

● Marcadores de tecido prostático no cão

● *Prostatic tissue markers in the dog*

Fabiana Ferreira de Souza¹ CRMV-SP - nº 9003

* Gilson Hélio Toniollo² CRMV-SP - nº 2113

*Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal
Via de acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/nº
CEP:14884-900 – Jaboticabal – SP
End. Eletrôn.:toniollo@fcav.unesp.br

¹ Doutoranda do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária – FMVZ/UNESP/Botucatu/SP.

² Professor Adjunto do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal – FCAV/UNESP/ Jaboticabal/SP.

RESUMO

As enfermidades prostáticas são comuns em cães idosos, sendo o diagnóstico dificultado pela presença de concomitantes alterações. Contudo, a avaliação rotineira da próstata não é muito comum na prática veterinária. Dessa forma, o diagnóstico é realizado tardiamente e o prognóstico torna-se reservado. O estudo de outros métodos de diagnóstico, como os marcadores de tecido prostático, contribuirá para obtenção de maior sucesso no tratamento.

Palavras-chave: próstata, cão, antígeno-específico-prostático (PSA), fosfatase-ácida-prostática (PAP), arginina-esterase (CPSE), neoplasia intraepitelial prostática (PIN).

Introdução

A próstata é a única glândula sexual acessória do cão, localizada, predominantemente, no espaço retroperitoneal, caudal à bexiga, ventral ao reto e dorsal à sínfise púbica (DORFMAN; BARSANTI, 1995), como demonstrado na Figura 1. É uma estrutura músculo-glandular que circunda a uretra em toda a sua circunferência. Um septo médio divide a glândula em dois lóbulos, que, por sua vez, são divididos em vários lóbulos que contêm numerosas glândulas túbulo-alveolares (CARTEE *et al.*, 1990) (Figura 2). A Figura 3 representa a glândula prostática de acordo com COONEY *et al.* (1992), que caracterizou duas áreas glandulares na próstata canina: o corpo glandular (*Corpus prostatae*) e a área disseminada (*Pars disseminata*). O corpo glandular (porção externa) é constituído por lobos simétricos separados pelo septo médio-dorsal. A área disseminada está integrada à parede ventral da

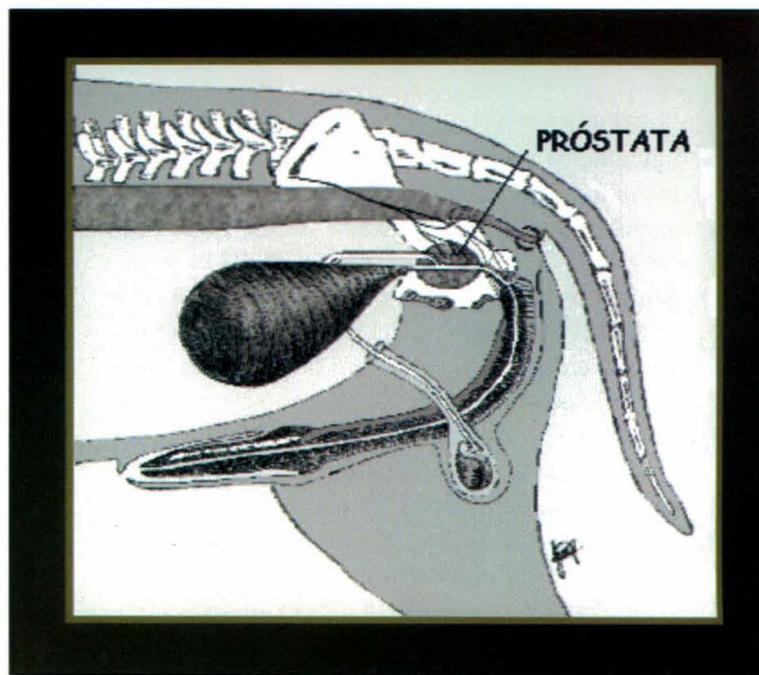


Figura 1. Localização anatômica da próstata canina.

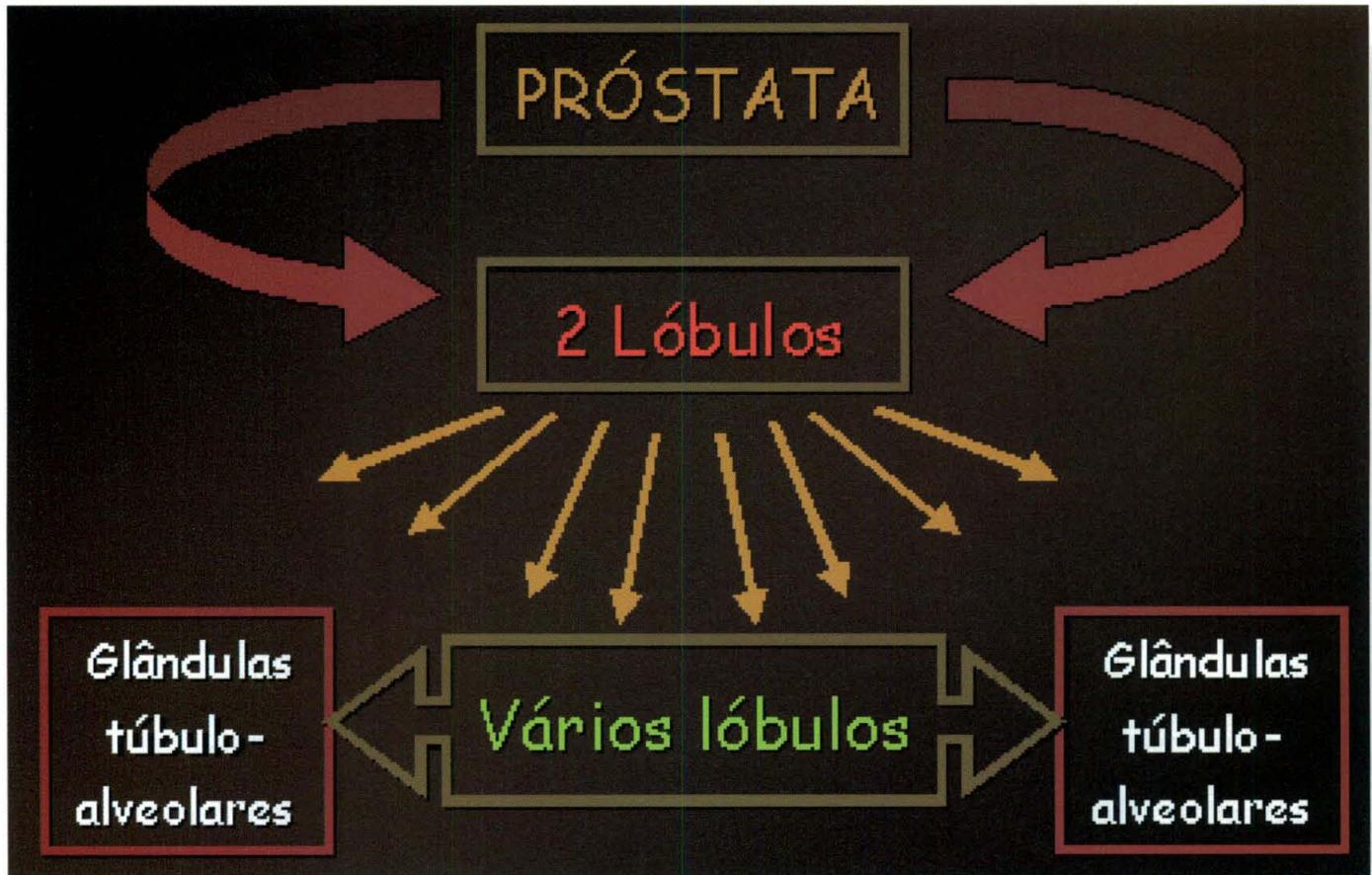


Figura 2. Divisão anátomo-histológica da glândula prostática do cão.

uretra e é envolvida pelo músculo uretral. No cão, a presença de zonas, como na próstata humana, não tem sido evidenciada (COONEY *et al.*, 1992). A função deste órgão é produzir líquido prostático como meio de transporte e suporte para os espermatozóides durante a ejaculação (DORFMAN; BARSANTI, 1995).

A alta incidência de malignidade prostática no homem tem aumentado o uso de marcadores teciduais (antígenos específicos teciduais) para a detecção precoce do câncer (WANG *et al.*, 1982; ALIVIZATOS *et al.*, 1992). Antígenos específicos teciduais ou antígenos de diferenciação estão presentes na superfície de células normais e são característicos de um determinado estágio de diferenciação deste tecido. Como são partes da célula normal, não são capazes de estimular a resposta imune, mesmo na presença de diferenciação tumoral. Clinicamente, esses antígenos apresentam significado no diagnóstico de alterações no tecido de origem e na imunoterapia. Dois grandes exemplos de antígenos específicos de tecido tumoral utilizados em análises clinicopatológicas de tumores no homem são o antígeno específico prostático (PSA) e a fosfatase ácida prostática (PAP) (ABBAS *et al.*, 1994).

No cão, a arginina-esterase tem sido considerada um marcador imunológico específico da glândula normal ou hiperplásica. Também conhecida como esterase específica prostática canina (CPSE), tem sido identificada no plasma seminal e tecido prostático canino (McENTEE *et al.*, 1987).

Outro importante marcador de tecido tumoral no homem é a neoplasia intra-epitelial prostática (PIN), principal precursor de alguns tipos de câncer prostático. A PIN é considerada um estágio intermediário (pré-maligno) na progressão do epitélio benigno para carcinoma, tanto no homem como no cão (WATERS; BOSTWICK, 1997b).

O cão tem sido utilizado, extensivamente, como modelo experimental, contribuindo para novas descobertas na área de Urologia Humana; contudo, a literatura, nesta espécie, é escassa no que se refere à síntese dessas proteínas pela próstata, ao seu uso como método diagnóstico e aos seus valores fisiológicos.

Marcadores de tecido prostático

A dosagem de marcadores de tecido é um método complementar importante no diagnóstico precoce

de carcinomas prostáticos no homem (GRAVES, 1993; STAMEY *et al.*, 1994). Os marcadores prostáticos auxiliam na avaliação do tamanho e das condições da próstata, pois se encontram elevados nas situações de aumento do volume prostático, seja por hiperplasia prostática benigna (HPB), seja por neoplasias, inflamações, infecções e outras injúrias. Essa técnica também pode ser usada na avaliação pós-cirúrgica de prostatectomia total e pós-tratamento químico ou radioterápico nos casos de adenocarcinoma prostático (WANG *et al.*, 1979).

A palpação retal tem sido o principal método de obter evidências para o diagnóstico de câncer de próstata no homem. Apesar disso, o câncer é detectado em apenas 39% dos pacientes que são submetidos a biópsias indicadas pela palpação. Nenhum método diagnóstico por imagem é suficientemente sensível/específico para detecção do câncer de próstata em estágio inicial. A dosagem sérica do antígeno específico prostático (PSA) tem aumentado a capacidade de detectar populações de risco. O uso da palpação retal associada à dosagem sérica de PSA têm diminuído a detecção de

neoplasias prostáticas malignas em estágio avançado de 60 para 37% (KOZLOWSKI, 1999). Nos cães, a detecção do carcinoma prostático é acompanhada em 80% dos casos (n=76) por metástases (CORNELL *et al.*, 2000); dessa forma, o uso de um teste preventivo para detectar neoplasias nesse órgão aumentaria a sobrevivência dos animais acometidos.

O antígeno específico prostático (PSA) é produzido exclusivamente pelo tecido prostático do homem e apresenta a função de clivar uma proteína (semenogelina), responsável pela coagulação do sêmen humano, produzida pela vesícula seminal, a fim de liquefazer o ejaculado, possibilitando a fertilização. O PSA cliva rapidamente essa proteína após a ejaculação, a qual é vista como seu substrato fisiológico (ARMBRUSTER, 1993). O PSA foi inicialmente descrito por Hara e colaboradores, no Japão, em 1971 (STAMEY *et al.*, 1994). E mais tarde, PAPSIDERO *et al.* (1980) identificaram o PSA no soro humano e verificaram que essa molécula foi idêntica à purificada diretamente do tecido prostático. KURIYAMA *et al.* (1980) mostraram que o PSA poderia apresentar-se significativamente elevado no soro em dois pro-

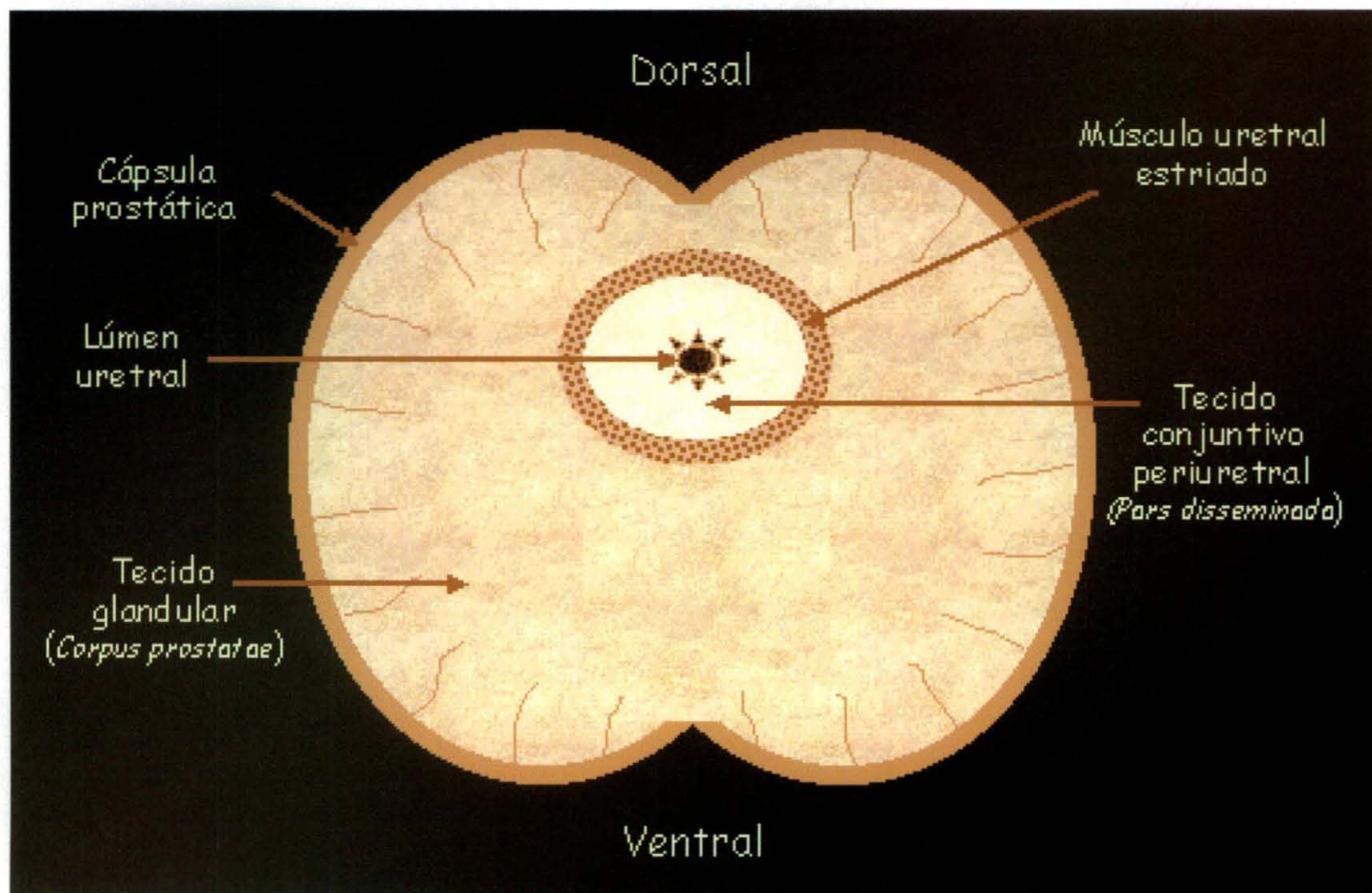


Figura 3. Corte dorso-ventral da glândula prostática evidenciando as áreas de tecido glandular (*Corpus prostaticae* e *Pars disseminata*) e a posição dorsal da uretra.

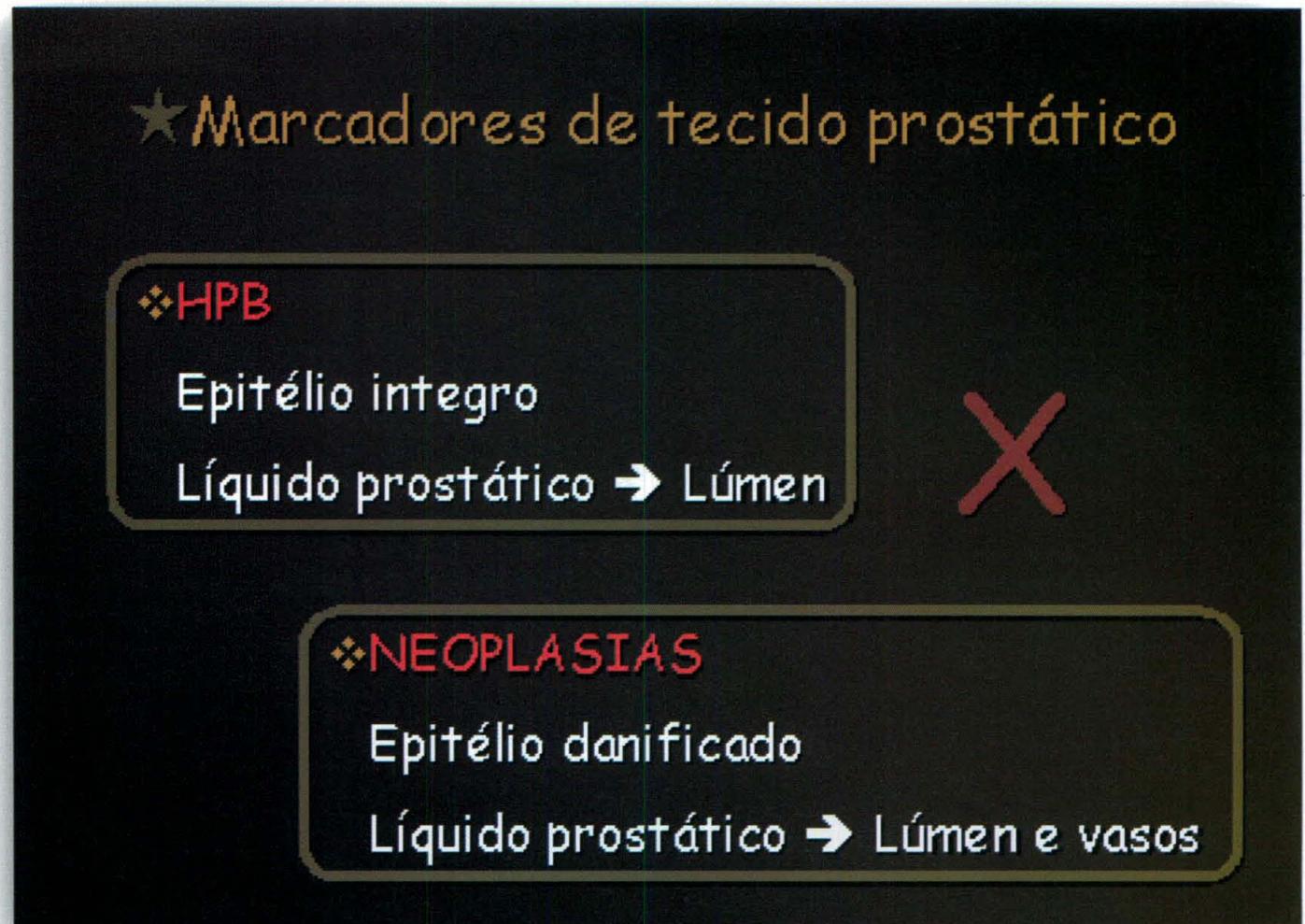


Figura 4. Comparação da secreção de marcadores de tecido prostático na hiperplasia prostática benigna (HPB) e nas neoplasias.

cessos patológicos mais comuns da próstata, a HPB e o câncer prostático. Hoje, o PSA é considerado como marcador exclusivo do tecido prostático (HANDLEY; STUART, 1994). Atualmente, o PSA é utilizado como teste preventivo de câncer, estadiamento da doença (GRAVES, 1993; STAMEY *et al.*, 1994) e auxiliar ao prognóstico e monitoramento da resposta à terapia contra o câncer (ZAGARS, 1994; AZIZ, 1995), particularmente após a prostatectomia radical (CATALONA; SMITH, 1994). Contudo, não deve ser considerado como teste único (STAMEY *et al.*, 1994).

A concentração de PSA é dependente do volume prostático e do número de células epiteliais dentro da glândula, porém as células benignas mostram menor variabilidade quando comparadas às neoplásicas. Isto porque as células benignas estão íntegras e em continuidade com os seus ductos que drenam o líquido formado para o lúmen glandular, enquanto as células neoplásicas, muitas vezes danificadas, com necrose aparente, promovem extravasamento desse líquido e conseqüentemente de PSA

para dentro dos vasos sangüíneos (BENSON *et al.*, 1992) (Figura 4). Menos de 20% dos homens com câncer prostático, diagnosticado pela biópsia, apresentam PSA dentro dos valores normais de referência (0 a 4,0 ng/mL) (BEDUSCHI; OESTERLING, 1999).

Conceitos como densidade de PSA, velocidade de PSA, concentração de PSA específico para cada idade e uso das frações moleculares de PSA têm aumentado a especificidade do teste para detecção precoce do câncer de próstata (BARROSO Jr.; ZERATI FILHO, 1997) e a diferenciação entre a neoplasia e a HPB (MIKOLAJCZYK *et al.*, 2000).

A fosfatase ácida prostática (PAP), enzima do grupo das fosfatases ácidas de alto peso molecular, tem sua síntese e secreção regulada pelos andrógenos. Sua função biológica ainda permanece obscura. Alguns estudos sugerem que as células do epitélio secretório prostático são alvos biológicos da PAP. A PAP humana é reconhecida como marcador de carcinoma da glândula prostática desde 1936; sua sensibilidade determinada no soro é de

31 a 69% e especificidade de 78 a 99%. O uso de métodos imuno-histoquímicos para a correlação da distribuição de PAP com o grau de diferenciação histológica do tumor é um fator prognóstico confiável no adenocarcinoma prostático (OSTROWSKI; KUCIEL, 1994). A PAP tem utilidade limitada no diagnóstico do câncer de próstata no homem. Existem relatos recentes de que outros órgãos são capazes de produzir fosfatases ácidas e, portanto, o PSA tem caracterizado o tecido prostático com maior sensibilidade (OESTERLING, 1991; ALIVIZATOS *et al.*, 1992; CLEMENTS *et al.*, 1992; ARMBRUSTER, 1993; AUS *et al.*, 1994, STAMEY *et al.*, 1994). Entretanto, a PAP pode ser utilizada como teste complementar nas doenças generalizadas (STAMEY *et al.*, 1994), especialmente em pacientes com metástases ósseas, onde o aumento da atividade enzimática resulta de um extravasamento dessa proteína para a circulação, quando os tecidos metastáticos invadem linfonodos e sangue (GUTMAN, 1942).

A secreção da PAP na próstata canina é hormônio-dependente e mostra considerável variação com a idade, assim como na espécie humana. As alterações quantitativas são menos pronunciadas na próstata canina, porque a concentração desta enzima é menor do que na glândula humana. Métodos imuno-histoquímicos e de microscopia imunoelétrica demonstraram que a enzima é um marcador altamente sensível da função secretória e integridade estrutural das células secretórias na glândula prostática canina (AUMÜLLER *et al.*, 1987).

A arginina-esterase, uma protease também conhecida como proteína específica prostática canina (CPSE), foi identificada no plasma seminal e tecido prostático do cão, sendo considerada como marcador imunológico específico da glândula normal ou hiperplásica. É produzida pelo epitélio prostático e depende estritamente de andrógenos (FRENETTE *et al.*, 1987). A concentração CPSE é de aproximadamente 10 mg/ml de plasma seminal; representa mais de 90% das proteínas totais secretadas no líquido prostático e 30% das proteínas do plasma seminal canino. O significado *in vivo* da sua atividade proteolítica ainda permanece desconhecido. O cão não apresenta vesícula seminal e o ejaculado não forma coágulos que necessitem de ser hidrolisados. Alguns autores sustentam a hipótese de que essa protease se liga ao espermatozóide. Assim, a enzima poderia catalisar proteínas na superfície espermática ou poderia ser transportada como proteína "ligada" e agir em sítios distantes (DUBÉ, 1994). FRENETTE *et al.* (1985b) sugeriram que o possível alvo da CPSE é a cauda do espermatozóide, no qual a enzima já foi detectada por imunofluorescência. A CPSE pode estar ativa dentro dos grânulos secretórios da próstata do

cão e pode hidrolisar substrato protéico contido nessa organela (FRENETTE *et al.*, 1985a). Outros estudos demonstraram que essa proteína foi capaz de hidrolisar o muco cervical na fêmea e pode estar ligada à regulação da motilidade das tubas uterinas e útero, durante o processo de fertilização, isto porque pertence à família das calicreínas, podendo estar relacionada à clivagem do cininogênio em cinina, que é um potente fator vasoativo (DUBÉ *et al.*, 1986).

Estudo comparativo entre PSA e CPSE revelou grande semelhança entre as duas proteínas. O PSA apresenta uma cadeia simples com peso molecular de 33 a 34 KDa, enquanto a CPSE apresenta duas cadeias dissimilares de 14 a 15 KDa cada uma, unidas por pontes dissulfetos. Ambas são serinas proteases relacionadas à família das calicreínas. Entretanto, são diferentes proteínas baseadas na especificidade relativa dos substratos sintéticos (DUBÉ *et al.*, 1986).

Por métodos imuno-histoquímicos, com anticorpos gerados contra os três marcadores de tecido prostático, PSA, PAP e CPSE, usando a técnica de peroxidase-antiperoxidase foi observado que 8 de 31 adenocarcinomas prostáticos caninos foram positivos para a CPSE, 2 para o PSA e 3 para a PAP. O epitélio prostático de cães normais (n = 2) ou com HPB (n = 12) foram fortemente positivos para os três marcadores. Esses autores mostraram que os reagentes humanos para a PAP e o PSA são marcadores de células epiteliais secretórias prostáticas normais e hiperplásicas no cão e que, provavelmente, ocorre reação entre anticorpos dessas duas proteínas com epítomos das proteínas secretórias da glândula prostática canina, embora com reduzida avides. Nesse estudo, a CPSE foi inadequada para o diagnóstico do adenocarcinoma prostático, mas revelou uma especificidade de 100% para o tecido tumoral, embora possa ser considerada um marcador imunológico sensível e específico do epitélio prostático normal ou hiperplásico. Acredita-se que a CPSE, produzida pela tecido neoplásico, possa sofrer uma modificação e o anticorpo utilizado não teria sido capaz de reconhecê-la, sendo possível que um outro anticorpo pudesse aumentar significativamente a sensibilidade do teste (McENTEE *et al.*, 1987). Outros autores mostraram que as concentrações séricas de PSA e PAP são normais em cães com câncer prostático (KLAUSNER *et al.*, 1994) e que esses testes não são capazes de diferenciar a HPB do câncer de próstata, conforme foi referido por Bell, citado por PETER *et al.* 1995. As concentrações séricas de CPSE estão elevadas em cães com HPB (concentração média de 189,7 ng/ml), quando comparados à cães normais (concentração média de 41,8 ng/ml) (BELL *et al.*, 1995).

CORAZZA *et al.* (1994) demonstraram que PAP mostra significado clínico no diagnóstico precoce do tumor local, na diferenciação entre adenocarcinoma prostático e HPB e no acompanhamento da eficácia da terapia contra o câncer. Os resultados obtidos demonstram que a PAP não difere entre machos (n=39) e fêmeas (n=13) normais e cães com doença não-prostática (n=15), porém, nos machos normais, a PAP aumenta significativamente com a idade. Cães que apresentavam HPB demonstraram menor elevação nos níveis séricos de PAP (n=12, média de $2,95 \pm 1,58$ U/l) quando comparados a cães que apresentavam adenocarcinoma prostático (n=7, média de $11,9 \pm 12,9$ U/l). Estes autores concluíram que o ensaio da PAP foi útil na diferenciação entre HPB e tumores prostáticos.

FRENETTE *et al.* (1983) mostraram o controle hormonal pelos andrógenos sobre a produção da PAP e da arginina-esterase em cães, nos quais essas proteínas diminuíram sua concentração 5 e 18 vezes, respectivamente, um mês após a castração.

A neoplasia intra-epitelial prostática (PIN) é o principal precursor de alguns tipos de câncer prostático no homem (WATERS, 1999; MONTIRONI *et al.*, 2000), sendo considerado um estágio intermediário (pré-maligno) na progressão do epitélio benigno para o carcinoma (WATERS; BOSTWICK, 1997a). A PIN é subdividida em graus de I a III, e a de alto grau (grau III) está presente em 85% dos homens com câncer de próstata (MCNEAL; BOSTWICK, 1986). A presença desta última forma nas análises de biópsia pode indicar o fator de risco para o subsequente carcinoma (DAVIDSON *et al.*, 1995). A transição da PIN III para o carcinoma local é de 2 a 3 anos, no homem (NEWLING, 1999). O uso de agentes "quimiopreventivos" para impedir a progressão de PIN para carcinoma é uma importante estratégia que poderia reduzir a incidência de câncer prostático (WATERS; BOSTWICK, 1997a).

Histologicamente, a PIN é caracterizada por ruptura da camada basal celular, maior índice de proliferação e maior densidade de microvasos quando comparada ao epitélio benigno (WATERS; BOSTWICK, 1997a).

Nos cães, a PIN é considerada histologicamente idêntica às lesões encontradas no homem e sua prevalência é influenciada pela idade e pela presença ou não dos testículos (fonte de andrógenos) (WATERS; BOSTWICK, 1997a). A PIN tem sido identificada em 66% (n=29) dos cães com câncer espontâneo (WATERS; BOSTWICK, 1997b) e em 55% (n=11) dos cães idosos, sexualmente intactos, que não apresentavam sinais de alterações prostáticas (WATERS; BOSTWICK, 1997a).

Comentários finais

A grande dificuldade em diagnosticar alterações na próstata canina está associada à presença de enfermidades concomitantes e à ausência de avaliação clínica rotineira desse órgão. Assim, o uso de marcadores teciduais pode auxiliar no diagnóstico precoce de enfermidades graves, como o adenocarcinoma, além de evitar biópsias desnecessárias. Atualmente, a PAP poderia ser a mais indicada para o uso prático, contudo ainda novos estudos devem ser realizados com relação ao seu valor clínico. O PSA está disponível em laboratórios humanos e apresenta custo significativamente elevado e existem dúvidas sobre a secreção desta proteína pela próstata canina. A CPSE ainda não está disponível em forma de teste laboratorial. A PIN não é identificada com rotina nos laboratórios de patologia clínica veterinária.

Vale salientar, que a palpação digital da próstata deve ser considerada como um exame de rotina para os cães machos castrados ou não. No homem, a associação da palpação e PSA tem revelado sucesso na identificação precoce de enfermidades prostáticas, principalmente nos processos malignos (KOZLOWSKI, 1999).

Pesquisas têm utilizado intensivamente o cão como modelo experimental na tentativa de desenvolver nova tecnologia no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento das alterações prostáticas no homem. Apesar de contribuir como base de estudos para Medicina Veterinária, conclui-se que este tema merece mais atenção no que diz respeito à produção dos marcadores de tecido prostático, seus níveis e funções fisiológicas e nas diversas alterações desse órgão na espécie canina.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. João Moreira da Costa Neto, professor do Departamento de Cirurgia Veterinária da Universidade Federal da Paraíba pelo desenho da Figura 1.

SUMMARY

Although prostatic diseases are common in older dogs, diagnosis can be difficult due to the presence of concurrent alterations. The routine evaluation of the prostate is not common in veterinary practice, and thus the diagnosis of prostate disease is often late, and the prognosis very poor. The study of other diagnostic methods, such as prostate tissue markers, can help to improve the success rate of treatments.

Key words: prostate, dog, prostate specific antigen (PSA), prostate acid phosphatase (PAP), arginine esterase (CPSE), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN).

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. Immunity to tumors. In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994, cap. 8, p. 356-375.
2. ALIVIZATOS, G. et al. Efficacy of eight serially measured markers for diagnosis of prostatic carcinoma. **Archives Español de Urologie**, v. 45, n. 3, p. 269-272, 1992.
3. ARMBRUSTER, D. A. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. **Clinical Chemistry**, v. 39, n. 2, p. 181-195, 1993.
4. AUMÜLLER, G. et al. Cytochemistry and biochemistry of acid phosphatases VII: Immunohistochemistry of canine prostatic acid phosphatase. **The Prostate**, v. 11, n. 1, p. 1-15, 1987.
5. AUS, G. et al. Influence of benign prostatic hyperplasia, testosterone and age on serum levels of prostate specific antigen. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 28, n. 4, p. 379-384, 1994.
6. AZIZ, K. Tumour markers: current status and future applications. **Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigative**, v. 55, p. 153-155, 1995. Suplemento.
7. BARROSO JÚNIOR, U. O.; ZERATI FILHO, M. PSA: o que há de novo. **Urologia Contemporânea**, v. 3, n. 2, p. 92-96, 1997.
8. BEDUSCHI, R.; OESTERLING, J. E. Prostate-specific antigen. In: KNOBIL, E.; NEILL, J. D. **Encyclopedia of reproduction**. New York: Academic Press, 1999. p. 86-95.
9. BENSON, M. C. et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing prostatic hypertrophy and prostate cancer. **The Journal of Urology**, v. 147, n. 3, pt. 2, p. 815-816, 1992.
10. BELL, F. W.; KLAUSNER, J. S.; HAYDEN, D. W. et al. Evaluation of serum and seminal plasma markers in the diagnosis of canine prostatic disorders. **Journal of Veterinary International Medicine**, v. 9, p. 149-153, 1995.
11. CARTEE, R. E. et al. Evaluation of drug-induced prostatic involution in dogs by transabdominal B-mode ultrasonography. **American Journal Veterinary Research**, v. 51, n. 11, p. 1773-1778, 1990.
12. CATALONA, W. J. S.; SMITH, D. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. **The Journal of Urology**, v. 152, n. 5, pt. 2, p. 1837-1842, 1994.
13. CLEMENTS, R. et al. Inter-relation between measurement of serum prostatic specific antigen and transrectal ultrasound in the diagnosis of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. Half-life of prostate-specific antigen after radical prostatectomy: The decisive predictor of curative treatment? **Brazilian Journal of Urology**, v. 70, n. 2, p. 183-187, 1992.
14. COONEY, J. C. et al. Ultrasonography of the canine prostate with histologic correlation. **Theriogenology**, v. 38, n. 5, p. 877-895, 1992.
15. CORAZZA, M. et al. Serum total prostatic and non-prostatic acid phosphatase in healthy dogs and in dogs with prostatic diseases. **Journal of Small Animal Practice**, v. 35, n. 6, p. 307-310, 1994.
16. CORNELL, K. K. et al. Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: A retrospective analysis of 76 cases. **The Prostate**, v. 45, n. 2, p. 173-183, 2000.
17. DAVIDSON, D. et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. **The Journal of Urology**, v. 154, n. 4, p. 1295-1299, 1995.
18. DORFMAN, M.; BARSANTI, J. Diseases of canine prostate gland. **Compendium of Continuing Education - Small Animal**, v. 17, n. 6, p. 791-811, 1995.
19. DUBÉ, J. Y.; LAZURE, C.; TREMBLAY, R. R. Dog prostate arginine esterase is related to human prostate specific antigen. **Clinical of Investigative of Medicine**, v. 9, n. 1, p. 51-54, 1986.

20. DUBÉ, J. Y. Prostatic kallikreins: biochemistry and physiology. **Compendium of Biochemical and Physiology**, v. 107c, n. 1, p. 13-20, 1994.
21. FRENETTE, G.; DUBÉ, J. Y.; TREMBLAY, R. R. Effect of castration and steroid treatments on the activity of some hydrolytic enzymes in dog prostate. **The Prostate**, v. 4, n. 4, p. 383-390, 1983.
22. FRENETTE, G. et al. Arginine esterase from isolated dog prostate secretory granules is fully active enzymatically. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 63, n. 12, p. 1603-1607, 1985a.
23. FRENETTE, G.; DUBÉ, J. Y.; TREMBLAY, R. R. Enzymatic characterization of arginine esterase from dog seminal plasma. **Biochemical and Biophysical Acta**, v. 838, n. 2, p. 270-276, 1985b.
24. FRENETTE, G. et al. Radioimmunoassay in blood plasma of arginine esterase: the major secretory product of dog prostate. **The Prostate**, v. 10, n. 2, p. 145-152, 1987.
25. GRAVES, H. Standardization of immunoassays for prostate-specific antigen: A problem of prostate-specific antigen complexation or a problem of assay design? **Cancer (Philadelphia)**, v. 72, n. 11, p. 3141-3144, 1993.
26. GUTMAN, A. B. Acid phosphatase in patients with carcinoma of the prostate gland: present status. **Journal of American Medical Association**, v. 120, n. 14, p. 1112-1116, 1942.
27. HANDLEY, M.; STUART, M. The use of prostate specific antigen for prostate cancer screening: A managed care perspective. **The Journal of Urology**, v. 152, p. 1689-1692, 1994.
28. KLAUSNER, J. S. et al. Recent developments in the diagnosis and treatment of HPB and prostatic carcinoma. In: AMERICAN COLLEGE VETERINARY INTERNATIONAL MEDICINE, 12., 1994, San Francisco. **Proceedings...** p. 547-548.
29. KOZLOWSKI, J. M. Prostate cancer. In: KNOBIL, E.; NEILL, J. D. **Encyclopedia of reproduction**. New York: Academic Press, 1999. p. 67-76.
30. KURIYAMA, M. et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. **Cancer Research**, v. 40, n. 12, p. 4658-4662, 1980.
31. McENTEE, M.; ISAACS, W.; SMITH, C. Adenocarcinoma of the canine prostate: immunohistochemical examination for secretory antigens. **The Prostate**, v. 11, n. 2, p. 163-170, 1987.
32. McNEAL, J. E.; BOSTWICK, D. G. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. **Human Pathology**, v. 17, n. 1, p. 64-71, 1986.
33. MIKOLAJCZYK, S. D.; MILLAR, L. S.; MARKER, K. M. et al. Seminal plasma contains "BPSA", a molecular form of prostate-specific antigen that is associated with benign prostatic hyperplasia. **The Prostate**, v. 45, n. 3, p. 271-276, 2000.
34. MONTIRONI, R. et al. Morphological identification of the patterns of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance. **Journal of Clinic Pathology**, v. 53, n. 9, p. 655-665, 2000.
35. NEWLING, D. PIN I-III: when should we interfere? **European Urology**, v. 35, n. 5-6, p. 504-507, 1999.
36. OESTERLING, J. E. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. **The Journal of Urology**, v. 145, n. 5, p. 907-923, 1991.
37. OSTROWSKI, W. S.; KUCIEL, R. Human prostatic acid phosphatase: selected properties and practical applications. **Clinica Chimica Acta**, v. 226, n. 2, p. 121-129, 1994.
38. PAPSIDERO, L. D. et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. **Cancer Reserach**, v. 40, n. 7, p. 2428, 1980.
39. PETER, A. T.; STEINER, F. M.; ADAMS, L. G. Diagnosis and medical management of protate disease in the dog. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 10, n.1, p. 35-42, 1995.
40. STAMEY, T. et al. Tumor markers. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 162, p. 73 87, 1994. Suplemento.
41. WANG, M. C. et al. Prostate antigen of human cancer patients. **Methodologies of Cancer Research**, v. 19, p. 179-197, 1982.
42. WANG, M. C. et al. Purification of human prostate specific antigen. **Investigative Urology**, v. 17, n. 2, p. 159-163, 1979.
43. WATERS, D. J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in dogs. **European Urology**, v. 35, n. 5-6, p. 456-458, 1999.
44. WATERS, D. J.; BOSTWICK, D. G. Prostatic intraepithelial neoplasia occurs spontaneously in the canine prostate. **The Journal of Urology**, v. 157, n. 2, p. 713-716, 1997a.
45. WATERS, D. J.; BOSTWICK, D. G. The canine prostate is a spontaneous model of intraepithelial neoplasia and prostate cancer progression. **Anticancer Research**, v. 17, n. 3A, p. 1467-1470, 1997b.
46. ZAGARS, G. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. **The Journal of Urology**, v. 5, n. 5, pt. 2, p. 1786-1791, 1994.