar o controle local da doença, uma vez que os pacientes não são comumente candidatos para um tratamento cirúrgico. Entretanto, quando o CPPC apresenta-se em estágios iniciais com localização do foco tumoral, a cirurgia é frequentemente uma opção, podendo ser até curativa (Venyo et al., 2012; Furtado et al., 2011).

Os quimioterápicos mais recomendados são a cisplatina e o etoposídeo (Venyo et al., 2012, Wagner et al., 2012). Verificou-se uma maior toxicidade com a adição da doxorubicina a este regime de tratamento, sem alterações na sobrevida (Singh et al., 2013, Venyo et al., 2012). A gemcitabina, o docetaxel e carboplatina também foram tentados com resultados variáveis. A terapia de ablação androgênica, uma terapia amplamente utilizada e geralmente bem sucedida no tratamento da maioria dos AP, não é indicada no CPPC (Grignon 2004, Brownback et al., 2009). Acredita-se que esta terapia aumenta a progressão da diferenciação neuroendócrina. A causa provável é devido à carência de células receptoras de androgênios, levando assim a

um aumento progressivo de uma neoplasia hormônio-refratária (Brownback et al., 2009).

## Conclusão

O CPPC apesar de raro é altamente agressivo, com elevada mortalidade, com sobrevida média de 10 meses após o diagnóstico, sendo diagnosticado, na maioria das vezes, com sintomas que geralmente traduzem a presença de metástases. A maioria dos casos de CPPC têm doença avançada com baixos níveis de antígeno prostático específico (PSA). Estes fatos estavam presentes em nosso paciente. O toque retal tem enorme importância para um diagnóstico precoce nas afecções patológicas da próstata e mais ainda no CPPC, visto que o mesmo não apresenta alterações significativas do PSA em comparação com o AP, deixando de lado paradigmas culturais. Se nosso paciente tivesse procurado um urologista rotineiramente, provavelmente haveria um diagnóstico mais precoce e uma possível cura, apesar de esta ter ocorrido em apenas um caso publicado. Embora ainda não haja um consenso em sua conduta, o tratamento consiste principalmente de quimioterapia com o etoposídeo e a cisplatina. A cirurgia é útil para casos mais iniciais localizados à próstata e a radioterapia para um melhor controle local da doença.

## Referências

VENYO A, BAIDEN-AMISSAH K, BENATAR B, AHMED K. Mixed Primary Small Cell Carcinoma of Prostate and Primary Adenocarcinoma of Prostate: A Report of Two Cases and Review of the Literature on Small Cell Carcinoma of Prostate. *WebmedCentral UROLOGY* 2012;3(3):WMC003170.

DEMIRTAŞ A, SAHIN N, OZTÜRK F, AKINSAL EC, DEMIRTAŞ T, EKMEKÇIOĞLU O, TATLIŞEN A. Small Cell Prostate Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Urology* Volume 2013, Article ID 387931, 4 pages).

MS/INCA/Estimativa de Câncer no Brasil, 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/6898-> e <http://www.inca.gov.br/estimativa>

FURTADO, P., M. V. A. LIMA, C. NOGUEIRA, M. FRANCO, F. TAVORA, "Review of Small Cell Carcinomas of the Prostate Cancer. *Europe Urology* vol. 2011, Article ID 543272, 5 pages, 2011. doi:10.1155/2011/543272.

GOMES R.; NASCIMENTO E. F.; REBELLO L.E.F.S.; ARAÚJO F.C. As arranhaduras da masculinidade: uma discussão sobre o toque retal como medida de prevenção do câncer prostático. *Ciência & Saúde Coletiva*, 13(6):1975-1984, 2008.

DAVID G WAGNER, MD; CHIEF EDITOR: LIANG CHENG, MD. Pathology of Small Cell Prostate Carcinoma. *College of American Pathologists* 2012; Publication present in: [emedicine.medscape.com/article/1611899-overview#showall](http://emedicine.medscape.com/article/1611899-overview#showall)

PARMINDER SINGH, AMIT. M. ALGOTAR, ERIKA R. BRACAMONTE. Prostatic Small Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Journal of Cancer Therapy*, 2013, 4, 804-810).

GRIGNON D.J. Unusual subtypes of prostate cancer. *Modern Pathology* (2004) 17, 316-327.

TONON T.C.A, SCHOFFEN J.P.F. Câncer de Próstata: Uma Revisão da Literatura. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 2, n. 3, p. 403-410, set./dez. 2009.

CRAWFORD E.D. Epidemiology of Prostate Cancer. 2003 – Elsevier. UROLOGY - Elsevier 2003; 62 (Supplement 6A): 1-12

ARAUJO T.; NASCIMENTO T.R.; JÚNIOR A.A.; CÔRTEZ P.P.R.; A Obesidade e seus Efeitos no Diagnóstico do Câncer de Próstata e Níveis Séricos do Antígeno Prostático Específico (PSA). Revista de Saúde, Vassouras, v. 3, n. 1, p. 45-44, jan./jun., 2012.

GUERRA M.R., MOURA GALLO C.V., MENDONÇA G.A.S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista Brasileira de Cancerologia 2005; 51(3): 227-234.

CAMBRUZZI, E. ZETTLER C.G.; PEGAS K.L.; TEIXEIRA S.L. Relação entre escore de Gleason e fatores prognósticos no adenocarcinoma acinar de próstata • J Bras Patol Med Lab • v. 46 • n. 1 • p. 61-68, 2010.

FREEDLAND, S.J. E ARONSON, W.J. 2004. Examining the relationship between obesity and prostate cancer. Reviews in Urology; 6(2): 73-81.

J. E. Brammer, P. Lulla, and G. R. Lynch, "Complete remission in a patient with metastatic mixed adenocarcinoma/extrapulmonary small cell carcinoma of the prostate," International Journal of Clinical Oncology, vol. 16, no. 6, pp. 722–725, 2011).

KYLE R BROWNBACK, JOSEPH RENZULLI, RONALD DELELLIS, JAMES R MYERS. Small-cell prostate carcinoma: A retrospective analysis of five newly reported cases. Indian Journal of Urology 2009.