



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ELIMILSON ALVES BRANDÃO

IMPORTÂNCIA DA REVISÃO ANATOMOPATOLÓGICA EM PACIENTES COM
CÂNCER DE PRÓSTATA: Análise de 402 pacientes

*IMPORTANCE OF REVIEW ANATOMYPATHOLOGY IN PATIENTS WITH
PROSTATE CANCER: Analysis of 402 patients*

CAMPINAS
2015

ELIMILSON ALVES BRANDÃO

IMPORTÂNCIA DA REVISÃO ANATOMOPATOLÓGICA EM PACIENTES COM
CÂNCER DE PRÓSTATA: Análise de 402 pacientes

*IMPORTANCE OF REVIEW ANATOMYPATHOLOGY IN PATIENTS WITH
PROSTATE CANCER: Analysis of 402 patients*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

*Dissertation presented to the Faculty of Medical Sciences of the
Campinas State University as part of the requirements for obtaining
the title of Master's in science.*

ORIENTADOR: Prof. Dr. UBIRAJARA FERREIRA
COORIENTADOR: Prof. Dr. WAGNER EDUARDO MATHEUS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNO ELIMILSON
ALVES BRANDÃO, E ORIENTADO PELO
Prof. Dr. UBIRAJARA FERREIRA.


Assinatura digitalizada do Orientador

CAMPINAS
2015

Agência de fomento: Não se aplica
Nº processo: Não se aplica

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B734i Brandão, Elimilson Alves, 1980-
Importância da revisão anatomopatológica em pacientes com câncer de
próstata : análise de 402 pacientes / Elimilson Alves Brandão. – Campinas, SP :
[s.n.], 2015.

Orientador: Ubirajara Ferreira.

Coorientador: Wagner Eduardo matheus.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Neoplasias da próstata. 2. Condições patológicas anatômicas. 3. Gradação
de tumores. I. Ferreira, Ubirajara, 1956-. II. Matheus, Wagner Eduardo. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Importance of review anathomopathology in patients with prostate
cancer : analysis of 402 patients

Palavras-chave em inglês:

Prostatic neoplasms

Pathological conditions, Anatomical

Neoplasm grading

Área de concentração: Cirurgia

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Ubirajara Ferreira [Orientador]

Leandro Luiz Lopes de Freitas

José Carlos Souza Trindade Filho

Data de defesa: 04-08-2015

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

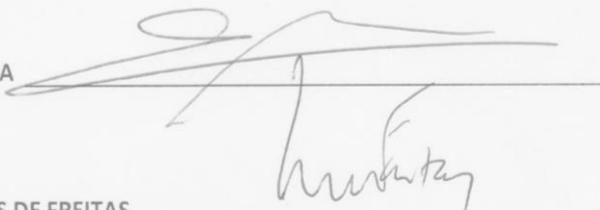
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ELIMILSON ALVES BRANDÃO

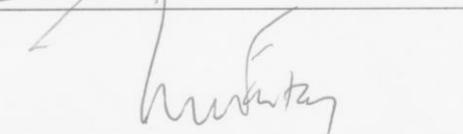
Orientador (a) PROF(A). DR(A). UBIRAJARA FERREIRA

MEMBROS:

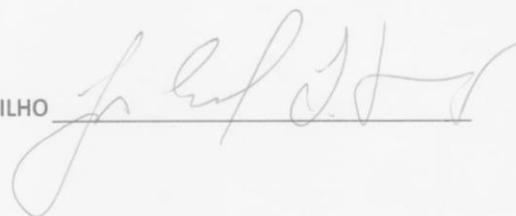
1. PROF(A). DR(A). UBIRAJARA FERREIRA



2. PROF(A). DR(A). LEANDRO LUIZ LOPES DE FREITAS



3. PROF(A). DR(A). JOSÉ CARLOS SOUZA TRINDADE FILHO



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 04 de agosto de 2015

Dedico este trabalho a todos que de alguma forma, contribuíram com conhecimento ou apoio moral, em especial a minha família que sempre esteve ao meu lado mesmo quando eu parecia estar só.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, pela oportunidade de lutar em um caminho tão sacrificante e pela força a mim concedida para que pudesse chegar até aqui.

À minha esposa Rossana Brandão pelo apoio e paciência em diversas madrugadas de trabalho intenso e principalmente por sua dedicação e amor, sem os quais nada teria sentido.

À minha filha Maria Clara, que me alegra com sua pureza e inocência, e que faz disso o meu combustível para chegar onde for preciso, mesmo nas horas de maior turbulência.

Aos Doutores que contribuíram significativamente com seu conhecimento, dados técnicos, sugestões e principalmente com incentivo diário e injeções de energia para que este momento se tornasse realidade.

Aos meus colegas de turma, pela amizade, pelo companheirismo e pelos diversos momentos de descontração que vivemos durante todos esses anos.

Finalmente, à todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que eu chegasse onde cheguei.

“Que vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

Charles Chaplin

RESUMO

O Score de Gleason (SG) é o principal substrato utilizado para estadiar pacientes com câncer de próstata, além de individualizar as estratégias de tratamento de acordo com a gravidade do quadro. Existem muitas diferenças no laudo anatomopatológico de diferentes instituições, levando em consideração dentre outros fatores, o laudo dado pelo patologista geral e por um uro-patologista ou patologista com experiência na área. 415 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata firmados por patologistas gerais foram submetidos a revisões de lâminas na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) entre junho de 1998 e dezembro de 2010, pelo Grupo de Uro-patologia da Instituição, dentre os quais, 13 foram excluídos do estudo devido a falhas em dados do prontuário, permanecendo 402 pacientes para análise estatística, a qual foi feita através do método de *KappaFleiss*, além da utilização de acurácias com os respectivos intervalos, com 95% de confiança entre as variações de Gleason. A maioria dos pacientes apresentava mais de 60 anos, sendo a idade média dos pacientes de 65,4 anos (DP = 8,4 anos). A maioria dos pacientes tinha PSA inicial ou da revisão ≤ 10 , com risco de recidiva inicial intermediário, mas na revisão e no pós-cirurgia a maioria dos pacientes apresenta risco de recidiva alto. Os tratamentos mais utilizados foram RT e PR (19,2% e 17,7% respectivamente), de modo que 143 pacientes foram submetidos a PR como tratamento isolado ou em combinação com outros tratamentos. Do ponto de vista global, obteve-se 50% de casos coincidentes quando se comparou o resultado inicial do Gleason com a revisão, isso no que diz respeito a baixo, intermediário e alto risco. Porém, houve mudança de conduta em cerca de 17,8% dos casos, isto é, situações em que inicialmente seriam de baixo e médio risco, e após a revisão mudaram para alto risco. Os demais 50% apresentaram algum grau de diferença entre uma análise inicial e a revisão, nem sempre sendo determinante para uma mudança de conduta no tratamento estabelecido. Sendo assim, a revisão de lâminas realizada por uro-patologista resultou em diagnóstico mais preciso e conseqüentemente em melhores decisões sobre modalidades mais adequadas para o tratamento definitivo.

Palavras-Chave: Neoplasias da Próstata. Condições patológicas anatômicas. Gradação de tumores.

ABSTRACT

The Gleason Score (SG) is the main substrate used for staging prostate cancer patients, in addition to individualize treatment strategies, according to the severity of the frame. There are many differences in the anathomypathology report from different institutions, taking into account among enter other factors, the report exhibit by a general pathologist and uropatology or a pathologist with experience in this area. 415 patients diagnosed with prostate cancer, by General pathologists, submitted revisions blades in the State University of Campinas (UNICAMP) between June 1998 and December 2010, by the Group of Uro-pathology of the institution, among this, 13 patients were excluded of the study because there was failures in the medical records, remaining 402 patients for statistical analysis, which was made by Kappa Fleiss method, besides the use of accuracies with respective intervals, with 95 confidence between the Gleason variations. The majority of patients had more 60 years, so average age of the patients of 65.4 years (DP 8.4 years). The majority of patients presented initial PSA or review ≤ 10 , at risk the intermediate initial recurrence, but in reviewing and after surgery most patients have high risk of recurrence. The treatments more used were RT and PR (19,2% and 17,7% respectively), with 143 patients submitted to RP as a single treatment or in combination with other treatments. From the global point of view, there was an average of 50% matching cases when it compared the initial result of the Gleason with the revision, with regard to low, intermediate and high risk, however, there has been a change of conduct at about 17, 8% of cases, that is, cases that initially would be of low and medium risk, but that after the review were high risk. The other 50% present some difference degree between an initial analysis and the review, but it is not always decisive for a change of conduct in established treatment. In conclusion, the blades review performed by an uro-pathologist resulted in the most accurate diagnosis and consequently better decisions about modalities more suitable for definitive treatment.

Key Words: Prostate cancers. Anatomic pathological conditions. Gradation of tumors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Graus de desarranjos celulares no Score de Gleason	26
Figura 2 - Estrutura Glandular no Tumor de Prostata.....	26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Descrição dos tipos de tratamento utilizados	28
Gráfico 2 - Descrição do risco analisado pelos resultados do Gleason a cada avaliação dos 143 submetidos a PPR.....	28
Gráfico 3 - Descrição do Gleason a cada avaliação dos 402 pacientes.....	29
Gráfico3A - Descrição do Gleason a cada avaliação, somente com pacientes cirúrgicos.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios D'amico.....	24
Tabela 2 - Classificação do Gleason	25
Tabela 3 - Descrição das características dos pacientes e dos riscos de recidiva segundo cada avaliação do Gleason.	27
Tabela 4 - Descrição do Gleason a cada avaliação	29
Tabela 4A - Descrição do Gleason a cada avaliação, somente com pacientes cirúrgicos.....	30
Tabela 5 - Valores de Acurácia e concordância entre os Gleasons a cada avaliação.	30
Tabela 5A - Valores de acurácia e concordância entre os Gleasons a cada avaliação somente com pacientes cirúrgicos.....	31
Tabela 6 - Descrição dos riscos de recidiva para cada avaliação e resultado dos testes de associação marginal.	32
Tabela 7 - Descrição das condutas de tratamento para cada avaliação e resultado dos testes de associação marginal	33

LISTA DE ABREVIATURAS

RMC: Região Metropolitana de Campinas

CP: Câncer de Próstata

SG: Score de Gleason

HT: Hormonioterapia

RT: Radioterapia

WW: Watchful Waiting

OB: Orquiectomia Bilateral

AS: Active Surveillance

PR: Prostatectomia Radical

DP: Desvio Padrão

PSA: Antígeno Prostático Específico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	OBJETIVOS.....	18
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	23
4.1	Análise dos Dados	24
5	RESULTADOS.....	27
6	ANÁLISE E DISCUSSÃO.....	34
7	CONCLUSÕES	38
	REFERÊNCIAS.....	39
	ANEXOS	42

1 INTRODUÇÃO

O câncer da próstata é a neoplasia mais freqüentemente diagnosticada nos homens e a terceira causa de morte por doença maligna, depois do câncer de pulmão e do cólon. É tumor raro antes dos 50 anos. A idade do diagnóstico inicial vem diminuindo e, após os 55 anos sua incidência duplica a cada década de vida. Achados de autópsia demonstram que aos 80 anos, 80% dos homens apresentam carcinoma prostático ¹.

O risco de um homem, durante toda sua vida, desenvolver neoplasia maligna da próstata é de aproximadamente 30%; o risco deste tumor se tornar clínico é de 10%, e a chance de morrer por causa dele é de 3%. Esse fato comprova a existência de quantidade considerável de tumores clinicamente desprezíveis (ao redor de 90%) demonstrando claramente a alta taxa de tumores de próstata indolentes. O aumento na expectativa de vida, o emprego de eficientes marcadores tumorais, e o PSA (Antígeno Prostático Específico) fizeram com que aumentasse consideravelmente a incidência de casos diagnosticados nas duas últimas décadas¹.

Com o incremento no diagnóstico de novos casos de câncer, surgiu um novo dilema, que seria em distinguir os pacientes portadores de neoplasia de evolução lenta e indolente dos que possuem tumores agressivos e potencialmente letais.

A graduação e o estadiamento da neoplasia, além da avaliação do seu volume inicial, representam importantes fatores prognósticos. Apesar do esforço das sociedades médicas e da intensa divulgação da doença, cerca de 30% dos pacientes já apresentam doença avançada por ocasião do diagnóstico, o que impossibilita o tratamento curativo da moléstia ².

A incidência geográfica de câncer de próstata variou mais de 25 vezes entre as diferentes regiões do mundo ¹. Aproximadamente 75% dos casos ocorrem em países desenvolvidos. As maiores taxas são observadas na Austrália, Nova Zelândia (104,2 por 100mil), Europa Ocidental e América do Norte, que representam menos de 20% da população²⁻³.

Globalmente, o câncer de próstata representa aproximadamente 10% dos tumores no homem. Contudo, essa distribuição difere entre os países desenvolvidos,

podendo atingir 15%, enquanto na maioria dos países em desenvolvimento esses números se aproximam de 5% ².

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), os quatro tipos de câncer de maior incidência são: próstata, cólon e reto, pulmão e estômago ⁴. O CP é a segunda causa de morte por neoplasia.

A taxa de mortalidade bruta vem apresentando um ritmo de crescimento acentuado, passando de 3,73 por 100 mil homens em 1979, para 8,93 por 100 mil homens em 2006, o que representa uma variação percentual relativa de 139%. Em 2010, essa cifra atingiu o país de 13,7 por 100 mil, variando entre 20,9 e 4,5 por 100 mil habitantes do Rio Grande do Sul e do Acre, respectivamente. A taxa de incidência desse mesmo ano foi de 53,4 para cada 100 mil habitantes^{3,5,6}.

Segundo estimativas do National Cancer Institute, dos 235.000 pacientes diagnosticados anualmente com CP nos Estados Unidos, 91% são localizados, considerando que a proporção de casos de baixo risco vem aumentando gradativamente com o passar dos anos, principalmente devido a um diagnóstico mais precoce que decorre das políticas de rastreamento anual (3), ou seja, com o advento do PSA, houve uma diminuição da idade e do estágio do câncer ao diagnóstico, reduzindo-se também a incidência de doença metastática. No momento, cerca de 75% dos casos recém diagnosticados nos Estados Unidos são tumores não palpáveis (estádio T1c) ⁴.

Os sintomas do carcinoma da próstata na fase inicial podem estar completamente ausentes. Na doença avançada, a sintomatologia pode se manifestar pela obstrução do fluxo urinário, com conseqüente piora da função renal. Ainda na fase avançada, podem ocorrer dores ósseas decorrentes das metástases. Hematúria e edema de membros inferiores são manifestações pouco freqüentes ⁴.

O toque retal ainda constitui exame de suma importância. Na fase inicial, pode revelar a presença de um nódulo endurecido na próstata. Mas vale frisar que nem todo nódulo endurecido na próstata é câncer. Nos casos mais avançados, a glândula se apresenta com consistência endurecida, algumas vezes pétrea e fixa, podendo notar-se, inclusive, endurecimento das vesículas seminais ⁵.

Como a maioria dos cânceres se localiza na periferia da glândula (facilmente detectável) e os casos iniciais não apresentam sintomas, preconiza-se

que todo homem acima de 50 anos submeta-se ao toque retal e à dosagem do PSA anualmente. Caso exista histórico familiar, a idade de início dos exames deve diminuir para 45 anos. A Associação Americana de Urologia passou recentemente a preconizar que a avaliação prostática com o toque retal e a dosagem de PSA seja oferecida aos homens a partir dos 50 anos de idade.

Caso haja alteração de um ou de outro, deve-se realizar a biópsia transretal da próstata.

Outro ponto a destacar é a prostatectomia radical, que consiste na extirpação da próstata e das vesículas seminais, traduzindo-se na forma cirúrgica de tratamento curativo¹.

A radioterapia pode ser indicada nos tumores localizados e nos localmente avançados. São dois os tipos de radioterapia atualmente empregados: radioterapia externa conformacional (utiliza computador para direcionar com maior precisão os raios) e a radioterapia intersticial (braquiterapia) ¹.

De acordo com a literatura disponível, acredita-se que a incidência de câncer de próstata tenha aumentado dentre outros fatores, devido à possibilidade de realização do diagnóstico precoce⁵. O *Score* de Gleason(SG) é considerado o mecanismo mais importante no diagnóstico e prognóstico desse câncer, pois é a partir desse dado que o tratamento mais adequado pode ser indicado (6). Todavia, mesmo com essa indicação inicial, diversos autores aconselham realizar uma revisão por um patologista especializado, a fim de aumentar a acurácia da determinação do escore de Gleason ⁷⁻¹¹.

A análise efetuada por um uro-patologista pode ser importante na determinação de uma terapia mais adequada, acarretando, dentre outros, diminuição dos custos e menor risco de exposição legal do médico ¹²⁻¹³.

2 OBJETIVOS

- Avaliar a possível alteração de diagnóstico com as revisões de lâminas de pacientes com diagnóstico de câncer prostático.
- Comparar o Gleason Inicial x Revisão x Peça cirúrgica.
- Detectar se as eventuais mudanças nos aspectos diagnósticos levarão a mudanças na conduta definitiva.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A graduação histológica de Gleason é universalmente utilizada e trata-se do fator prognóstico isolado mais importante no câncer de próstata. Esta graduação leva em conta a heterogeneidade do tumor e seu grau de desarranjo celular, sendo constituída por 5 padrões representados numericamente de 1 a 5 ¹³.

A somatória de dois padrões predominantes constitui o Escore de Gleason, que varia de 2 a 10. Estes números devem ser informados entre parênteses, de modo que o primeiro, seja o que predomina na neoplasia e o segundo o menos prevalente. Quando esse tumor é homogêneo, dobra-se a numeração. A graduação histológica é baseada na conformação arquitetural das glândulas, na sua disposição e na característica de crescimento ¹³⁻¹⁶.

Tumores bem diferenciados tem somatória até 6 (exemplo: Gleason 3+3); tumores moderadamente diferenciados tem somatória de 7; tumores pouco diferenciados têm de 8 a 10 ¹⁴.

O principal componente das biópsias prostáticas deve ser a confiabilidade na análise dos prováveis focos de atipia, principalmente no núcleo. Para isso, além da análise microscópica das lâminas, pode-se utilizar, ainda que de forma experimental, outros métodos como a microscopia de análise virtual, com imagens magnificadas em slides. Porém, nenhum desses novos métodos de análise substitui a habilidade profissional do patologista para definir o diagnóstico e classificação do SG ¹⁶.

Em 2001, Murphy et. al. ¹⁷ analisaram a necessidade de haver a segunda opinião nos pacientes com diagnóstico inicial de adenocarcinoma prostático. Dos 150 laudos reavaliados foram identificados 29 casos de discrepâncias interpretativas entre a análise inicial e a revisão, sendo que 14 resultaram em mudanças de tratamento.

Nguyen et. al. ¹⁵ em 2004 publicaram um artigo ressaltando o impacto da revisão da patologia nas recomendações de tratamento para pacientes com adenocarcinoma da próstata. O estudo consistiu da revisão de 602 pacientes com CP diagnosticados por biópsia de agulha. Admitindo que os pacientes de baixo risco receberiam mono terapia e os pacientes de médio a alto risco receberiam terapia combinada, a freqüência com que as recomendações de tratamento foram alteradas

por revisão do resultado anatomopatológico foi calculado. Houve mudança de pelo menos 1 ponto no Escore de Gleason em 44% dos casos. A classificação de risco dos pacientes foi aumentada em 10,8% dos casos e foi reduzida em 3,4%.

Em 2006 Epstein e Heravi⁷ realizaram uma meta-análise de estudos que incluíram pacientes com diagnóstico de PIN (neoplasia intra epitelial) e ASAP (suspeito mas não diagnóstico de CP). O estudo demonstrou que 5% dos pacientes com glândulas atípicas suspeitas para carcinoma apresentavam câncer na revisão feita por outro patologista.

Fajardo et al ⁶ em 2011 realizaram uma análise a fim de observar se a presença de um padrão de Gleason 5 em adenocarcinoma de próstata estava associado a possibilidade de um pior diagnóstico. Em comparação com o diagnóstico do patologista externo, a pontuação Gleason proferida na segunda opinião foi aumentada em 101 dos 138 (73,2%) fragmentos avaliados e diminuídas em 5 dos 138 (3,6%), mantendo-se inalterada em 32 dos 138 (23,2%). O padrão de Gleason 5 não foi identificado pelo patologista inicial em 67 de 138 (48,6%) dos fragmentos.

Wayment^{7,22} avaliou a utilidade da segunda opinião patológica em pacientes que são vistos em consulta para neoplasia urológica sabidamente confirmada. Foram analisados retrospectivamente os registros de todos os pacientes que foram atendidos em uma determinada instituição em consulta de urologia com confirmação de malignidade de agosto de 2002 a abril de 2008. Todas as lâminas patológicas disponíveis foram revistas pelo patologista no momento da consulta e comparado com o diagnóstico original. Diagnósticos discrepantes foram revisados por pelo menos dois patologistas. Diagnósticos discordantes foram classificados como maior ou menor de acordo com o significado de seu efeito sobre o tratamento ou prognóstico. Relatou-se a proporção e tipos de discrepâncias de diagnóstico e seu impacto na assistência ao paciente.

Um total de 264 pacientes foram atendidos em consultas. Desses, 213 tiveram o material disponível para análise patológica: o câncer de próstata esteve presente em 117 casos (55%), câncer da bexiga 83 (39%), o câncer de testículo 5 (2%), pelve renal ou câncer ureteral 5 (2%), tumor retroperitoneal 2 (1%), e tumor renal 1 (0,5%). Desacordo com o diagnóstico original foi encontrado em 22 casos

dos quais 18 foram classificados como importantes, e 4 foram classificados como de menor importância²².

As intervenções realizadas foram recomendadas como prostatectomia radical em onze dos pacientes, e cistectomia radical em um. Patologia adicional de biópsia ou cirurgia subsequente estava disponível em 12 dos 22 pacientes, e a segunda opinião patológica diagnóstica foi utilizada em todos os pacientes. A segunda opinião de patologia cirúrgica urológica para malignidade pode resultar em grande mudança terapêutica e prognóstica, que podem impactar o atendimento ao paciente. Esses resultados apóiam a revisão não só do câncer de próstata, como de todas as patologias urológicas pelo uro-patologista, como parte da consulta em pacientes com neoplasia urológica²².

Cury¹¹ ressalta que a determinação exata do escore de Gleason na biópsia de próstata e espécimes é crucial na escolha do tipo de tratamento do câncer da próstata, especialmente para pacientes com tumores bem diferenciados. Para esses pacientes, uma biópsia imprecisa no que diz respeito à pontuação do Gleason, pode resultar em uma intervenção terapêutica que é muito conservadora.

Nesse específico estudo, o papel de Escore de Gleason 2-4 em biópsias de próstata foi avaliado com fragmentos dessa biópsia, antes de definir o tratamento e comparar o espécime final pós-cirurgia com o resultado inicial.

Em um estudo retrospectivo, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram analisados os prontuários de 120 pacientes submetidos a prostatectomia radical retropúbica para tratar câncer de próstata localizado nessa instituição entre Dezembro de 2001 e Julho de 2006. Trinta e dois destes pacientes apresentaram tumores bem diferenciados (Escore de Gleason 2 a 4) em amostras de biópsia e foram incluídos no estudo. Os Scores de Gleason das biópsias com agulha foram comparados com o estadiamento patológico das peças cirúrgicas.

16 dos 32 pacientes (50%) apresentaram tumores moderadamente diferenciados (Gleason pontuação 7) em espécimes cirúrgicos. 18 pacientes (56%) tinham tumores com envolvimento da cápsula da próstata e 10 (31%) tiveram envolvimento de órgãos adjacentes. Avaliando os 16 pacientes com Gleason que manteve a pontuação de 2 a 4, o estadiamento patológico das peças cirúrgicas, 11

(68,7%) tinha invasão focal da cápsula prostática e 5 (31,25%) tinham doença órgão confinado ¹¹.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de 415 pacientes de junho de 1998 a dezembro de 2010 com diagnóstico de CP (13 desses pacientes foram excluídos do estudo por falhas de prontuário), comparando os resultados iniciais dos Escores de Gleason obtidos em Clínicas/Hospitais na RMC com os resultados obtidos em Instituição de referência (UNICAMP). As revisões de lâminas foram realizadas pelo grupo de Uro-patologia do Departamento de Anatomia Patológica da UNICAMP. Para isso, foi solicitado a todos os pacientes que procuraram o ambulatório, os blocos e lâminas realizados na cidade/estabelecimento de origem.

A revisão objetivou ratificar ou não o diagnóstico de câncer de próstata e comparar o escore de Gleason da biópsia inicial e da revisão. Nos pacientes cuja peça foi obtida através da PR, foi comparado o índice de acerto do diagnóstico anatomopatológico definitivo (AP da peça) com os laudos diagnósticos da biópsia inicial e da revisão.

Além disso, outros critérios foram analisados, tais como a idade, o PSA (levando em conta sempre que possível o valor do PSA inicial e o revisado na UNICAMP), o número de fragmentos positivos em cada biópsia e a percentagem acometida desses fragmentos, além do tratamento individualizado para cada paciente analisado.

Foi utilizada a Classificação de D'Amico com variações (usando somente *Score* de Gleason e por vezes o valor do PSA), isto é, uma classificação de risco de recidiva segundo cada uma das avaliações do Gleason e descritas nos pacientes com uso de frequências absolutas e relativas. Os resultados foram apresentados com uso de gráficos de barras para ilustrar as características avaliadas.

Tabela 1 - Critérios D'amico

	PSA	SCORE GLEASON	ESTADIAMENTO
Baixo Risco (todos os critérios a seguir)	< 10ng/ml	2-6	T1c-T2a
Intermediário	10-20 ng/ml	7	T2b
Risco Alto (pelo menos um dos critérios a seguir)	>20 ng/ml	8-10	≥ T2c

Fonte: BRANDÃO, 2015

4.1 Análise dos Dados

Os graus 1 e 2 de Gleason são caracterizados por glândulas pequenas, com formato uniforme, bem compactas e com estroma de permeio. O grau 3 de Gleason é conhecido como padrão cribiforme. Nessa variante, uma pequena massa de células é perfurada por vários lumens glandulares, sem a ocorrência de estroma de permeio, o que resulta em um aspecto de ninhos celulares muito parecidos uns com os outros. A borda de tais glândulas cribiformes é regular. O grau 4 de Gleason exibe vários aspectos histológicos. A observação característica comum a todos os padrões de grau 4 é a formação glândulas de caráter incompleto.

Por vezes, as glândulas parecem estar fundidas, compartilhando um limite celular comum, porém, em algumas circunstâncias, são observados folhetos de ninhos celulares ou longos cordões de células. Também ocorrem glândulas cribiformes nesse mesmo grau, mas, as massas celulares são grandes e as bordas tendem a exibir um aspecto de destruição de arquitetura, com projeções infiltrativas em dedo de luva. Em geral, o grau 5 de Gleason exibe células infiltrativas solitárias sem formação de glândulas ou evidências de lumens. Comedocarcinoma é uma variante incomum do carcinoma de grau 5 de Gleason, com o aspecto das glândulas cribiformes exibindo áreas centrais de necrose ¹³. (Tabela 2), (Figuras 1 e 2).

Foi mensurada a correlação de Pearson entre as idades, o PSA dos pacientes e ilustrado o resultado com uso do diagrama de dispersão para verificar se existe relação entre estas características dos pacientes.

Foram calculados os coeficientes de concordância Kappa de Fleiss entre cada uma das avaliações do Gleason para verificar se elas são concordantes e se as avaliações iniciais e revisadas concordam com o resultado pós-cirurgia. Além do Kappa de Fleiss foram calculadas acurácias com os respectivos intervalos com 95% de confiança entre as avaliações do Gleason.

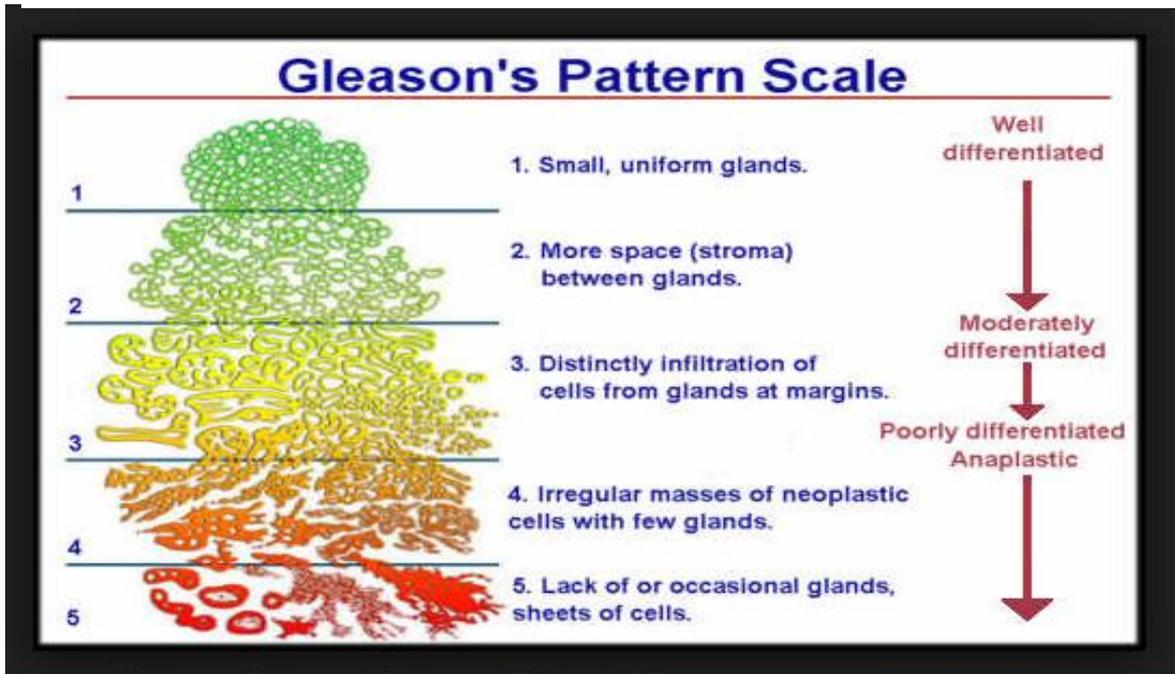
Foram comparados os valores de PSA inicial e da revisão realizada na Unicamp com uso do teste Wilcoxon pareado. Lembrando que os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

Tabela 2 - Classificação do Gleason

1- Nódulo circunscrito , de bordas expansivas, constituído por glândulas uniformes, de tamanho médio, separadas, porém, bastante aglomeradas.
2- Similar ao padrão 1, com moderada variação no tamanho e na forma das glândulas. Os nódulos são essencialmente circunscritos , mas arranjados de modo mais frouxo, podendo haver ate mínima infiltração nas bordas do nódulo.
3- Glândulas tipicamente pequenas, <u>infiltrativas</u> em meio aos <u>acinos</u> prostáticos não tumorais, apresentando grande variação no tamanho e forma. Arranjos <u>cribiformes</u> pequenos e circunscritos também podem estar presentes.
4- Glândulas pequenas fundidas ou mal definidas com lúmen mal formado. Glândulas grandes <u>cribiformes</u> . Glândulas <u>cribiformes</u> de contornos apiculados. Padrão <u>hipernefróide</u> .
5- Ausência de diferenciação glandular, com formação de ninhos sólidos, cordões ou infiltração de células isoladas <u>Comedocarcinoma</u> com necrose central circundado por massas <u>sólidas</u> , <u>papilíferas</u> ou <u>cribiformes</u> .

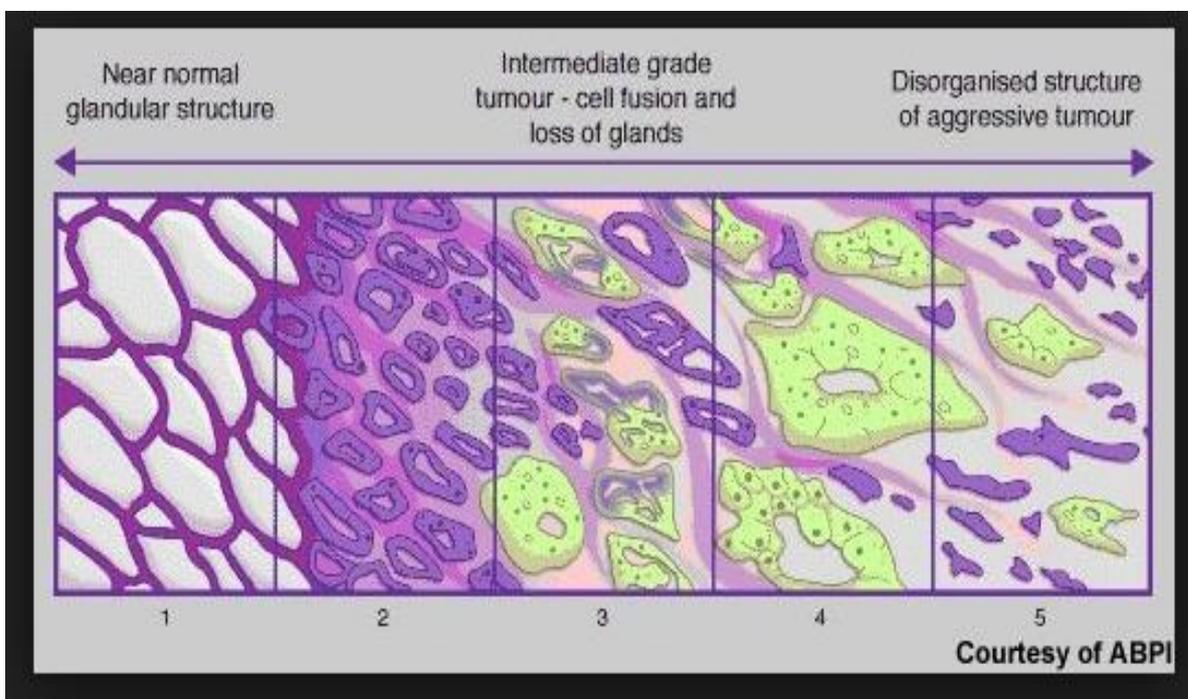
Fonte: GOOGLE IMAGENS

Figura 1 - Graus de desarranjos celulares no Score de Gleason



Fonte: GOOGLE IMAGENS

Figura 2 - Estrutura Glandular no Tumor de Próstata



Fonte: GOOGLE IMAGENS

5 RESULTADOS

Tabela 3 - Descrição das características dos pacientes e dos riscos de recidiva segundo cada avaliação do Gleason.

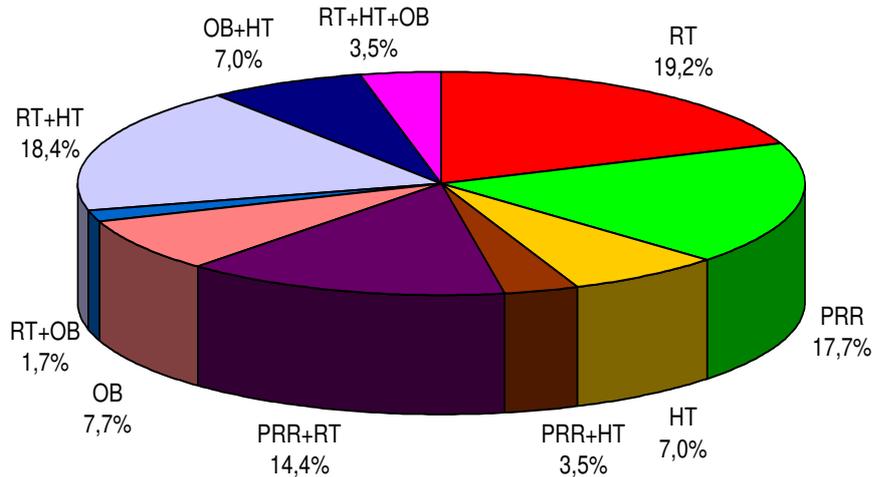
Variável	Frequência	%
Idade (anos)		
até 40	2	0,5
40 a 49	12	3,0
50 a 59	76	19,0
60 a 69	179	44,8
70 ou mais	131	32,8
PSA inicial		
< 10	164	42,8
> 10 e < 20	123	32,1
> 20	96	25,1
média (DP)	18,6 (47,8)	
mediana (mín.; máx.)	12 (3; 544)	
PSA revisão		
< 10	168	41,8
> 10 e < 20	99	24,6
> 20	135	33,6
média (DP)	21,5 (47,4)	
mediana (mín.; máx.)	12,5 (3,3; 545)	
Risco de recidiva inicial		
Baixo	73	18,3
Médio	193	48,3
Alto	134	33,5
Risco de recidiva revisão		
Baixo	55	13,7
Médio	146	36,3
Alto	201	50,0
Risco de recidiva PRR (GLEASON inicial)		
Baixo	10	7,0
Médio	36	25,2
Alto	97	67,8
Risco de recidiva PRR (GLEASON revisão)		
Baixo	10	7,0
Médio	35	24,5
Alto	98	68,5
Tratamento		
RT	77	19,2
PRR	71	17,7
HT	28	7,0
PRR+HT	14	3,5
PRR+RT	58	14,4
OB	31	7,7
RT+OB	7	1,7
RT+HT	74	18,4
OB+HT	28	7,0
RT+HT+OB	14	3,5

Fonte: BRANDÃO, 2015

A Tabela 3 mostra que a maioria dos pacientes apresentava mais de 60 anos, sendo que a idade média dos pacientes foi de 65,4 anos (DP = 8,4 anos). A maioria dos pacientes apresentou PSA inicial ou da revisão ≤ 10 , com risco de recidiva inicial médio, embora na revisão e na pós-cirurgia a maioria desses pacientes apresentasse risco de recidiva alto.

Os tratamentos mais utilizados com monoterapia foram RT e PRR (19,2% e 17,7% respectivamente), de modo que 143 pacientes foram submetidos a PRR isoladamente ou outro tratamento foi realizado conjuntamente (terapia combinada).

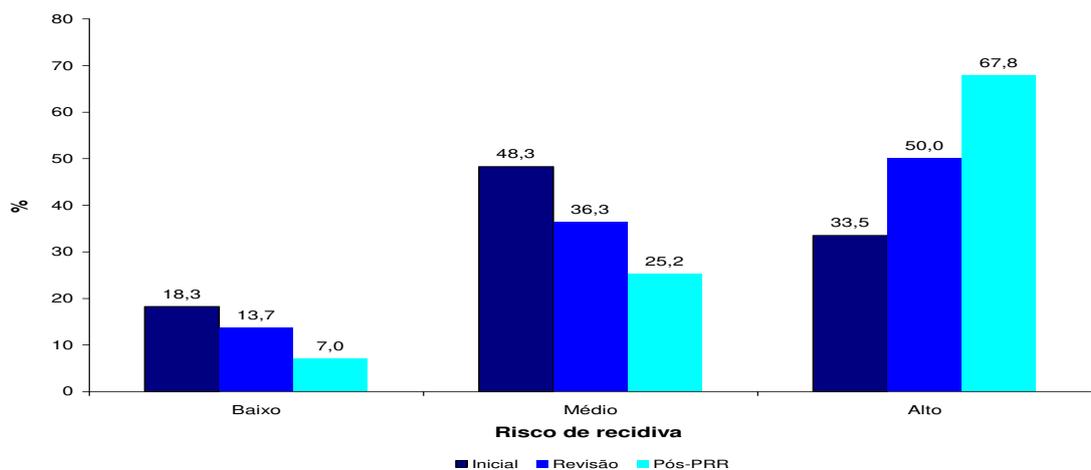
Gráfico 1 - Descrição dos tipos de tratamento utilizados



Fonte: BRANDÃO, 2015

Conforme resultado da Tabela 3, o Gráfico 1 ilustra que 35,6% dos pacientes foram submetidos à PRR.

Gráfico 2 - Descrição do risco analisado pelos resultados do Gleason a cada avaliação dos 143 submetidos a PRR.



Fonte: BRANDÃO, 2015

O Gráfico 2 mostra que usando a avaliação inicial do Gleason a maioria dos pacientes apresentou risco de recidiva médio (48,3%), enquanto que na revisão

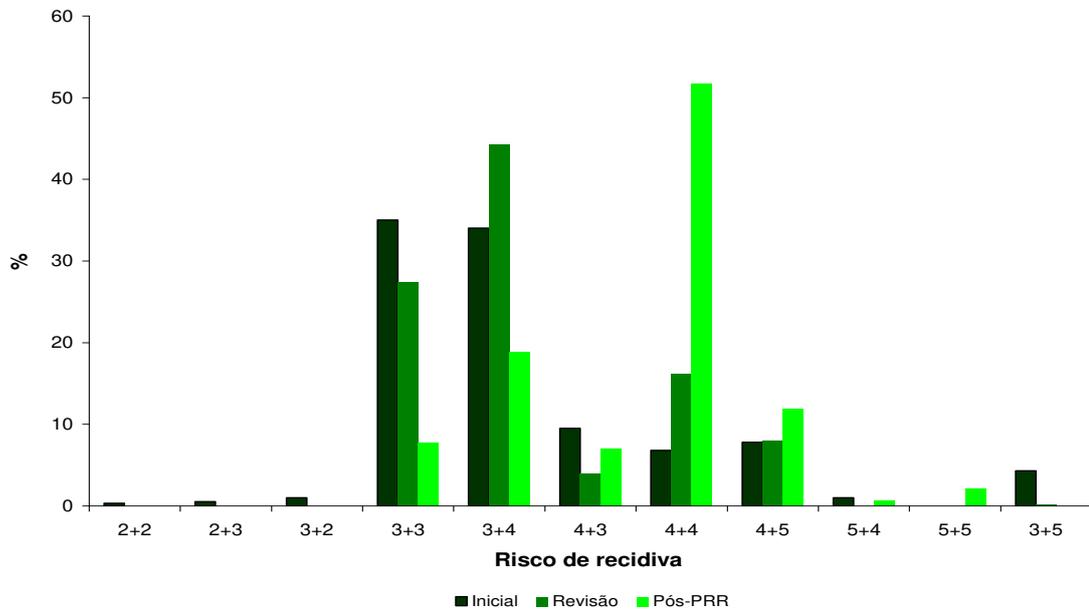
e na avaliação pós-cirurgia o risco de recidiva dos pacientes foi alto (alto risco), em sua maioria (50,0% e 67,8% respectivamente).

Tabela 4 - Descrição do Gleason a cada avaliação

GLEASON	Inicial		Revisão		Pós-PRR	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
2+2	1	0,3	0	0,0	0	0,0
2+3	2	0,5	0	0,0	0	0,0
3+2	4	1,0	0	0,0	0	0,0
3+3	140	35,0	110	27,4	11	7,7
3+4	136	34,0	178	44,3	27	18,9
4+3	38	9,5	16	4,0	10	7,0
4+4	27	6,8	65	16,2	74	51,7
4+5	31	7,8	32	8,0	17	11,9
5+4	4	1,0	0	0,0	1	0,7
5+5	0	0,0	0	0,0	3	2,1
3+5	17	4,3	1	0,2	0	0,0
Total	400	100	402	100	143	100

Fonte: BRANDÃO, 2015

Gráfico 3 - Descrição do Gleason a cada avaliação dos 402 pacientes



Fonte: BRANDÃO, 2015

A Tabela 4 e o Gráfico 3 mostram que os Scores de Gleason variaram bastante de uma avaliação para a outra.

Tabela 5 - Valores de Acurácia e concordância entre os Gleasons a cada avaliação.

GLEASON	Medida	Estimativa	IC(95%)	
			Inferior	Superior
Inicial X Revisão	Acurácia (%)	61,2	56,4	66,0
	Kappa Fleiss	0,466	0,437	0,495
Inicial X PRR	Acurácia (%)	21,0	14,3	27,7
	Kappa Fleiss	-0,041	-0,126	0,044
Revisão X PRR	Acurácia (%)	54,6	46,4	62,8
	Kappa Fleiss	0,351	0,194	0,508

Fonte: BRANDÃO, 2015

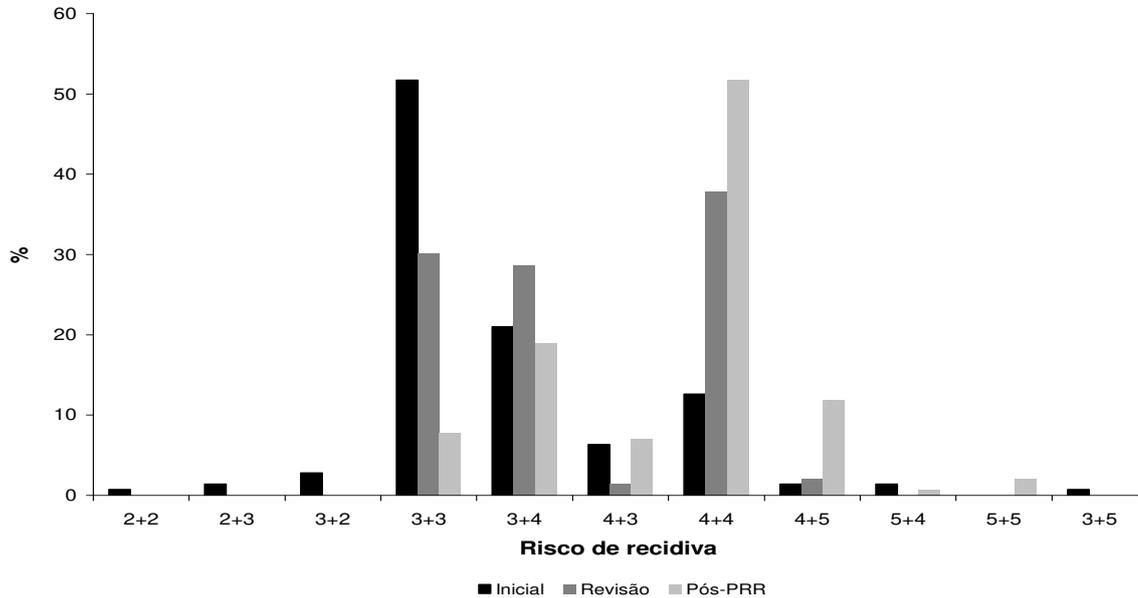
De acordo com a Tabela 5, observa-se que a acurácia entre o Gleason inicial e da revisão foi de apenas 61,2% com Kappa = 0,466, já da avaliação inicial para o resultado pós-PRR a acurácia era ainda menor (21,0%) com concordância estimada praticamente nula (Kappa = -0,041). A concordância estimada entre o Gleason da revisão e pós-PRR é de 0,351, sendo a acurácia de 54,6%, ou seja, o melhor resultado dentre os cruzamentos dos valores do Gleason com PRR, o que mostra que a revisão dos resultados do Gleason é necessária para se evitar a realização de tratamentos desnecessários.

Tabela 4a. Descrição do Gleason a cada avaliação somente com pacientes cirúrgicos.

GLEASON	Inicial		Revisão		Pós-PRR	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
2+2	1	0,7	0	0,0	0	0,0
2+3	2	1,4	0	0,0	0	0,0
3+2	4	2,8	0	0,0	0	0,0
3+3	74	51,7	43	30,1	11	7,7
3+4	30	21,0	41	28,7	27	18,9
4+3	9	6,3	2	1,4	10	7,0
4+4	18	12,6	54	37,8	74	51,7
4+5	2	1,4	3	2,1	17	11,9
5+4	2	1,4	0	0,0	1	0,7
5+5	0	0,0	0	0,0	3	2,1
3+5	1	0,7	0	0,0	0	0,0
Total	143	100	143	100	143	100

Fonte: BRANDÃO, 2015

Gráfico 3a. Descrição do Gleason a cada avaliação somente com pacientes cirúrgicos.



Fonte: BRANDÃO, 2015

Tabela 5a. Valores de acurácia e concordância entre os Gleasons a cada avaliação somente com pacientes cirúrgicos.

GLEASON	Medida	Estimativa	IC(95%)	
			Inferior	Superior
Inicial X Revisão	Acurácia (%)	51,1	42,9	59,3
	Kappa Fleiss	0,306	0,188	0,424
Inicial X PRR	Acurácia (%)	21,0	14,3	27,7
	Kappa Fleiss	-0,041	-0,126	0,044
Revisão X PRR	Acurácia (%)	54,6	46,4	62,8
	Kappa Fleiss	0,351	0,194	0,508
Inicial X Revisão X PRR	Kappa Fleiss	0,216	0,141	0,291

Fonte: BRANDÃO, 2015

A Tabela 5a mostra que, considerando apenas os pacientes cirúrgicos, os valores de concordância e acurácia entre Gleason inicial e da revisão ficam ainda menores que para todos os pacientes considerados (Tabela 5). A concordância conjunta das 3 avaliações é considerada fraca (Kappa = 0,216), isso se deve principalmente pela concordância praticamente inexistente entre inicial e PRR (Kappa = -0,041).

Tabela 6 - Descrição dos riscos de recidiva para cada avaliação e resultado dos testes de associação marginal.

Revisão\Inicial	Baixo		Médio		Alto		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Baixo	50	12,5	4	1,0	1	0,2	55	13,8	<0,001
Médio	10	2,5	130	32,5	4	1,0	144	36,0	
Alto	13	3,2	59	14,8	129	32,2	201	50,2	
Total	73	18,2	193	48,2	134	33,5	400	100	
PRR\Inicial	Baixo		Médio		Alto		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Baixo	10	7,0	0	0,0	0	0,0	10	7,0	<0,001
Médio	11	7,7	22	15,4	3	2,1	36	25,2	
Alto	26	18,2	47	32,9	24	16,8	97	67,8	
Total	47	32,9	69	48,3	27	18,9	143	100	
Revisão\PRR	Baixo		Médio		Alto		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Baixo	10	7,0	6	4,2	14	9,8	30	21,0	<0,001
Médio	0	0,0	24	16,8	23	16,1	47	32,9	
Alto	0	0,0	6	4,2	60	42,0	66	46,2	
Total	10	7,0	36	25,2	97	67,8	143	100	
Revisão\Inicial*	Baixo		Médio		Alto		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Baixo	29	20,3	1	0,7	0	0,0	30	21,0	<0,001
Médio	5	3,5	41	28,7	1	0,7	47	32,9	
Alto	13	9,1	27	18,9	26	18,2	66	46,2	
Total	47	32,9	69	48,3	27	18,9	143	100	

* Somente os 143 pacientes com PRR

Fonte: BRANDÃO, 2015

A Tabela 6 mostra que o risco de recidiva aumentou estatisticamente a cada avaliação realizada, ou seja, do inicial para revisão aumentou estatisticamente o percentual de alto risco, tanto na avaliação geral dos pacientes considerados, como apenas para os pacientes cirúrgicos ($p < 0,001$), da avaliação inicial para PR e da revisão para PR.

Tabela 7 - Descrição das condutas de tratamento para cada avaliação e resultado dos testes de associação marginal

Revisão\Inicial	Tratamento único		Tratamentos combinados		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Tratamento único	282	70,5	20	5,0	302	75,5	0,018
Tratamentos combinados	39	9,8	59	14,8	98	24,5	
Total	321	80,2	79	19,8	400	100	
PRR\Inicial	Tratamento único		Tratamentos combinados		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Tratamento único	45	31,5	3	2,1	48	33,6	<0,001
Tratamentos combinados	75	52,4	20	14,0	95	66,4	
Total	120	83,9	23	16,1	143	100	
Revisão\PRR	Tratamento único		Tratamentos combinados		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Tratamento único	43	30,1	5	3,5	48	33,6	<0,001
Tratamentos combinados	43	30,1	52	36,4	95	66,4	
Total	86	60,1	57	39,9	143	100	
Revisão\Inicial*	Tratamento único		Tratamentos combinados		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Tratamento único	85	59,4	1	0,7	86	60,1	<0,001
Tratamentos combinados	35	24,5	22	15,4	57	39,9	
Total	120	83,9	23	16,1	143	100	

* Somente os 143 pacientes com PRR

Fonte: BRANDÃO, 2015

Segundo dados da Tabela 7, nota-se que a conduta para tratamento combinado aumentou estatisticamente do inicial para revisão, tanto em todos os pacientes, como apenas para os pacientes cirúrgicos ($p = 0,018$ e $p < 0,001$ respectivamente) e no PR aumentou em relação ao inicial e à revisão ($p < 0,001$).

6 ANÁLISE E DISCUSSÃO

Alguns estudos anteriores já abordaram especificamente a revisão de lâminas no câncer de próstata mostrando alterações significativas do Gleason e conseqüentemente com mudanças no tratamento. No estudo em questão, de um total de 402 pacientes, o grau de discrepância do Score de Gleason inicial em relação à revisão de lâminas se aproximou dos 45%, sendo este, um número estatisticamente significativo e que, por conseguinte, acarretou em mudança de tratamento para muitos pacientes, sendo que existem inúmeras causas para esse fenômeno e, entre os principais fatores estão a falta de familiaridade de patologistas gerais com o material em análise, além de dificuldades de analisar fragmentos com padrão 4 e 5 de Gleason que sofreram mudanças de classificação na última revisão realizada em 2005, assim como o viés já descrito, da análise na revisão de lâminas ter sido feito pela mesma equipe que analisou os espécimes pós PRR.

Além dos fatores já citados, existem outros aspectos que podem contribuir para este alto índice de discrepância, tais como: tamanho dos fragmentos, o número de fragmentos positivos e a percentagem acometida pelo câncer em cada fragmento positivo. Sabe-se que a não individualização de cada fragmento em um frasco de análise isolado pode mudar sobremaneira o resultado final da análise, impedindo inclusive uma melhor identificação do local de onde foi retirado o fragmento (base, meio, ápice, qual o lobo etc...)²⁰.

Se a segunda opinião representa um erro de interpretação ou de uma legítima diferença de opinião, o resultado pode afetar o atendimento e tratamento ao paciente. Os pacientes encaminhados para tratamento após análise entre grupos com prática em laudos genitourinários devem ter achados patológicos analisados como parte de uma avaliação completa em relação a uma segunda opinião, isto é, levando em conta aspectos clínicos e laboratoriais do paciente¹⁹.

Para Berg²³, a classificação histopatológica de câncer de próstata (CP) está associada com variabilidade entre os diferentes analisadores significativamente. Tal classificação e as conseqüências clínicas da revisão histopatológica foi investigada em 350 pacientes. Revisões histopatológicas de biópsias da próstata foram comparadas com relatórios de patologia primários e com histopatologia do espécime de prostatectomia radical. As conseqüências de reavaliações foram

determinadas de acordo com análises clínicas e tratamento dos pacientes de acordo com algoritmos locais.

Cumprido ressaltar, que o grau principal de Gleason talvez seja o mais importante com relação ao posicionamento dos pacientes em grupos prognósticos, o que é muito relevante na avaliação de pacientes com somatório de Gleason 7. Pacientes com esse somatório, com grau primário 4 (predomínio de desarranjo celular 4; ex: Gleason 4+3), tendem a receber prognóstico mais sombrio que pacientes com grau primário 3 (predomínio de desarranjo celular 3; ex: Gleason 3+4).

Epstein e colaboradores encontraram 16% de tumores ditos insignificantes em mais de 600 pacientes com estágio clínico T1 e T2 submetidos à prostatectomia radical (PR)³.

Os urologistas têm a responsabilidade de aplicar esses critérios a cada câncer detectado individualmente, a fim de categorizar os graus exatos dos tumores e discutir a maneira como esses tumores serão conduzidos quando diagnosticados.

Assim, nota-se a importância de se ter um diagnóstico anatomopatológico detalhado e correto de Câncer de Próstata a fim de determinar a melhor maneira de condução do caso, de modo menos agressivo possível, porém, priorizando sempre a cura do paciente.

É com base nesse princípio que muitos estudos tentam mostrar quais são os efeitos na qualidade de vida que esses tratamentos causam, principalmente naqueles considerados como sendo de baixo risco para recidiva ².

Uma técnica de biópsia prostática inadequada (ex: pequenos fragmentos de biópsia), uma análise histopatológica mal definida podem levar a uma falsa análise do real acometimento da próstata, podendo inclusive levar a tratamentos, por vezes, excessivos, insuficientes ou até mesmo errôneos ².

Através de alguns critérios, existem maneiras de minimizar esses “erros” de estadiamento e por vezes, até de diagnóstico de câncer de próstata. Um deles é a análise da biópsia prostática por um uro-patologista, o que aumenta a confiabilidade do resultado do exame e minimiza consideravelmente possíveis “sub” ou até “super” estadiamentos da doença⁵.

Apesar de escassez de estudos de bom nível de evidência analisando cânceres em todas as topografias do corpo, observa-se uma média de 3,5% (variação de 1,5 – 5,8%) de discordâncias diagnósticas em resultados anatomopatológicos significativos que tiveram um impacto direto na mudança do tratamento após a revisão de lâminas. Entretanto, para determinadas áreas como ovário: endométrio, tecidos moles, linfomas, cervix uterino, testículos e próstata essas discrepâncias podem ser significativamente maiores.

Baseado nesses e em outros dados, pode-se detectar diferenças no laudo anatomopatológico de distintas instituições, levando em consideração, dentre outros fatores, o veredito dado por um patologista geral e por um uro-patologista. Por isso, tomou-se como base o Grupo de Uro-patologia da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para analisar o grau de discrepância desses resultados, confrontando-os com os resultados da literatura.

É importante salientar que essa análise comparativa tem um viés particular, já que o grupo de uro-patologia da Unicamp avaliou tanto o Gleason das revisões de lâminas, quanto dos espécimes cirúrgicos pós PR, o que torna natural uma maior concordância entre esses dados.

Como critério de ilustração, no estudo em questão, através da análise dos Scores de Gleason entre patologistas gerais (patologistas com pouca experiência em uro-oncologia (com predomínio de baixo risco) em comparação com os resultados encontrados pelos patologistas da instituição UNICAMP, percebeu-se que na análise por patologistas gerais, a maioria dos pacientes tinha Gleason 3+3 (34%), enquanto que após a revisão de lâminas, o índice desse escore teve uma queda para 27,4% e houve um aumento significativo dos Gleason 3+4 (de 34% para 44,3% dos casos), redução do Gleason 4+3 (de 9,5% para 4%) e aumento considerável do Gleason 4+4 (de 6,8% para 16,2%) o que corrobora com os dados da literatura em que a revisão de lâminas por um uro-patologista ou patologista com experiência na área, geralmente aumenta o valor do Score de Gleason.

Quando essa análise foi realizada em comparação somente com pacientes submetidos a PR o número de casos com Gleason 3 teve queda estatisticamente significativa (de 51,7% para 7,7%) quando se comparou a análise inicial com a peça cirúrgica, ao contrário dos índices de Gleason 4+4 que subiram de 12,6% inicialmente para 51,7%, o que confirma a necessidade e importância da

revisão de lâminas para uma melhor condução dos casos de câncer de próstata e uma maior taxa de sucesso e cura no tratamento.

Diante do exposto, percebe-se a necessidade de melhorar a reprodutibilidade dos laudos liberados pelos patologistas de um modo geral, através de sessões de educação continuada e treinamentos específicos, já que, ao que parece, nos casos em que ocorreu uma mudança no grau de Gleason, pode influenciar significativamente o tratamento definitivo¹⁷. É possível concluir que a revisão de lâminas realizada por uro-patologista especializado é muito importante na realização de diagnósticos precisos e conseqüentemente em melhores decisões sobre modalidades de tratamento que podem alterar significativamente a sobrevida do paciente, devendo, portanto, tornar-se prática rotineira antes da definição de determinada modalidade de tratamento.

7 CONCLUSÕES

Diante do exposto, conclui-se que o número de casos com erro de diagnóstico foi baixo (somente 2 casos), porém tal detecção evitou que tais pacientes fossem tratados desnecessariamente.

A revisão foi capaz de identificar um número significativamente maior de CP de alto risco, índice este que se aproximou mais da análise histopatológica da peça cirúrgica.

Houve ainda, 18% de casos em que foi instituída mudança de conduta devido à subdiagnóstico da avaliação inicial.

REFERÊNCIAS

- 1- SANTOS-FILHO, Sebastião David; MISSAILIDS, Sotiris; FONSECA, Adenilson de Souza da and BERNARDO-FILHO, Mario. **Prostate cancer, treatment modalities and complications: an evaluation of the scientific literature.** *Braz. arch. biol. technol.* [online]. 2008, vol.51, n.spe, pp. 51-56. ISSN 1516-8913.
- 2- MIRANDA, Paulo Sérgio Carneiro et al. **Práticas de diagnóstico precoce de câncer de próstata entre professores da faculdade de medicina - UFMG.** *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2004, vol.50, n.3, pp. 272-275. ISSN 0104-4230.
- 3- LIMA, Carlos Anselmo et al. **Trends in prostate cancer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city.** *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2013, vol.59, n.1, pp. 15-20. ISSN 0104-4230.
- 4- CAMBRUZZI, Eduardo; ZETTLER, Cláudio Galleano; PEGAS, Karla Laís and TEIXEIRA, Simone Luis. **Relação entre escore de Gleason e fatores prognósticos no adenocarcinoma acinar de próstata.** *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [online]. 2010, vol.46, n.1, pp. 61-68. ISSN 1676-2444.
- 5- CURY, José; COELHO, Rafael Ferreira and SROUGI, Miguel. **Well-differentiated prostate cancer in core biopsy specimens may be associated with extraprostatic disease.** *Sao Paulo Med. J.* [online]. 2008, vol.126, n.2, pp. 119-122. ISSN 1516-3180.
- 6- FAJARDO, Daniel; MIYAMOTO, Hirosh ; MILLER, Jeremy S; LEE, Thomas K.; EPSTEIN, Jonathan I- **Identification of Gleason Pattern 5 on Prostatic Needle Core Biopsy: Frequency of Underdiagnosis and Relation to Morphology** - *Am J Surg Pathol* _ Volume 35, Number 11, November 2011
- 7- EPSTEIN, Jonathan I; HERAWI, Mehsati - **Prostate Needle Biopsies Containing Prostatic Intraepithelial Neoplasia or Atypical Foci Suspicious for Carcinoma: Implications for Patient Care** - *The Journal Of Urology®* - Vol. 175, 820-834, March 2006
- 8- AL-HUSSAIN, Turki O.; NAGAR, Michael S.; EPSTEIN, Jonathan I.- **Gleason Pattern 5 is Frequently Underdiagnosed on Prostate Needle-core Biopsy** - *Urology* 79 (1), 2012
- 9- HELPAP, B; OEHLER, U - **Bedeutung der Zweitmeinung bei Prostatabiopsien** - *Pathologe* 2012 · 33:103–112
- 10- NGUYEN, Paul L.; SCHULTZ, Delray; RENSCHAW, Andrew A.; VOLLMER, Robin T.; WELCH, William R.; D'AMICO, Anthony V.- **The impact of pathology review on treatment recommendations for patients with adenocarcinoma of the prostate**- *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 22 (2004) 295–299

- 11- Cury, José et al. **Correlação entre a graduação histológica de biópsias e do espécimen cirúrgico em câncer da próstata.** Rev. Col. Bras. Cir., Fev 1999, vol.26, no.1, p.21-26. ISSN 0100-6991
- 12- Murphy, W.M ; Rivera-Ramirez I.; Luciani L. G.; Wajzman Z- **Second opinion of anatomical pathology: a complex issue not easily reduced to matters of right and wrong** - The Journal Of Urology Vol. 165, 1957–1959, June 2001
- 13- Mitchell, J. M- **Urologists’ Self-Referral For Pathology Of Biopsy Specimens Linked To Increased Use And Lower Prostate Cancer Detection** - Health Affairs, 31, no.4 (2012):741-749
- 14- Gil, R – **Metodologia de Pesquisa**- Ed. Atlas, 6º 2008.
- 15- Wayment, R.O; Bourne, A; Kay P.; Tarter, T.H- **Second opinion pathology in tertiary care of patients with urologic malignancies** - Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 29 (2011) 194–198
- 16- Lima, C.A; Silva, A.M; Kawano, A.Y; Rangel, M.R.U; Lima, M.M- **Trends in prostate cancer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city** - REV ASSOC MED BRAS. 2013; 59(1):15-20
- 17- Singh, R.V; Agas He, S.R; Gosavi, A.V; Sulhyan, K.R- **Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma among general pathologists** - GENITOURINARY - ORIGINAL ARTICLE - Year : 2011 | Volume : 48 | Issue : 4 | Page : 488—495
- 18- Ramsey, S.D; Zeliadt, S.B; Fedorenko, C.R; Blough; D.K; Moinpour C.M; Hall, I.J; Smith, J.L; Ekweme D.U; Fairweather, M.E; Thompson I. M; Keane, T.E; Penson, D.F- **Patient preferences and urologist recommendations among local-stage prostate cancer patients who present for initial consultation and second opinions** - World J Urol (2011) 29:3–9
- 19- FLEISS, J. L. (1986). **The design and analysis of clinical experiments.** New York : Wiley. 432p.
- 20- KIRKWOOD, B. R. and STERNE, J. A. C (2006). **Essential medical statistics.** 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA. p.502.
- 21- Frable, W.J – **Surgical Pathology – Second Reviews, Institutional Reviews, Audits, and Correlations**- Arch Pathol Lab Med—Vol 130, May 2006
- 22- Wayment, R.O; Bourne, A; Kay P.; Tarter, T.H- **Second opinion pathology in tertiary care of patients with urologic malignancies** - Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 29 (2011) 194–198
- 23- Berg, K.D; Toft, B.G; Roder, M.A; Brasso, K.; Vainer, B. ; Iversen, P – **Prostate needle biopsies: interobserver variation and clinical consequences of histopathological re-evaluation.** APMIS 2011; 119: 239–46.

24- La Rochhele J, Amling CL. **Prostate Cancer screening: what we have learned from the PLCO and ERSPC trials.** CurrUrol Rep. 2010; 11; 198-201.

ANEXOS

ANEXO – I
Aceite do Comitê de Ética



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

2ª VIA

CEP, 08/09/15
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 993/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0773.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO SEXUAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL ANTES E APÓS A CIRURGIA".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Elimilson Alves Brandão

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/10/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/11/11 (O formulário encontra-se no site acima).

II - OBJETIVOS

Comparar a incidência de disfunção erétil em pacientes portadores de câncer de próstata antes e após a realização de prostatectomia radical.

III - SUMÁRIO

Estudo transversal. O câncer de próstata é a sexta ocorrência mais frequente de casos novos de neoplasia maligna no mundo e a terceira causa de morte mais frequente entre os homens. A prostatectomia radical é considerada padrão ouro em relação ao tratamento do CP localizado. As complicações mais frequentes incluem impotência sexual e incontinência urinária, que podem comprometer significativamente a qualidade de vida do paciente. Os dados serão coletados antes e após a cirurgia via questionário validado contendo aproximadamente 40 itens.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.



O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

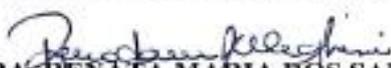
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de outubro de 2010.


DRA. RENATA MARIA DOS SANTOS CELEGHINI
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNICAMP