

MARBELE SANTOS GUIMARÃES

CÂNCER DA PRÓSTATA:

Estudo da graduação de Gleason em biópsias de agulha e espécimes
de prostatectomia radical

CAMPINAS

2007

MARBELE SANTOS GUIMARÃES

CÂNCER DA PRÓSTATA:

Estudo da graduação de Gleason em biópsias de agulha e espécimes
de prostatectomia radical

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

ORIENTADOR: PROF. DR. ATHANASE BILLIS

CAMPINAS

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

G947c Guimarães, Marbele Santos
 Câncer da próstata : Estudo da graduação de Gleason em biópsias
 de agulha e espécimes de prostatectomia radical / Marbele Santos
 Guimarães. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

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

1. Prostatectomia. 2. Próstata - Câncer. 3. Próstata. 4.
Biópsia por agulha. I. Billis, Athanase. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Prostate cancer: Gleason histologic grading in needle
biopsy and radical prostatectomy specimens**

Keywords: • Prostatectomy
 • Prostate cancer
 • Prostate
 • Biopsy, needle

Titulação: Mestre em Ciências Médicas

Área de concentração: Anatomia Patológica

Banca examinadora: Prof Dr Athanase Billis

Profa. Dra. Celina de Paula Sollero

Prof Dr Leandro Luiz Lopes de Freitas

Data da defesa: 02 - 07 -2007

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Athanase Billis

Membros:

1. **Profa. Dra. Celina de Paula de Azevedo Sollero**

2. **Prof. Dr. Leandro Luiz Lopes de Freitas**

3. **Prof. Dr. Athanase Billis**

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

Data:

02/07/2007

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, Ordálvio Souza Guimarães e Sônia Maria Santos Guimarães, que sempre me incentivaram na busca dos meus sonhos e ideais.

A Deus, por ter me propiciado a oportunidade de engrandecimento pessoal e profissional.

A minha família, que nos diversos momentos de estudo e pesquisa ficou privada da minha presença, mas ao mesmo tempo me incentivou, apoiou e fortaleceu nas conquistas e dificuldades.

Aos professores, peças fundamentais do meu aprendizado, em especial ao estimado mestre, Professor Athanase Billis, que me conduziu à procura do conhecimento, estendendo-me a mão nos momentos de maior dificuldade e dando-me a liberdade e confiança de poder caminhar sozinha.

À banca examinadora, pelas leituras críticas e sugestões propostas para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Aos meus colegas residentes, pelo convívio sadio e cortês além das novas amizades aqui sedimentadas; em especial, a minha colega e amiga, Maísa Momesso de Quintal, quem primeiro me acolheu em Campinas, que compartilhou comigo as dificuldades acadêmicas e pessoais. Também às amigas Mariana Lira e Maria Luiza Valladão.

Ao Departamento de Anatomia Patológica por me acolher com amizade durante a residência médica e pós-graduação, período no qual representou minha segunda casa. À Maria do Carmo, que muito me auxiliou durante a pós-graduação.

A todos aqueles que colaboraram, de alguma maneira, para a realização deste trabalho, e que aqui não foram citados nominalmente.

“Transportai um punhado de terra todos os dias e fareis uma montanha”

Confúcio

	PÁG.
RESUMO.....	xxxiii
ABSTRACT.....	xxxvii
1- INTRODUÇÃO.....	41
Graduação histológica de Gleason.....	43
2- OBJETIVOS.....	49
3- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE CÂNCER DE PRÓSTATA.....	53
1- Definição.....	55
2- Frequência.....	55
3- Classificação quanto ao comportamento biológico.....	56
4- Epidemiologia.....	56
5- Diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem.....	57
6- Rastreamento.....	58
7- Estadiamento.....	60
8- Tratamento.....	62
4- JUSTIFICATIVA.....	65
5- HIPÓTESES.....	69
6- MATERIAL E MÉTODOS.....	73
1- Dados clínicos e laboratoriais.....	75
2- Critérios diagnósticos de carcinoma.....	75
3- Graduação histológica de Gleason.....	75
4- Processamento do espécime cirúrgico.....	79

5- Extensão tumoral no espécime cirúrgico.....	79
6- Margens cirúrgicas.....	80
7- Estádio patológico.....	80
8- Progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.....	81
9- Critérios de exclusão.....	81
10- Análise estatística.....	82
7- RESULTADOS.....	83
1- RESULTADOS DESCRITIVOS.....	85
1.1- Generalidades.....	85
Idade.....	85
Cor da pele.....	85
Antígeno prostático específico (PSA) pré-operatório.....	85
1.2- Graduação histológica de Gleason.....	85
Dados relativos à BTR.....	85
Dados relativos aos espécimes de prostatectomia radical.....	86
1.3- Extensão tumoral nos espécimes de prostatectomia radical.....	86
1.4- Margens cirúrgicas nos espécimes de prostatectomia radical.....	86
1.5- Estádio clínico e patológico nos espécimes de prostatectomia radical.....	86
1.6- Tempo de acompanhamento após prostatectomia radical.....	87
2- RESULTADOS ANALÍTICOS.....	107
2.1- Comparação da graduação de Gleason nas biópsias por agulha com a graduação nas prostatectomia radicais correspondentes.....	107

2.2- Correlação da contagem final na graduação histológica de Gleason nas biópsias por agulha com a extensão tumoral nas prostatectomias radicais correspondentes.....	110
2.3- A correlação da graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical com extensão tumoral, margens cirúrgicas comprometidas e estágio patológico.....	111
2.4- Correlação da progressão da moléstia pós-prostatectomia radical..	113
8- DISCUSSÃO.....	117
9- CONCLUSÃO.....	127
10- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	131

LISTA DE ABREVIATURAS

BTR	Biópsia de agulha
CAT	Categorias
CF	Contagem final de Gleason
EC	Estádio clínico
EEP	Extensão extra-prostática
EP	Estádio patológico
EV(m)	tempo de evolução em meses
GP	Gleason grau (padrão) predominante
GS	Gleason grau (padrão) secundário
HNP	Hiperplasia nodular da próstata
ID	idade
NI	não informado
PP	pontos positivos relativos à extensão tumoral na prostatectomia radical
PR	Prostatectomia radical
PRR	Prostatectomia radical retropúbica
PSA	Antígeno específico da próstata

	PÁG.
Tabela 1- Estadiamento de acordo com o sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER,2002).....	61
Tabela 2- Variáveis relativas aos 200 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	88
Tabela 3- Distribuição de casos de acordo com a contagem final de Gleason relativa à biópsia de agulha de 188 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	95
Tabela 4- Distribuição de casos de acordo com os graus predominante e secundário de Gleason relativos à biópsia de agulha de 188 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	96
Tabela 5- Distribuição de casos de acordo com a contagem final de Gleason em espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	98
Tabela 6- Distribuição de casos de acordo com os graus predominante e secundário nos espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	99
Tabela 7- Distribuição de casos de acordo com a extensão tumoral em espécimes de prostatectomia radical de 200 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	101

Tabela 8-	Distribuição de casos de acordo com estadiamento clínico relativo aos 200 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	103
Tabela 9-	Distribuição de casos de acordo com estadiamento patológico (TNM, 2002) relativo a 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	104

	PÁG.
Figura 1- Adenocarcinoma Gleason grau 1 (Coloração em HE).....	77
Figura 2- Adenocarcinoma Gleason grau 3 (Coloração em HE).....	77
Figura 3- Adenocarcinoma Gleason grau 4 (Coloração em HE).....	78
Figura 4- Adenocarcinoma Gleason grau 5 (Coloração em HE).....	78
Figura 5- Adenocarcinoma Gleason grau 5 (Coloração em HE).....	79
Figura 6- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana da idade de 200 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	93
Figura 7- Cor da pele de 200 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	94
Figura 8- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana de PSA pré-operatório de 200 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	95
Figura 9- Distribuição de casos de acordo com grau predominante < 4 e grau predominante 4 ou 5 nas biópsias de agulha de 188 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	96
Figura 10- Distribuição de casos de acordo com contagem final de Gleason nas biópsias de agulha de 188 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004*.....	97

Figura 11-	Distribuição de 46 pacientes com contagem Final 7 de acordo com os graus 3+4 ou 4+3 em biópsias de agulha dos pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	98
Figura 12-	Distribuição de casos de acordo com os graus predominante < 4 e 4/5 nos espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	99
Figura 13-	Distribuição de casos de acordo com contagem final de Gleason nos espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	100
Figura 14-	Distribuição de casos de acordo com contagem final 3+4 e 4+3 nos espécimes de prostatectomia radical de 114 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	101
Figura 15-	Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana dos pontos positivos contados na avaliação da extensão tumoral nos espécimes de prostatectomia radical de 172 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	102
Figura 16-	Margens cirúrgicas em espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	103
Figura 17-	Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana do tempo de acompanhamento pós-prostatectomia radical de 180 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	104

Figura 18-	Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana do tempo de acompanhamento de 44 pacientes com progressão bioquímica pós-prostatectomia radical do Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	105
Figura 19-	Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana do tempo de acompanhamento de 136 pacientes sem progressão bioquímica pós-prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.....	106
Figura 20-	Contagem final de Gleason na prostatectomia radical em comparação à contagem final na biópsia de agulha.....	107
Figura 21-	Comparação quanto à mudança de grupos prognósticos (categorias de acordo com a contagem final 2-4, 5-6, 7 e 8-10) na PR e BTR...	108
Figura 22-	Comparação entre o grau de Gleason predominante da biópsia de agulha com o grau de Gleason predominante na prostatectomia radical.....	109
Figura 23-	Comparação entre o grau de Gleason secundário da biópsia de agulha com o grau de Gleason secundário na prostatectomia radical de 187 pacientes.....	110
Figura 24-	Correlação entre a graduação histológica de Gleason (alto vs baixo grau) na biópsia de agulha com a extensão tumoral na prostatectomia radical de 164 pacientes ($p < 0,001$).....	111
Figura 25-	Correlação entre a contagem final de Gleason e margens positivas na prostatectomia radical de 199 pacientes ($p < 0,001$).....	112
Figura 26-	Correlação entre a contagem final de Gleason e estadiamento patológico na prostatectomia radical de 199 pacientes ($p < 0,001$)....	113

Figura 27-	Tempo de progressão bioquímica entre pacientes com contagem final de Gleason alto grau (grupo 2) vs baixo grau (grupo 1) (log-rank, $p = 0,26741$).....	114
Figura 28-	Tempo de progressão bioquímica entre pacientes com contagem final 3+4 (grupo 1) vs 4+3 (grupo 2) (log-rank, $p = 0,32074$).....	115
Figura 29-	Tempo de progressão bioquímica entre pacientes com grau predominante < 4 vs pacientes (grupo 1) com grau predominante ≥ 4 (grupo 2) (log-rank, $p = 0,17590$).....	116

RESUMO

Há evidências mostrando que a graduação de Gleason para carcinoma da próstata é um dos mais importantes fatores prognósticos de comportamento biológico e um dos mais influentes fatores para determinar o tratamento do câncer da próstata. Este trabalho tem por finalidade comparar: a graduação de Gleason nas biópsias de agulha com a graduação nas prostatectomias radicais correspondentes; correlacionar a graduação de Gleason nas biópsias de agulha com a extensão tumoral nas prostatectomias radicais correspondentes; correlacionar a graduação de Gleason na prostatectomia radical com extensão tumoral, margens cirúrgicas comprometidas e estágio patológico; e, comparar a progressão bioquímica (PSA) da moléstia (recorrência e/ou metástase) pós-prostatectomia radical entre pacientes com: Gleason grau baixo/intermediário (contagem final < 7) vs grau alto (contagem final ≥ 7); contagem final 3+4 vs 4+3; e, grau predominante 4 ou 5 vs grau predominante menor que 4.

Trata-se de um estudo retrospectivo baseado em 200 espécimes de prostatectomias radicais e de biópsias correspondentes provenientes de pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de 1997 a 2004. A extensão tumoral foi estimada por um método semiquantitativo de contagem de pontos. A progressão bioquímica (recorrência e/ou metástase) da moléstia pós-prostatectomia radical estabelecida pelo Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Unicamp é o valor de PSA igual ou maior que 0,5 ng/mL. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando Statistica 5.5 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Foi considerado significativo o valor de $p \leq 0,05$.

Houve exata correspondência em 47,1% dos casos quando comparada contagem final de Gleason na biópsia de agulha com a contagem final na prostatectomia correspondente. A contagem de Gleason foi subestimada em 40,6% dos casos e superestimada em 12,3% nas biópsias de agulha. A correlação entre contagem final de Gleason nas biópsias de agulha com a extensão tumoral nas prostatectomias radicais correspondentes mostrou-se altamente significativa ($p < 0,001$). A correlação da graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical foi altamente significativa com extensão tumoral ($p < 0,001$), margens cirúrgicas positivas ($p < 0,001$) e estágio patológico ($p < 0,001$). O tempo de recorrência bioquímica (PSA) livre de doença comparando pacientes com Gleason contagem final < 7 vs contagem final ≥ 7 (log-rank, $p = 0,2674$); contagem final 3+4 vs 4+3 (log-rank, $p = 0,3207$); e, grau

predominante 4 ou 5 vs grau predominante menor que 4 (log-rank, $p=0,1759$) não foi estatisticamente significativa.

Contagens finais maiores na graduação de Gleason na prostatectomia radical se correlacionam com maior extensão tumoral, margens cirúrgicas comprometidas e estágio patológico mais avançado. A maioria dos pacientes mostraram igual ou maior contagem final comparando a contagem final de Gleason na prostatectomia com a biópsia de agulha correspondente. Em nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à progressão bioquímica quando comparados contagem final <7 vs ≥ 7 , contagem final $3+4=7$ vs $4+3=7$ e grau predominante <4 vs ≥ 4 .

ABSTRACT

There are evidences showing that Gleason grading of prostatic adenocarcinoma is one of the most powerful predictors of biological behavior and one of the most influential factors used to determine treatment for prostate cancer. The aim of the current report was to compare Gleason score on needle biopsy to Gleason score in the correspondent surgical specimen, correlate Gleason score on needle biopsy to tumor extent in surgical specimen, correlate Gleason score in the specimens to several clinicopathologic variables, and compare biochemical (PSA) progression following surgery between patients with Gleason low-grade vs high-grade, Gleason score 3+4 vs 4+3 and Gleason predominant grade <4 or $\geq$ 4.

The study population consisted of 200 consecutive patients submitted to radical prostatectomy. Tumor extent was evaluated by a point-count method. Biochemical progression was defined as PSA $\geq$ 0.5ng/mL. Time to PSA progression was studied using the Kaplan-Meier product-limit analysis.

There was exact correspondence in 47.1% of cases, when Gleason score on the biopsy was compared to the correspondent surgical specimen. Gleason score was higher in the specimen in 40.6% of cases and lower in 12.3%. High-grade Gleason score on the biopsy significantly correlated to higher tumor extent ($p<0.001$). High-grade Gleason score in the surgical specimen significantly correlated to more extensive tumors ($p<0.001$), positive margins ($p<0.001$) and extraprostatic extension (pT3a/pT3b) ($p<0.001$). Time of biochemical (PSA) progression-free survival comparing patients with Gleason score <7 vs $\geq$ 7 (log-rank, $p=0.2674$), Gleason score 3+4=7 vs 4+3=7 (log-rank, $p=0.3207$) and Gleason predominant grade <4 vs $\geq$ 4 (log-rank, $p=0.1759$) was not statistically significant.

High-grade Gleason score significantly correlates with more extensive tumors in the surgical specimen, positive margins, and more advanced pathologic staging. Most of the patients show either an exact Gleason score or a higher score in the surgical specimen comparing to the needle biopsy. In our study, time of biochemical (PSA) progression-free survival between patients with Gleason score <7 vs $\geq$ 7, Gleason score 3+4=7 vs 4+3=7 and Gleason predominant grade <4 or $\geq$ 4 was not statistically significant.

1- INTRODUÇÃO

1- Graduação histológica de Gleason

O sistema de Gleason foi desenvolvido pelo Dr. Donald F. Gleason em 1966 e se baseia na diferenciação glandular e no padrão de crescimento em relação ao estroma. Não considera atipias nucleares. É largamente utilizado na América do Norte e em 2004, passou a ser recomendado pela Organização Mundial de Saúde (Epstein et al, 2004b).

Atualmente, na patologia cirúrgica, além do diagnóstico também são cobrados dados que tenham valor prognóstico e valor preditivo. Entre os achados morfológicos, a graduação histológica assume grande importância, especialmente no câncer da próstata. A graduação histológica tem por finalidade tentar estabelecer o comportamento do tumor e conseqüentemente o prognóstico do paciente.

Na literatura, há diversidade entre os valores de graduação histológica de Gleason da biópsia de agulha comparada à mesma em espécimes de prostatectomia radical. Contagens subestimadas e superestimadas variam de 33% a 45% e de 4% a 32%, respectivamente (Catalona et al., 1982; Lange e Narayan, 1983; Gardett et al, 1984; Mills e Fowler, 1986; Bostwick, 1994; Noguchi et al., 2001). Concordância variou de 35 a 51% dos casos (Mills e Fowler, 1986; Bostwick, 1994; Noguchi et al., 2001). O grau de Gleason 3+4=7 na biópsia esteve mais associado com a contagem final de Gleason igual a 7 na PR em contraposição ao grau de Gleason 4+3=7, cuja contagem final maior que 7 aumentou (Makarov et al., 2002).

Em trabalho realizado por Noguchi et al. (2001) comparando o resultado de biópsias de agulha e achados histológicos de 222 prostatectomias radicais houve fraca correlação entre os achados de ambos, sendo o melhor fator preditivo para tumor com menos de 0,5 cc de volume na PR a combinação de carcinoma medindo menos de 3 mm de extensão num único fragmento e ausência de grau 4/5.

A porcentagem de Gleason grau 4/5 em biópsias de agulha e espécimes de prostatectomia radical é o maior preditor de recorrência bioquímica em pacientes no estágio T1c após prostatectomia radical (Noguchi et al., 2003).

Há grande interesse no estudo dos fatores preditivos de progressão de câncer de próstata com inúmeras publicações avaliando: idade, níveis de PSA, grau de Gleason, extensão tumoral, extensão extra-prostática, comprometimento de margens cirúrgicas, vesículas seminais ou colo vesical. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam recorrência bioquímica após PR (Scattoni et al., 2004). De acordo com Epstein et al (1993a), a mensuração do volume tumoral em prostatectomias radicais não é um fator preditivo independente para progressão. O volume tumoral encontrado na PR tem correlação com o Gleason encontrado na biópsia de agulha (Chan e Stamey, 1998, D'Amico et al., 1997).

Segundo D'Amico et al. (1997), o PSA pré-tratamento ($p = 0.008$), o volume calculado de câncer de próstata ($p = 0.0005$) e o grau de Gleason na biópsia ($p = 0.03$) foram significantes preditores de estágio patológico T3 nos pacientes com estágio clínico T2 ou T1 numa análise uni-variada. Porém, numa análise multivariada, apenas o volume calculado de câncer de próstata permaneceu significativo ($p = 0.02$). Este dado é útil para definir no pré-operatório aqueles pacientes que provavelmente terão doença confinada ao órgão e que apresentarão benefício com a PR.

Em estudo realizado por Egevad et al (1998) para investigar a possibilidade de prever o volume tumoral na PR, baseado em número de fragmentos de biópsia acometidos por neoplasia e quantificação desta nos fragmentos associados a valores de PSA e grau histológico de Gleason, pacientes com alto grau (contagem final ≥ 7) foram excluídos do tratamento cirúrgico.

É difícil determinar o estágio patológico de um câncer localizado por exame físico ou estudos de imagem. Conseqüentemente, os clínicos baseiam-se em modelos preditivos (nomogramas) para estimar a probabilidade de metástases (Kattan e Scardino, 2002; Graefen et al., 2003).

Quanto menor a contagem final de Gleason, melhor o prognóstico do paciente. Contagens finais entre 2 e 4 significam que o câncer provavelmente terá um crescimento lento. Valores intermediários, entre 5 e 7, podem significar um câncer de crescimento lento ou rápido e este crescimento vai depender de uma série de outros fatores, incluindo a idade

do paciente no momento do diagnóstico. Contagens do final da escala, entre 8 e 10, significam um câncer de crescimento muito rápido.

Não há uma padronização internacional para os valores de PSA pós-prostatectomia indicando progressão bioquímica (PSA). Isto dificulta a análise comparativa dos resultados entre os diversos estudos publicados na literatura, com valores variando entre 0,2ng/mL até 0,6ng/mL ou mais (Amling et al., 2001; Han et al., 2003; Johnson et al., 2004; Moul et al., 1996; Ramsden e Chodak, 2004; Zimmerman e Culkin, 2003; Zincke et al., 1994). A Associação Americana de Urologia (*American Urological Association*) foi encarregada de atualizar as Diretrizes para Carcinoma da Próstata Clinicamente Localizado (*Guidelines for Clinically Localized Prostate Cancer*) tendo, recentemente, recomendado para o PSA o valor de 0,2ng/mL, confirmado numa segunda mensuração, como indício de progressão bioquímica pós-prostatectomia (Cookson et al., 2007).

Em estudo realizado por Cantrell et al (1981), nenhum paciente com neoplasia bem diferenciada teve progressão clínica da doença, enquanto 1/3 dos pacientes com contagem final de Gleason 7-10 progrediram para doença localmente invasiva ou metástases à distância. Quanto menor a contagem final de Gleason, melhor o prognóstico do paciente. A graduação de Gleason em espécimes de prostatectomias radicais correlaciona-se com o estágio patológico final e a progressão pós-operatória (Epstein, 2001), sendo um dos mais fortes indicadores de prognóstico no câncer da próstata.

A contagem final de Gleason, invasão da vesícula seminal e margens cirúrgicas de ressecção positivas foram indicadores significantes de recorrência bioquímica 18 meses após PR (D'Amico et al, 1995). Han et al (2001) também relata a contagem final de Gleason como fator preditivo de recorrência bioquímica após PR.

Segundo Palisaan et al. (2002), pacientes com doença confinada ao órgão, margens cirúrgicas de ressecção livres e grau de Gleason igual a 6 raramente tem recorrência de carcinoma. Para Bianco et al. (2003), em doença confinada ao órgão, o único fator preditivo de recorrência após PR numa análise multivariada foi o grau de Gleason; sendo pouco freqüente a contagem final 8-10 nestes casos.

Em trabalho com pacientes pT3bN0Mx, margens de ressecção positivas, invasão capsular e valor de PSA pré-operatório não foram estatisticamente significantes para progressão pós-prostatectomia radical; apenas o grau de Gleason e o grau maior que 3 o foram (Johnson et al., 2004).

Paulson et al. (1980) avaliou falência bioquímica 10 anos após cirurgia encontrando 25% de recorrência para valores de contagem final de Gleason de 2-7 e de 52% para contagem final de 8-10. Epstein et al (1996), numa análise multivariada, evidenciou que o grau de Gleason, margens cirúrgicas e invasão extra-prostática foram significantes para progressão pós-prostatectomia radical. Em 10 anos, houve progressão após PR de 4% com contagem final de Gleason entre 2-4, 18% entre 5-6, 48% com contagem final 7 e 65% entre 8-10. Segundo dados do INCA (Brasil, 2002), a chance do carcinoma se disseminar para fora da próstata em 10 anos, com danos em outros órgãos e afetando a sobrevida é de 25% para contagem final de Gleason de 2-4, 50% para 5-7 e 75% para 8-10.

Para Epstein (1989), o valor preditivo de metástases em linfonodos pélvicos pelo sistema de Gleason varia de 0%-27%, 10%-54% e 26%-93% para contagens finais de 2-4, 5-7 e 8-10, respectivamente. O grau de Gleason do tumor primário parece ser de valor prognóstico para metástases em linfonodos pélvicos (Cheng et al., 1998; Mcneal, 1990; Sgrignoli et al., 1994); mas permanece incerto seu valor para metástases ósseas e à distância.

A percentagem de Gleason grau 4/5, volume tumoral, linfonodos comprometidos e invasão vascular intra-prostática foram independentemente associados à progressão do câncer de próstata, definido por aumento no nível de PSA > 0,07 ng/mL. Extensão extra-prostática e comprometimento de margens cirúrgicas não foram considerados fatores preditivos independentes após prostatectomia radical (Stamey et al, 1999).

Mcneal (1992) estudando a correlação de volume tumoral, grau histológico e metástases, observou que a área com grau (padrão) 3 de Gleason é inversamente proporcional ao volume tumoral; enquanto a área de grau (padrão) 4 aumenta de menos de

10% em tumores com volume de 0.5cc para 34% naqueles acima de 8cc. Tumores com menos de 2cc não costumam apresentar grau (padrão) 4/5; enquanto 25% daqueles acima de 2cc apresentam. Neste mesmo estudo, a presença de grau 4 e 5 relacionou-se à presença de metástases linfonodais, porém isto estava relacionado também ao volume do tumor. Em 12 casos com câncer contendo grau 4 e 5 em cerca de 65% da área e volume menor que 4 cc não houve metástases; enquanto que, acima de 4 cc, 10 de 23 casos (44%) tiveram metástases.

Há dados que demonstram o risco de morte por carcinoma prostático 20 anos após a prostatectomia radical, variando a porcentagem de acordo com a contagem final de Gleason: 6%-7% para 2-4, 10%-13% para 5, 15%-19% para 6, 29%-35% para 7 e 36%-43% para 8-10 (Sweat et al., 2002).

Segundo Norberg et al (1994), a sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 90% para contagem final de Gleason 2-5, de 84% para 6 e 4% para 7-10.

Quanto menos diferenciado o tumor, maiores as chances de recorrência. A identificação de padrões de alto grau e estimativa de sua porcentagem de área é potencialmente mais difícil que a graduação de Gleason convencional. Glaessgen et al. (2002) realizou trabalho para avaliar a reprodutibilidade de percentual de Gleason grau (padrão) 4/5 em material de prostatectomias radicais, onde encontrou kappa 0,91 na reprodutibilidade intra-observador para Gleason convencional e percentagem de Gleason grau 4/5. Segundo o autor, a variabilidade inter-observador não deveria deter os patologistas a usarem a percentagem de Gleason grau 4/5 como um marcador de fator prognóstico para câncer de próstata.

2- OBJETIVOS

1. Comparar a graduação de Gleason nas biópsias de agulha com a graduação nas prostatectomias radicais correspondentes.
2. Correlacionar a graduação histológica de Gleason nas biópsias de agulha com a extensão tumoral nas prostatectomias radicais correspondentes.
3. Correlacionar a graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical com extensão tumoral, margens cirúrgicas comprometidas e estágio patológico.
4. Comparar o tempo de progressão bioquímica (PSA) da moléstia (recorrência e/ou metástases) pós-prostatectomia radical entre pacientes com:
 - a) Gleason grau baixo/intermediário (contagem final < 7) vs grau alto (contagem final ≥ 7)
 - b) Contagem final 3+4 vs 4+3
 - c) Grau predominante 4 ou 5 vs grau predominante menor que 4.

3- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE CÂNCER DE PRÓSTATA

1- Definição

O carcinoma da próstata é uma proliferação neoplásica de células epiteliais oriundas dos ácinos e/ou ductos prostáticos, podendo apresentar arranjo, grau de diferenciação e comportamento biológico variáveis.

2- Frequência

O câncer da próstata é a quarta causa de morte por neoplasias no Brasil, correspondendo a 6% do total de óbitos por este grupo nosológico. A taxa de mortalidade bruta vem apresentando um ritmo de crescimento acentuado, passando de 3,73/100.000 homens em 1979 para 8,93/100.000 homens em 1999, o que representa uma variação percentual relativa de 139% (Brasil, 2002). Ocupa o terceiro lugar em incidência por 100.000 habitantes, atrás de neoplasias malignas da pele e do estômago. É o sexto câncer mais comum no mundo (em número de casos) e o terceiro em importância (causa de óbito) para o homem acima de 55 anos (os mais comuns são de pulmão e colo-retal) e em homens acima de 75 anos, é a primeira causa de óbito (Billis, 2003a).

O maior número de casos diagnosticados nos últimos anos deve-se, em parte, ao aumento da expectativa de vida, conscientização da importância desta neoplasia e detecção por rastreamento através da dosagem do PSA com diagnóstico de câncer histológico em pacientes assintomáticos.

A dosagem de PSA, a partir de 1988, e a disseminação de campanhas de detecção do câncer da próstata, permitiram identificar um número elevado de casos da doença em homens assintomáticos. Esta amostra de indivíduos provavelmente está se esgotando e em poucos anos, somente os verdadeiros casos "novos" serão identificados. No Brasil ainda predomina a fase de descoberta crescente da doença, mas é provável que nos próximos anos a frequência da doença comece a declinar.

3- Classificação quanto ao comportamento biológico

Carcinoma clínico: apresenta manifestações clínicas e se não tratado, evolui com infiltração local e metástases, podendo levar o paciente à morte. Carcinoma oculto é o câncer clínico com manifestações de metástases do carcinoma, mas não do crescimento local do tumor (sintomas obstrutivos).

Carcinoma latente: assintomático, apenas histológico, que não evolui ou o faz muito lentamente para a forma clínica. Constitui achado incidental em autópsia ou material de patologia cirúrgica (ressecção trans-uretral, prostatectomia aberta e biópsias por agulha), sendo mais freqüente que o carcinoma clínico.

As evidências para a existência de carcinoma latente (indolente ou dormente) são baseadas em achados de autópsias e dados epidemiológicos.

A maioria dos carcinomas histológicos (80%) permanece na forma latente, morrendo os pacientes com carcinoma, mas não do carcinoma. Para um homem de 50 anos com expectativa de vida de 25 anos, o risco de tumor microscópico na próstata é de cerca de 42%, de tumor clinicamente evidente de 10% e de tumor fatal de 3%(Whitmore, 1994).

Uma sequência de fatores atuam na carcinogênese tendo importância fatores genéticos, ambientais, alimentares, idade, raça e hormônios; porém, não estão determinados ainda os eventos moleculares preditivos do comportamento biológico, isto é, quais tumores evoluirão para a forma clínica.

4- Epidemiologia

Assim como em outros cânceres, a idade é um marcador de risco importante, ganhando um significado especial no câncer da próstata, uma vez que tanto a incidência como a mortalidade aumentam exponencialmente após a idade de 50 anos (Brasil, 2002). História familiar de pai ou irmão com câncer da próstata antes dos 60 anos de idade é outro marcador de importância, podendo aumentar o risco em 3 a 10 vezes em relação à

população em geral e podendo refletir tanto características herdadas quanto estilos de vida compartilhados entre os membros da família (Brasil, 2002).

A prevalência do carcinoma histológico aumenta com a idade e não há diferenças raciais na sua incidência. Ao contrário do que ocorre no carcinoma clínico, o carcinoma histológico tem mesma frequência entre brancos, negros e amarelos.

A incidência de carcinoma clínico antes dos 50 anos de idade é baixa, sendo que 3/4 dos casos ocorrem em homens acima de 65 anos. O risco de carcinoma clínico em negros é 1,8 vezes maior que em brancos. As diferenças étnicas sugerem fatores genéticos, os quais parecem também estar envolvidos em cerca de 90% dos casos que surgem antes dos 55 anos de idade. Aumento ou diminuição nas taxas de mortalidade por câncer de próstata após migração favorecem fatores ambientais e de estilo de vida (Epstein et al., 2004b).

5- Diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem

A maioria dos cânceres é detectada em pacientes assintomáticos. Sintomas obstrutivos são frequentemente devidos à hiperplasia nodular prostática, que ocorre no mesmo grupo etário. Contudo, neoplasias volumosas podem causar sintomas obstrutivos. Como o esqueleto axial é sítio comum de metástases ósseas, os pacientes podem se apresentar com dor lombar e fratura patológica.

A presença de nódulo endurecido pode ser detectada pelo **toque retal**, o qual é o teste mais utilizado, apesar de suas limitações, uma vez que somente as porções posterior e lateral da próstata podem ser palpadadas, deixando 40% a 50% dos tumores fora do seu alcance (Brasil, 2002). No **ultra-som trans-retal**, a imagem mais comum é de um nódulo hipoeecóico na zona periférica, embora somente 20%-30% destas lesões apresentem malignidade à biópsia (Flame et al., 1992).

O **antígeno específico da próstata (PSA)** se eleva já nas fases iniciais da neoplasia, sendo seus níveis proporcionais à extensão desta, portanto de importância na detecção precoce, estadiamento, avaliação prognóstica e monitorização da resposta

terapêutica. Porém, nem toda elevação de PSA é sinal de carcinoma, pois o antígeno dosado é produzido pelas células epiteliais da próstata e não especificamente pela célula cancerosa; portanto, a dosagem do PSA pode estar alterada em outras situações que não o câncer, dentre elas: hiperplasia nodular da próstata (HNP), prostatites, infartos e após biópsia, ressecção transuretral, cistoscopia e ejaculação.

Há autores propondo valores de PSA que vão de 3 a 10 ng/ml e a falta de consenso sobre o valor de corte ideal e clinicamente significativo causa dificuldade na avaliação da sensibilidade e especificidade do teste. Considerando um ponto de corte em 4,0 ng/ml, a sensibilidade estimada varia de 35% a 71% e a especificidade de 63% a 91% (Brasil, 2002). Estudos que estimaram seu valor preditivo positivo apontam para valores em torno de 28%, o que significa que cerca de 72% dos pacientes com dosagem do PSA alterada são submetidos à biópsia sem necessidade (Brasil, 2002).

Há sobreposição de valores de PSA entre HNP e carcinoma, sendo por isso propostos outros testes para aumentar a especificidade: densidade de PSA (PSA/unidade de volume prostático determinado por ultra-som); velocidade de PSA (tempo decorrido para haver variações no PSA); PSA ajustado à idade; e, relação PSA livre/PSA total, cujo valor menor que 0,15 segundo Epstein et al. (1998), favorece carcinoma.

Em carcinomas indiferenciados e de pequenas células, com ou sem diferenciação neuroendócrina, os valores de PSA podem estar normais. Quando o PSA estiver acima de 10 ng/ml há indicação formal para biópsia. Para valores entre 4-10 ng/ml deve-se também levar em consideração a velocidade do PSA e a relação PSA livre/total.

O diagnóstico de certeza do câncer da próstata é feito pelo estudo histopatológico de tecido prostático obtido por biópsia, que deve ser considerada sempre que houver anormalidades no toque retal ou na dosagem do PSA.

6- Rastreamento

A proposta de rastreamento é identificar o grupo de homens assintomáticos em estágio precoce, com doença confinada ao órgão, que realmente vai se beneficiar com a intervenção, que só pode ser expressa em termos de sobrevida e/ou melhoria na qualidade

de vida. As justificativas que norteiam a detecção precoce do câncer da próstata, assim como de qualquer outra topografia, é que quanto mais inicialmente a doença for diagnosticada, maiores serão as chances de cura.

A detecção precoce do câncer da próstata poderia reduzir os altos custos decorrentes do tratamento do câncer em estádios avançados ou da doença metastática. Porém, um dos maiores desafios no tocante à detecção precoce deste câncer é a falta de conhecimentos sobre a sua história natural. As informações da literatura apontam que as evidências são insuficientes para estabelecer se há diminuição na mortalidade por câncer da próstata, aumento na sobrevida e melhora na qualidade de vida com o rastreamento para carcinoma precoce (Linton e Hamdy, 2003).

A *American Cancer Society*, que em geral adota recomendações mais agressivas, postula o rastreamento populacional para o câncer da próstata pelo toque retal em conjunto com a dosagem do PSA, com periodicidade anual, em homens com idade igual ou superior a 50 anos e com expectativa de vida de pelo menos 10 anos e a partir dos 45 anos em homens pertencentes a grupos de risco.

Com base nas evidências científicas e na ética, o conjunto das estratégias de detecção precoce e tratamento de um câncer prevê maior benefício que risco, não indicando o rastreamento populacional, baseado na ausência de efetividade patente das modalidades terapêuticas propostas para o câncer em estádios iniciais e do risco de seus efeitos adversos, dentre eles, incontinência urinária, disfunção erétil, estenose de uretra ou colo-vesical, lesão de reto e as complicações decorrentes de cirurgia de grande porte. Até o momento não há evidências ou conhecimento suficientes que permitam prever o comportamento biológico da neoplasia em estádios iniciais a fim de determinar quais pacientes seriam eleitos para tratamento cirúrgico.

Com os testes de PSA e a melhoria no rastreamento nos últimos 14 anos, ocorreu uma variação no estadiamento, com muitos pacientes agora diagnosticados com tumores não palpáveis (T1c). Como consequência, um dos nomogramas (*Partin Tables*) mais usados foi atualizado (Partin et al., 2001). A maior mudança foi estratificação do PSA em cinco níveis (0-2,5ng/mL, 2,6-4,0ng/mL, 4,1-6,0ng/mL, 6,1-10ng/mL, >10ng/mL)

assim como a sub-estratificação do escore de Gleason (4+3 vs 3+4). Subdividindo essas categorias, é possível refinar a avaliação prognóstica dos pacientes com câncer localizado. A limitação disto é que ele prevê o estágio patológico final, mas não a evolução clínica (Rosenberg e Small, 2003)

O manejo do carcinoma de próstata localizado é bastante controverso em uro-oncologia. De acordo com Holmberg et al. (2002), prostatectomia radical reduziu a mortalidade específica por câncer de próstata (7% vs 14%) e diminuiu o risco de metástases à distância (13% vs 27%) comparado ao grupo de seguimento clínico (*watchful waiting*); mas não houve nenhuma diferença na sobrevida global. A progressão local e morbidade resultante foi maior no grupo de tratamento com seguimento clínico comparado ao tratado cirurgicamente (61% vs 19%).

7- Estadiamento

Sistema Whitmore-Jewett (Sistema ABCD) foi progressivamente substituído pelo sistema TNM. O **Sistema TNM** para classificação de tumores malignos na próstata aplica-se apenas ao adenocarcinoma, que deve ser histologicamente confirmado (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER,2002). O estadiamento clínico (T, N ou M) se refere à extensão da moléstia no pré-operatório e o estadiamento patológico (pT, pN, pM) refere-se à extensão da moléstia estabelecida por exame anatomopatológico (Tab.1).

Tabela 1- Estadiamento de acordo com o sistema TNM, 2002, proposto pela AJCC/UICC
(American Joint Committee on Câncer/ International Union Against Cancer).

Tumor Primário (T)

TX: Tumor primário não pode ser avaliado

T0: Não há evidência de tumor primário

T1: Clinicamente não aparente (não palpável ao toque retal ou visualizado por técnicas de imagem)

T1a: Tumor incidental histológico presente em 5% ou menos de tecido ressecado

T1b: Tumor incidental histológico presente em mais de 5% do tecido ressecado

T1c: Tumor identificado por biópsia de agulha (devido à elevação de PSA)

T2: Tumor confinado à próstata com nódulo palpável ou visualizado por técnicas de imagem.

T2a: Tumor compromete até a metade de um lobo ou menos

T2b: Tumor compromete mais da metade de um lobo, porém não ambos os lobos

T2c: Tumor compromete ambos os lobos

T3: Tumor estende além da cápsula prostática

T3a: Extensão extra-capsular (unilateral ou bilateral)

T3b: Tumor invade uma ou ambas as vesículas seminais

T4: Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica.

Linfonodos Regionais (N)

NX: Linfonodos regionais não avaliáveis

N0: Ausência de metástases em linfonodos regionais

N1: Metástase(s) para linfonodo(s) regional(ais)

N1(mi): Micrometástases de até 0,2cm

Metástases à distância (M)

MX: Presença de metástases à distância não pode ser avaliada

M0: Ausência de metástases à distância

M1: Metástases à distância

M1a: Linfonodos não regionais

M1b: Acometimento ósseo

M1c: Outros sítios

ESTADIAMENTO CLÍNICO

EC I: T1a, N0, M0, G1

EC II: T1a/b/c-T2, N0, M0, G2-3

EC III: T3, N0, M0, qualquer G

EC IV: T4, N0, M0, qualquer G

Qualquer T, N1, M0, qualquer G

Qualquer T, qualquer N, M1, qualquer G

GRAUS DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR

G1: bem diferenciado

G2: moderadamente diferenciado

G3: indiferenciado

8- Tratamento

Seguimento clínico (*watchful waiting*)

Existem dados limitados que sugerem que o seguimento clínico nos pacientes com neoplasia diferenciada restrita à próstata apresenta resultados equivalentes à radioterapia e à prostatectomia.

A idade do paciente é um fator crítico na decisão de seguir pacientes com carcinoma presumivelmente insignificante. Uma estratégia de tratamento mais agressiva é necessária em pacientes relativamente jovens com expectativa de vida longa, devido ao risco de crescimento tumoral e progressão da neoplasia (Epstein et al.,1998).

Tratamento cirúrgico: prostatectomia radical (PR)

A PR está indicada para homens com doença localizada (T1 ou T2), expectativa de vida maior que 10 anos e sem co-morbididades importantes (Linton e Hamdy, 2003), além de idade menor que 70 anos e cintilografia óssea normal (SBU, 2001).

A prostatectomia radical retropúbica (PRR) é a modalidade cirúrgica mais realizada atualmente pelos urologistas. São preservados os feixes vasculares e nervosos, a fim de manter a potência sexual. A via de acesso retropúbica permite obtenção de margens de ressecção cirúrgica amplas e linfadenectomia pélvica concomitante para estadiamento. O estadiamento no intra-operatório dos linfonodos pélvicos é realizado de rotina principalmente em instituições de ensino, a fim de determinar se a PRR deve ser efetivada. Em algumas instituições, o exame de congelação é dispensado em pacientes de baixo risco; ou seja, com níveis de PSA menor que 10 ng/mL, contagem final de Gleason menor que 7, alterações discretas ao toque retal e envolvimento não extenso nos fragmentos de biópsia.

Incontinência urinária de qualquer grau (3% a 30%), estenose uretral (1% a 18%), impotência sexual (40% a 80%) e mortalidade até 30 dias após a cirurgia (0,54%) para pacientes até 70 anos são complicações inerentes à PR (SBU, 2001).

Tratamento radioterápico

A radioterapia pode ser curativa nos estádios I, II e III quando o rastreamento é negativo para metástases. É paliativa nos estádios mais avançados. Deve ser considerada como terapia adjuvante pós-operatória nos pacientes com invasão da vesícula seminal ou extensão extra-prostática ou PSA detectável na primeira dosagem após a cirurgia a fim de diminuir a recorrência local (SBU, 2001).

Tratamento hormonal

Bloqueio hormonal neoadjuvante: não há evidências para recomendar seu uso rotineiro.

Bloqueio hormonal adjuvante: na doença localmente avançada e/ou com comprometimento de linfonodos, reduz o índice de complicações, aumenta a sobrevida dos pacientes submetidos à cirurgia e também àqueles submetidos à radioterapia. Na doença metastática, não mostra diferenças quanto à sobrevida e tempo de progressão, embora, quando assintomática, reduza o aparecimento de complicações como fraturas, obstrução uretral e compressão medular espinhal (SBU,2001).

Tratamento quimioterápico

Indicado em doença metastática refratária ao bloqueio hormonal para redução de dor e palição em alguns pacientes (SBU,2001).

4- JUSTIFICATIVA

A graduação histológica de Gleason para adenocarcinoma da próstata é um dos mais importantes fatores preditivos de comportamento biológico e define frequentemente a conduta terapêutica.

Na literatura, há diversidade entre os valores de graduação histológica de Gleason da biópsia de agulha comparada à mesma em espécimes de prostatectomia radical. Contagens subestimadas e superestimadas variam de 33% a 45% e de 4% a 32%, respectivamente (Catalona et al., 1982; Lange e Narayan, 1983; Gardett et al, 1984; Mills e Fowler, 1986; Bostwick, 1994; Noguchi et al., 2001). Concordância variou de 35 a 51% dos casos (Mills e Fowler, 1986; Bostwick, 1994; Noguchi et al., 2001).

Há poucos trabalhos correlacionando graduação de Gleason com extensão tumoral devido à dificuldade em mensurar o carcinoma. A estimativa correta do volume tumoral nas biópsias de agulha teoricamente deveria auxiliar na conduta do paciente com câncer de próstata, porém não é possível estabelecê-lo antes da PR. E mesmo após a PR, o carcinoma é pouco ou mesmo não evidenciado macroscopicamente, sendo necessário um método de quantificação para o qual ainda não há padronização estabelecida.

Comparativamente a outros parâmetros (extensão tumoral, comprometimento de margens cirúrgicas e PSA pré-operatório) a graduação histológica de Gleason é considerada um fator preditivo importante de progressão pós-prostatectomia radical.

É consenso que, quanto menos diferenciado o tumor, maiores as chances de recorrência. Após o grau 6, o grau 7 é o mais prevalente em biópsia de agulha. Em prostatectomia radical, o grau de Gleason 7 é heterogêneo em seu comportamento biológico. Parece haver diferenças entre pacientes com Gleason 3+4 e 4+3 em espécimes de PR. Pacientes com grau de Gleason total igual a 7 e padrão predominante 4 apresentaram maior incidência de recorrência bioquímica do que aqueles com padrão predominante 3 (Sakr et al, 2000). Porém, ainda não está determinado o real significado do padrão predominante na contagem final de Gleason igual a 7.

A presença de grau 4 ou 5 constitui achado histológico adverso, segundo a maioria dos trabalhos. A percentagem de grau (padrão) Gleason 4/5 parece ser fator preditivo importante de progressão após prostatectomia radical. A percentagem de Gleason grau 4 ou 5 em biópsias de agulha e espécimes de prostatectomia radical parece ser o mais importante fator preditivo de recorrência bioquímica em pacientes no estágio T1c após prostatectomia radical.

5- HIPÓTESES

1. Espera-se que a contagem final no sistema de graduação Gleason seja subestimada nas biópsias de agulha.
2. Contagens finais maiores na graduação histológica de Gleason nas biópsias de agulha estariam correlacionadas com maior extensão tumoral nas prostatectomias radicais correspondentes.
3. Contagens finais maiores na graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical se correlacionariam com margens cirúrgicas comprometidas, extensão tumoral maior e estágio patológico mais avançado.
4. a) Tempo menor de progressão bioquímica da moléstia nos pacientes com contagem final ≥ 7 comparativamente a pacientes com contagem final < 7 ;
b) Tempo menor de progressão da moléstia nos pacientes com contagem final $4+3=7$ comparativamente a pacientes com contagem final $3+4=7$;
c) Tempo menor de progressão da moléstia nos pacientes com grau (padrão) predominante 4 ou 5 comparativamente a pacientes com grau (padrão) predominante < 4 .

6- MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo retrospectivo baseado em 200 espécimes de prostatectomias radicais e de biópsias correspondentes provenientes de pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de 1997 a 2004.

1- Dados clínicos e laboratoriais

Os dados de idade, cor, PSA pré-operatório, toque digital retal e ultra-som foram obtidos da requisição de exame anatomopatológico. Foi considerado o maior valor de PSA precedendo a prostatectomia radical.

2- Critérios diagnósticos de carcinoma

O diagnóstico de adenocarcinoma da próstata foi feito de acordo com critérios arquiteturais, citológicos e em outros diversos (Billis, 2003a). Os critérios arquiteturais baseiam-se em desarranjo acinar e infiltração do estroma; os citológicos, em núcleos volumosos, vesiculosos e com nucléolos proeminentes e, ausência de células basais; e outros, como secreção intraluminal basófila, secreção intraluminal eosinófila, cristalóides, micronódulos colágenos, aspecto glomerulóide, espaço periacinar, corpos amiláceos e hiper celularidade da parede de vasos próximos à neoplasia.

3- Graduação histológica de Gleason

Para graduação histológica na biópsia de agulha e no espécime de prostatectomia radical correspondente, utilizamos o sistema de Gleason que se baseia no grau de diferenciação glandular e no padrão de crescimento em relação ao estroma. Para se obter a contagem final foram considerados os cinco graus (padrões) descritos por (Gleason,1990):

Grau 1 Não há caráter infiltrativo; a neoplasia é bem delimitada sendo diagnosticada pelo desarranjo arquitetural; as margens são precisas e há pouco espaço entre os ácinos neoplásicos que se apresentam, em geral, arredondados ou ovalados bem individualizados e sem caráter infiltrativo no estroma ou fusão entre os mesmos (Fig.1)

Grau 2 A única diferença com o grau 1 é a neoplasia não ser tão bem delimitada havendo uma maior distância entre os ácinos neoplásicos.

Grau 3 Há nítido caráter infiltrativo podendo ocorrer arranjo cribriforme; este último quando presente, determina que a neoplasia seja, no mínimo, grau 3 (Fig.2).

Grau 4 Além do caráter infiltrativo há proximidade entre os ácinos resultando fusão entre os mesmos. Quando o arranjo cribriforme é observado em áreas extensas, resulta da fusão entre ductos ou ácinos, conseqüentemente, o grau é 4 (Fig.3).

Grau 5 O arranjo da neoplasia é sólido (Fig.4) não raro observando-se células neoplásicas isoladas ou em arranjo trabecular; inclui-se neste grau histológico o aspecto em comedocarcinoma (Fig.5).

Carcinomas com contagem final 2-6 serão considerados de grau baixo/intermediário e com contagem final 7-10 serão considerados grau alto de acordo com proposta de Gleason (1990). Foi utilizada também uma classificação proposta por Allsbrook et al. (1999) na qual a graduação histológica de Gleason foi agrupada em quatro categorias: adenocarcinoma bem diferenciado (CF 2-4), moderadamente diferenciado (CF 5-6), moderadamente a pouco diferenciado (CF 7) e pouco diferenciado (CF 8-10).

A subdivisão dos graus, originalmente proposta por Gleason (3A, 3B, 3C, 4A, 4B, 5A e 5B) não possuem valor prognóstico (Young et al., 2000); por este motivo, não foi aplicada neste trabalho.



Figura 1- Adenocarcinoma Gleason grau 1.

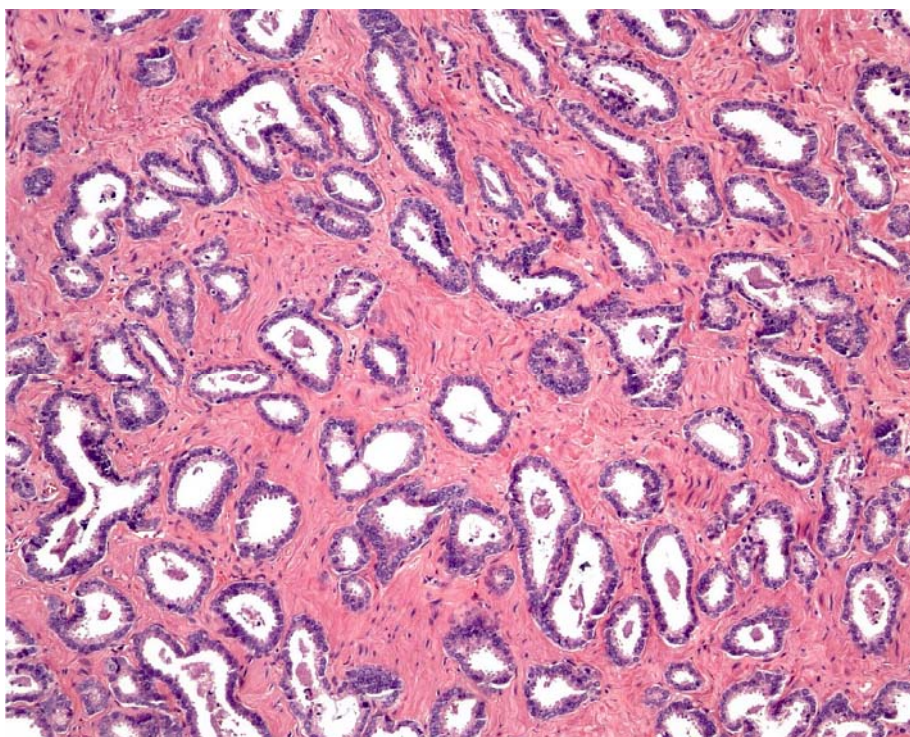


Figura 2- Adenocarcinoma Gleason grau 3.

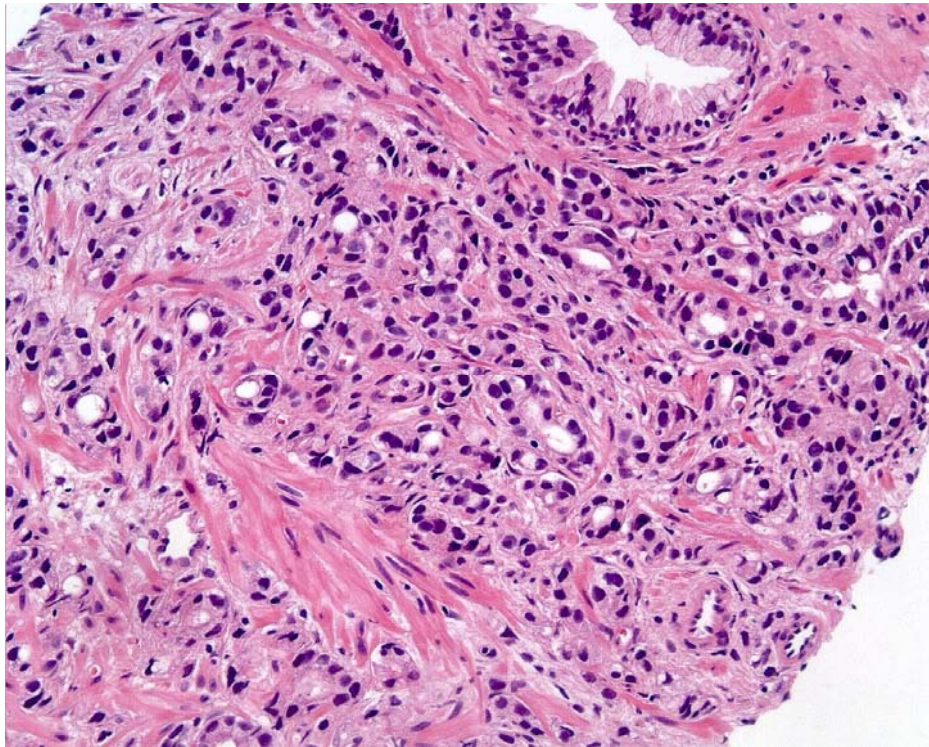


Figura 3- Adenocarcinoma Gleason grau 4.

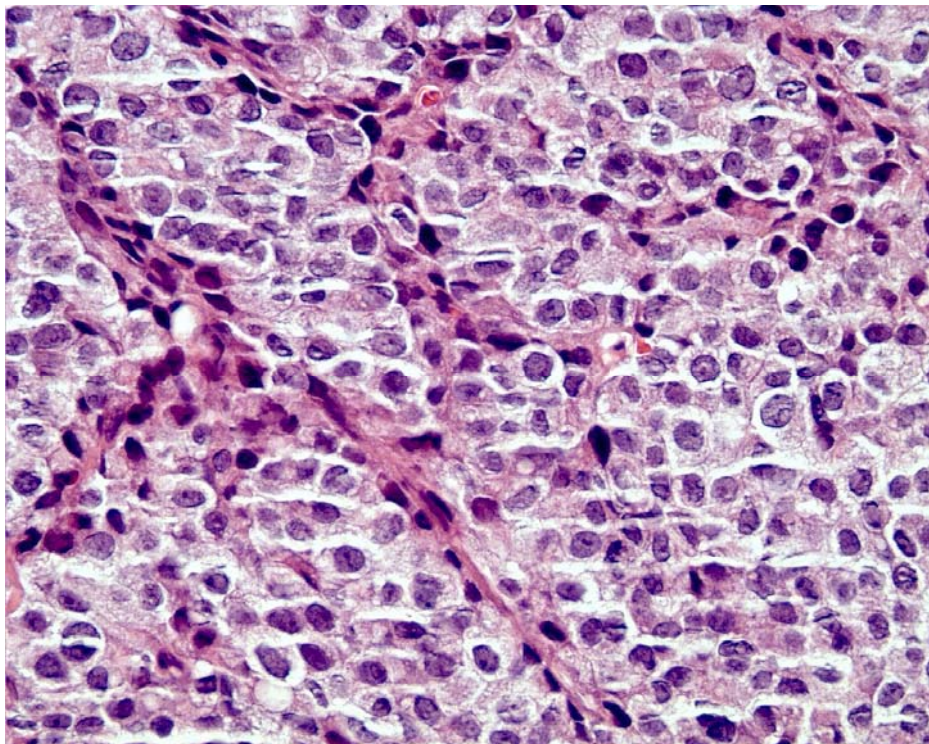


Figura 4- Adenocarcinoma Gleason grau 5.

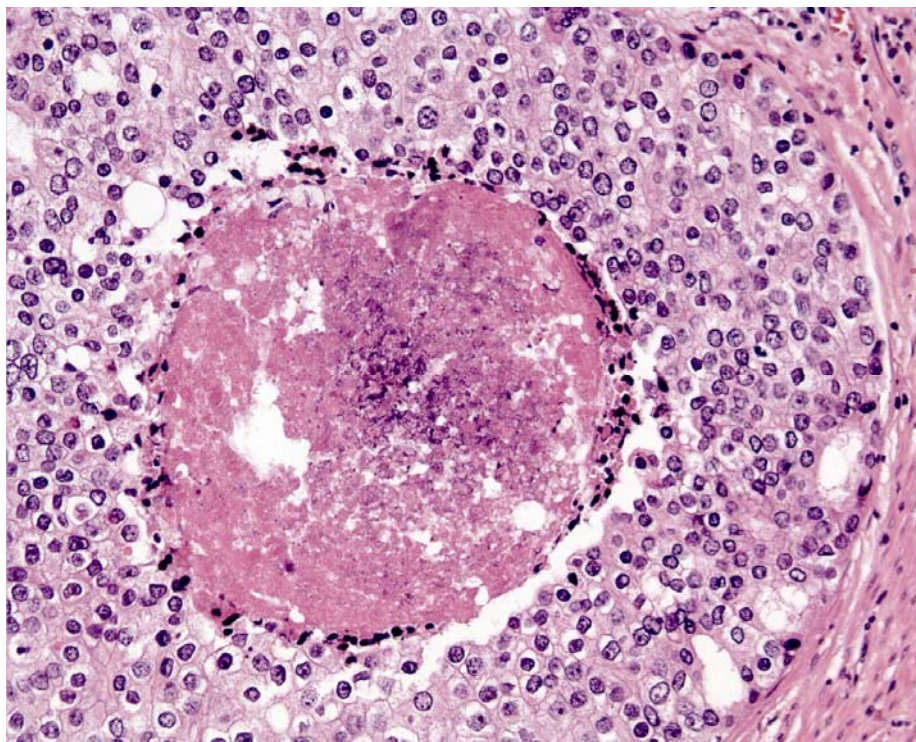


Figura 5- Adenocarcinoma Gleason grau 5 (comedocarcinoma).

4- Processamento do espécime cirúrgico

O espécime de prostatectomia radical previamente fixado em formalina a 4% foi pesado, medido e sua superfície pintada com tinta nanquim. As margens vesical e uretral retiradas em forma de cone e cortadas em 8 fragmentos. O restante da próstata foi cortado transversalmente em secções de 3mm a 5 mm de espessura. Os cortes obtidos foram subdivididos em quadrantes e rotulados para permitir reconstrução das secções na folha de papel do exame microscópico para quantificação da área tumoral (Billis et al, 2003b)

5- Extensão tumoral no espécime cirúrgico

A extensão tumoral foi estimada por um método semiquantitativo de contagem de pontos descrito por Billis et al (2003b). Desenhado numa folha de papel, cada quadrante das fatias transversais contém 8 pontos eqüidistantes. Durante o exame microscópico, a

área tumoral é desenhada no quadrante correspondente da folha de papel. Ao fim do exame microscópico a quantidade de pontos positivos representa uma estimativa da extensão tumoral.

De acordo com a extensão, os tumores são classificados em 5 grupos: 1) muito limitados: ≤ 10 pontos positivos; 2) limitados: 11-19 pontos positivos; 3) moderadamente extensos 20-35 pontos positivos; 4) extensos: 36-69 pontos positivos; e, 5) muito extensos: ≥ 70 pontos positivos.

Esta classificação baseou-se em uma análise prévia de 109 prostatectomias radicais (Billis et al, 2003b). O número de pontos positivos nestas 109 prostatectomias variaram de 0 a 225 (média de 36 e mediana de 26 pontos positivos). A classificação apresentou-se bastante normal até 69 pontos positivos; mas, assimétrica acima deste número, com a ocorrência de casos que ultrapassaram em muito este valor. Considerando-se este tipo de disposição, a melhor estratificação foi considerar os quartis de disposição normal até 69 pontos positivos e um quinto grupo acima deste valor.

6- Margens cirúrgicas

O comprometimento de margens de ressecção cirúrgica (vesical, uretral e de lateralidade) foi considerada quando os ácinos neoplásicos tocaram a margem da próstata pintada com tinta nanquim.

7- Estádio patológico

Foi utilizado o sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 2002)

pT2 A neoplasia está confinada à próstata não havendo extensão extra-prostática ou invasão da vesícula(s) seminal(ais).

pT3a Há extensão extra-prostática definida de acordo com Bostwick e Montironi (1997) quando o câncer infiltra tecido adiposo.

pT3b Invasão da vesícula seminal é definida como invasão da parede muscular, como descrito por Epstein et al. (1993b), e corresponde ao estágio pT3b no sistema TNM (UICC, 2002).

8- Progressão bioquímica pós-prostatectomia radical

A progressão bioquímica (recorrência e/ou metástase) da moléstia pós-prostatectomia radical estabelecida pelo Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP é um valor de PSA igual ou maior que 0,5 ng/mL.

9- Critérios de exclusão

Os casos foram excluídos de acordo com as variáveis utilizadas para análise. Dos 200 pacientes submetidos a prostatectomia radical, 12 (6%) não continham informação referente à graduação histológica de Gleason na biópsia por agulha e apenas 1 (0,5%) não apresentava informação referente à graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical por se tratar de um caso T1a e não ter sido encontrado carcinoma na prostatectomia radical.

Vinte e seis casos não foram avaliados quanto à extensão tumoral, visto que o método de contagem de pontos não estava estabelecido no início deste estudo e em um dos casos não foi encontrado carcinoma no espécime de prostatectomia radical, totalizando 27 casos não mensurados. Apenas 1 caso não apresentava informação referente à margem cirúrgica no protocolo de prostatectomia radical por se tratar de um caso T1a e não ter sido encontrado carcinoma no espécime cirúrgico.

Vinte pacientes não tinham dados no prontuário relativos à evolução da doença (dosagem de PSA sérico pós-prostatectomia) tendo sido excluídos da avaliação quanto à progressão bioquímica da moléstia (recorrência e/ou metástases).

10- Análise estatística

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando-se o teste de Mann-Whitney e o teste de correlação de Spearman. O tempo de progressão bioquímica (PSA) da moléstia (recorrência e/ou metástase) foi analisado usando o método do produto-limite de Kaplan-Meier. Foi considerado significativo o valor de $p \leq 0,05$.

7- RESULTADOS

1- RESULTADOS DESCRITIVOS

1.1- Generalidades

Foram estudados 200 espécimes consecutivos de prostatectomias radicais e de biópsias correspondentes provenientes de pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004 (Tab.2).

Idade

A idade dos 200 pacientes submetidos a prostatectomia radical variou de 43 a 76 anos de idade com média de 63,54 anos e desvio-padrão de 6,31. Os dados são mostrados na Fig 6.

Cor da pele

Dos 200 pacientes submetidos a prostatectomia radical, 156 (78%) eram brancos, 42 (21%) não-brancos e 2 (1%) amarelos (Fig. 7).

Antígeno prostático específico (PSA) pré-operatório

O valor de PSA variou de 0,28 a 50 ng/mL com uma média de 10,46, desvio-padrão de 7,11 e mediana de 9,00 (Fig. 8).

1.2- Graduação histológica de Gleason

Dados relativos à biópsia por agulha

Dos 200 pacientes submetidos a prostatectomia radical, 12 (6%) não continham informação referente à graduação histológica de Gleason na biópsia por agulha (Tabs.3 e 4; Figs. 9, 10 e 11).

Dados relativos aos espécimes de prostatectomia radical

Dos 200 pacientes submetidos a prostatectomia radical, apenas 1 (0,5%) não apresentava informação referente à graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical por se tratar de um caso T1a e não ter sido encontrado carcinoma na prostatectomia radical (Tab. 5 e 6; Fig. 12, 13 e 14).

1.3- Extensão tumoral nos espécimes de prostatectomia radical

A extensão tumoral variou de 1 ponto a 225 pontos positivos (Tab.7) com uma média de 37,48 (Fig.15). Vinte e seis casos não foram avaliados quanto à extensão tumoral, visto que o método de contagem de pontos não estava estabelecido no início deste estudo e em um dos casos não foi encontrado carcinoma no espécime de prostatectomia radical, totalizando 27 casos não mensurados.

1.4- Margens cirúrgicas nos espécimes de prostatectomia radical

As margens cirúrgicas foram positivas em 82 casos e negativas em 117 (Fig.16). Apenas 1 caso não apresentava informação referente à margem cirúrgica no protocolo de prostatectomia radical por se tratar de um caso T1a e não ter sido encontrado carcinoma no espécime cirúrgico.

1.5- Estádio clínico e patológico nos espécimes de prostatectomia radical

O estágio clínico presente na requisição do exame anatomopatológico e o estágio patológico após o processamento do espécime de PR são mostrados nas tabelas 8 e 9.

1.6- Tempo de acompanhamento após prostatectomia radical

O tempo de acompanhamento após a prostatectomia radical variou de três meses a 84 meses, com uma média de 24,1 meses (Fig. 17). Vinte pacientes não tinham dados no prontuário relativos à evolução da doença (dosagem de PSA sérico pós-prostatectomia) tendo sido excluídos da avaliação quanto à progressão bioquímica da moléstia (recorrência e/ou metástases).

Dos 180 pacientes com acompanhamento, 44 (24,44%) apresentaram progressão bioquímica (recorrência e/ou metástases). A média de acompanhamento destes pacientes (não-censurados) foi de 19,77 meses e a mediana de 15 meses (Fig. 18).

O período de acompanhamento de 136 pacientes (censurados) sem progressão bioquímica pós-PR (recorrência e/ou metástases) apresentou uma média de 25,5 meses e uma mediana de 21 meses (Fig. 19).

Tabela 2- Variáveis relativas aos 200 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

Nº	ID	COR	PSA	EC	BTR	PP	PR	M	EEP	VS	EP	R/M	EV(m)
001	62	A	29,7	T2	3+3=6	NI	3+4=7	1	1	1	T3b	1	3
002	61	NB	10	T2b	3+3=6	NI	3+2=5	0	0	0	T2	0	30
003	62	B	8	T2	4+3=7	NI	4+3=7	0	1	0	T3a	0	3
004	46	B	8,4	T2b	4+5=9	NI	3+4=7	0	0	0	T2	1	6
005	67	NB	11	T2	3+3=6	NI	3+4=7	0	1	1	T3b	1	30
006	64	NB	11,5	NI	NI	NI	3+4=7	0	0	0	T2	1	84
007	64	B	10	T1c	3+3=6	NI	3+3=6	1	0	0	T2	1	33
008	57	B	50	NI	3+3=6	NI	3+4=7	1	1	1	T3b	1	6
009	70	NB	10	T2b	3+3=6	NI	3+4=7	1	0	0	T2	1	9
010	63	B	9,3	T2b	3+3=6	NI	3+4=7	0	0	0	T2	1	39
011	63	B	44	T2b	3+5=8	NI	4+3=7	0	1	1	T3b	0	81
012	67	B	3,6	NI	2+2=4	NI	3+2=5	0	0	0	T2	0	18
013	66	B	13	T2c	3+3=6	NI	3+4=7	0	0	0	T2	NI	NI
014	67	NB	4,3	NI	3+3=6	NI	3+4=7	0	0	0	T2	0	81
015	72	B	16,5	T2a	3+4=7	NI	3+5=8	1	1	1	T3b	1	6
016	70	B	25	T2b	3+3=6	NI	3+3=6	0	0	0	T2	1	24
017	73	B	21	T2a	3+3=6	NI	3+4=7	1	1	1	T3b	0	6
018	55	NB	18	T2b	3+3=6	NI	3+3=6	1	1	0	T3a	1	15
019	72	B	12	T2a	3+3=6	11	3+3=6	1	0	0	T2	0	27
020	70	B	10,9	T2	3+3=6	13	3+4=7	1	0	0	T2	1	39
021	71	B	12,8	NI	3+3=6	NI	3+2=5	1	0	0	T2	1	6
022	64	B	20	T2c	4+3=7	225	4+5=9	1	1	1	T3b	1	9
023	57	B	3,2	T2	3+3=6	29	3+3=6	0	0	0	T2	0	6
024	49	B	0,9	T2b	3+3=6	13	3+3=6	1	0	0	T2	1	27
025	55	B	16	T2a	3+3=6	50	3+4=7	1	1	0	T3a	0	78
026	67	B	35	T2b	3+3=6	24	3+4=7	1	0	0	T2	1	57
027	62	B	8,5	T1c	3+3=6	1	3+3=6	0	0	0	T2	1	21
028	64	B	5,9	T2a	3+4=7	40	4+3=7	0	1	1	T3b	1	21
029	61	B	2,7	T2b	3+3=6	NI	3+3=6	0	0	0	T2	0	48
030	68	B	0,28	T2b	3+3=6	NI	3+4=7	1	0	0	T2	0	72
031	64	B	18,2	T2b	3+3=6	34	2+3=5	0	0	0	T2	1	27
032	67	NB	4,4	T2a	3+3=6	26	3+4=7	1	0	0	T2	0	69
033	64	B	4,6	T1c	NI	NI	3+3=6	1	0	0	T2	0	6
034	71	B	11	T2a	3+3=6	66	3+4=7	0	1	1	T3b	1	12
035	65	NB	20	T2b	NI	NI	3+4=7	1	0	0	T2	1	6
036	67	B	3,43	T2a	3+5=8	32	3+4=7	0	0	0	T2	0	51
037	52	B	20,9	T2c	NI	NI	3+4=7	0	1	1	T3b	1	15
038	66	B	15,4	NI	3+3=6	13	3+2=5	0	0	0	T2	0	6
039	68	B	23	T2a	4+3=7	5	3+3=6	0	0	0	T2	1	15
040	72	B	14,6	T2b	3+3=6	37	3+4=7	0	0	0	T2	0	6
041	69	B	12	T2b	3+4=7	66	3+4=7	1	1	0	T3a	0	69
042	66	NB	9	T1c	NI	26	3+3=6	0	1	0	T3a	0	60
043	68	NB	5,4	T2a	3+3=6	28	3+4=7	0	0	0	T2	0	6
044	68	B	15,2	T2a	3+3=6	12	2+3=5	0	0	0	T2	NI	NI
045	53	B	0,6	T2c	3+3=6	9	3+4=7	0	1	0	T3a	0	63
046	61	B	2,3	NI	3+3=6	20	3+4=7	0	1	0	T3a	0	6
047	75	B	18	T1c	3+3=6	12	3+3=6	0	0	0	T2	0	66
048	64	B	3,8	T2b	3+3=6	31	3+2=5	1	0	0	T2	0	21

Nº	ID	COR	PSA	EC	BTR	PP	PR	M	EEP	VS	EP	R/M	EV(m)
049	73	NB	10	NI	3+4=7	26	3+4=7	0	1	1	T3b	NI	NI
050	61	B	9,4	T2b	3+3=6	33	3+4=7	1	1	1	T3b	0	9
051	57	B	9,38	T2a	NI	20	3+4=7	1	1	0	T3a	0	54
052	52	B	7	T2a	NI	40	3+3=6	0	0	0	T2	NI	NI
053	65	B	6,4	T1c	3+3=6	1	3+3=6	0	0	0	T2	0	42
054	69	B	8	T1b	3+2=5	60	3+2=5	0	0	0	T2	0	24
055	67	NB	6,2	T1c	3+3=6	8	3+3=6	1	0	0	T2	1	48
056	65	B	5,7	T2b	NI	32	3+4=7	0	1	0	T3a	0	39
057	68	B	7,7	T2a	3+3=6	1	3+3=6	0	0	0	T2	0	60
058	60	B	4,1	T2a	3+3=6	52	3+4=7	1	0	0	T2	0	15
059	71	B	16,2	T2a	3+3=6	6	3+3=6	0	0	0	T2	0	51
060	71	B	4,3	T2a	3+3=6	13	3+2=5	0	0	0	T2	0	18
061	65	B	8,2	T2c	3+4=7	62	3+4=7	0	1	0	T3a	0	30
062	54	B	0,6	T2b	3+3=6	2	3+3=6	0	0	0	T2	0	57
063	68	NB	14,6	T2a	3+3=6	40	3+2=5	0	0	0	T2	NI	NI
064	58	B	19,3	T2a	3+3=6	127	4+3=7	1	1	1	T3b	0	6
065	74	B	16	T2b	3+3=6	11	3+2=5	1	0	0	T2	1	9
066	62	NB	12,8	T2a	3+3=6	19	3+3=6	0	0	0	T2	0	54
067	64	B	8,2	T2b	3+5=8	42	3+4=7	0	1	0	T3a	NI	NI
068	68	B	11,3	T1c	4+5=9	2	4+3=7	0	0	0	T2	1	9
069	70	B	20	T1c	3+3=6	NI	3+3=6	0	0	0	T2	1	9
070	66	B	7,7	T2a	3+4=7	28	4+3=7	1	1	0	T3a	0	48
071	64	NB	11,8	T2a	3+3=6	19	3+4=7	1	0	0	T2	0	54
072	55	NB	2,1	T2a	3+3=6	1	3+3=6	0	0	0	T2	0	36
073	68	NB	4,6	T2a	3+3=6	10	3+3=6	0	0	0	T2	0	36
074	65	B	12,8	T1b	3+4=7	87	4+3=7	1	1	0	T3a	1	39
075	64	NB	7,7	T1b	3+4=7	51	3+4=7	1	0	0	T2	0	9
076	69	B	13,5	T2a	3+4=7	26	3+4=7	0	0	0	T2	1	9
077	63	NB	7,3	T1a	2+2=4	Φ	Φ	0	0	0	0	NI	NI
078	65	B	9,1	T2b	3+3=6	35	3+4=7	0	0	0	T2	0	48
079	62	B	1,3	T2	3+3=6	37	3+3=6	0	0	0	T2	0	45
080	65	B	11,8	T1c	4+3=7	38	3+4=7	1	0	0	T2	0	15
081	64	B	5,6	T2a	3+3=6	9	3+3=6	0	0	0	T2	0	9
082	68	B	9,5	T2a	3+3=6	19	3+4=7	1	0	0	T2	1	21
083	61	B	22,1	T2a	3+5=8	46	5+3=8	0	1	0	T3a	1	33
084	61	B	7,1	T2a	3+3=6	13	3+3=6	0	0	0	T2	NI	NI
085	73	B	9,8	T2a	3+3=6	3	3+2=5	0	0	0	T2	0	45
086	67	B	5,6	T1c	3+3=6	13	3+3=6	0	0	0	T2	0	6
087	55	B	11,4	T1c	3+3=6	27	3+3=6	0	0	0	T2	0	45
088	70	B	6,8	NI	3+3=6	NI	3+3=6	0	0	0	T2	0	45
089	72	B	9,7	T2a	3+4=7	112	3+4=7	1	1	1	T3b	0	9
090	58	B	7,5	T2b	3+3=6	55	3+4=7	1	0	0	T2	0	6
091	70	B	9,14	T2a	3+3=6	31	3+4=7	0	0	0	T2	0	33
092	68	B	14,6	T1c	NI	5	4+3=7	0	0	0	T2	1	18
093	57	B	9,3	T2a	3+3=6	18	3+4=7	1	0	0	T2	0	42
094	62	B	12,7	T2b	3+4=7	64	4+5=9	1	1	1	T3b	1	6
095	64	B	5,1	T1a	3+3=6	7	3+2=5	0	0	0	T2	0	42
096	62	B	11,4	T2a	3+4=7	26	3+4=7	1	0	0	T2	0	33
097	64	B	9,1	T2a	3+3=6	44	3+4=7	1	0	0	T2	0	6
098	55	NB	1	T2c	4+5=9	NI	4+5=9	0	0	0	T2	0	45
099	64	NB	8,4	T1c	3+3=6	2	3+3=6	0	0	0	T2	0	45

Nº	ID	COR	PSA	EC	BTR	PP	PR	M	EEP	VS	EP	R/M	EV(m)
100	72	B	5,6	T2a	3+3=6	12	3+4=7	0	0	0	T2	0	33
101	67	NB	5,8	T2b	3+3=6	28	3+3=6	0	0	0	T2	0	15
102	43	B	22	T1c	3+3=6	54	3+4=7	1	0	0	T2	1	9
103	67	B	6,5	T1c	3+4=7	15	3+4=7	0	1	0	T3a	0	42
104	68	B	5,53	T2a	3+4=7	14	3+4=7	1	0	0	T2	0	6
105	61	B	26,89	T2b	3+3=6	25	3+4=7	1	1	0	T3a	0	42
106	70	B	15	T2b	3+5=8	19	3+5=8	0	0	0	T2	1	39
107	52	B	5,59	T2a	3+3=6	68	3+3=6	0	0	0	T2	0	39
108	64	B	28,5	T2b	3+3=6	113	3+4=7	1	1	0	T3a	0	42
109	58	B	5,08	T2a	3+3=6	75	3+4=7	0	0	0	T2	0	36
110	72	B	3,74	T2a	3+4=7	35	3+4=7	0	0	0	T2	0	42
111	68	B	6,35	T1c	3+3=6	25	3+4=7	1	0	0	T2	1	9
112	63	B	4,3	T2a	3+3=6	2	3+3=6	0	0	0	T2	0	33
113	63	B	7,2	T2a	3+3=6	118	3+4=7	0	1	0	T3a	0	33
114	51	B	16,9	T2b	3+4=7	72	3+4=7	0	1	0	T3a	0	33
115	59	B	0,6	T1a	2+2=4	13	3+3=6	0	0	0	T2	0	33
116	58	B	4,4	T1c	3+3=6	6	3+3=6	0	0	0	T2	0	39
117	63	B	6,2	T2a	3+4=7	17	3+4=7	0	0	0	T2	NI	NI
118	65	B	13,8	T2a	3+3=6	6	3+3=6	0	0	0	T2	0	36
119	54	NB	7,7	T1c	3+4=7	43	3+4=7	0	1	0	T3a	0	36
120	72	B	1,2	T1a	3+3=6	13	3+4=7	0	0	0	T2	0	21
121	73	B	15	T2a	3+4=7	80	4+3=7	1	0	0	T2	0	27
122	67	B	6,3	T2	4+4=8	15	4+5=9	0	0	0	T2	0	30
123	69	B	4	T1c	3+3=6	20	3+4=7	1	0	0	T2	0	30
124	66	NB	9,3	T2a	3+3=6	20	3+4=7	1	0	0	T2	1	12
125	69	B	4,5	T2a	3+4=7	8	3+4=7	0	0	0	T2	0	30
126	62	B	4,5	T1c	3+3=6	130	3+4=7	1	0	0	T2	0	6
127	64	NB	5,1	T1c	3+4=7	40	3+4=7	1	0	0	T2	0	24
128	55	B	5,1	T2a	3+3=6	28	3+3=6	0	0	0	T2	0	30
129	53	B	7,8	T1c	3+3=6	1	2+2=4	0	0	0	T2	0	24
130	67	B	29,7	T1a	3+3=6	1	3+3=6	0	0	0	T2	1	21
131	65	B	21	T2a	3+4=7	80	4+3=7	1	0	0	T2	0	30
132	63	NB	28	T2b	NI	37	3+4=7	0	1	1	T3b	1	15
133	70	B	19,4	T2a	3+3=6	36	3+4=7	1	1	0	T3a	0	24
134	61	B	7,6	T1c	3+3=6	25	3+4=7	1	0	0	T2	0	21
135	60	B	7,8	T1c	NI	2	3+3=6	0	0	0	T2	0	24
136	72	B	8	T2a	NI	26	3+4=7	0	0	0	T2	0	24
137	49	B	13,4	T1c	3+3=6	156	3+4=7	1	0	0	T2	0	36
138	60	B	8,68	T2a	3+3=6	22	3+3=6	1	0	0	T2	0	24
139	66	B	15,6	T1c	3+3=6	57	4+3=7	1	1	1	T3b	1	24
140	66	B	10,1	T1c	3+3=6	22	3+4=7	1	0	0	T2	0	24
141	56	B	3,5	T2a	3+3=6	36	3+4=7	1	0	0	T2	1	9
142	60	B	7,4	T1c	3+3=6	21	3+3=6	1	0	0	T2	0	21
143	53	NB	9,4	T2a	3+3=6	27	3+4=7	0	0	0	T2	0	9
144	65	B	11,4	T2a	3+4=7	147	5+3=8	1	1	1	T3b	0	18
145	66	B	10,5	T2a	3+3=6	19	3+4=7	1	0	0	T2	0	18
146	58	B	4,6	T2a	3+3=6	20	3+3=6	0	0	0	T2	0	18
147	65	B	4,2	T2a	3+3=6	19	3+3=6	0	0	0	T2	0	12
148	64	NB	13	T2a	3+3=6	9	3+4=7	0	0	0	T2	0	12
149	66	B	7,76	T1c	4+5=9	33	5+4=9	0	0	1	T3b	0	6
150	66	B	13,5	T1c	3+4=7	38	4+3=7	1	1	0	T3a	0	21

Nº	ID	COR	PSA	EC	BTR	PP	PR	M	EEP	VS	EP	R/M	EV(m)
151	71	NB	8,8	T2a	3+3=6	33	4+4=8	1	0	0	T2	0	18
152	65	B	13,5	T2a	3+3=6	35	3+4=7	1	1	0	T3a	1	6
153	47	B	5,5	T1c	3+3=6	95	3+4=7	1	1	0	T3a	0	18
154	64	B	4,6	T1c	3+4=7	30	4+4=8	0	0	1	T3b	0	15
155	69	NB	8,9	T2a	3+3=6	19	4+3=7	0	0	0	T2	0	9
156	70	NB	13,3	T1c	3+3=6	37	3+4=7	0	0	0	T2	0	6
157	58	B	5,6	T1c	3+3=6	17	3+4=7	0	0	0	T2	0	18
158	69	B	10,1	T1c	3+3=6	30	4+3=7	1	1	0	T3a	0	12
159	66	B	5,9	T2a	3+3=6	13	3+3=6	0	0	0	T2	0	6
160	62	B	9,6	T2a	3+3=6	60	4+3=7	1	1	1	T3b	0	12
161	66	B	22	T2a	3+4=7	28	3+4=7	0	0	0	T2	0	15
162	64	NB	6,3	T1c	3+3=6	4	3+3=6	0	0	0	T2	0	12
163	46	NB	6,9	T1c	3+3=6	3	3+3=6	0	0	0	T2	0	12
164	60	NB	11,3	T2a	4+3=7	144	5+4=9	1	1	1	T3b	0	6
165	65	B	8,9	T2a	3+4=7	45	4+3=7	0	0	0	T2	0	9
166	53	B	7,6	T1c	3+3=6	19	3+3=6	0	0	0	T2	0	12
167	57	B	7,3	T1c	3+3=6	5	3+3=6	0	0	0	T2	0	9
168	67	B	5,1	T2b	3+3=6	18	3+2=5	0	0	0	T2	0	9
169	58	B	8,4	T1c	3+3=6	1	2+3=5	0	0	0	T2	1	6
170	60	B	9,6	T1c	3+3=6	45	3+3=6	0	0	0	T2	0	6
171	69	B	11,9	T2a	3+4=7	39	4+3=7	0	0	0	T2	0	6
172	57	B	4,8	T2a	3+3=6	11	3+4=7	0	0	0	T2	0	9
173	61	B	15,3	T2a	3+4=7	222	4+3=7	1	1	1	T3b	NI	NI
174	64	B	13,3	T1c	3+4=7	66	4+3=7	1	0	0	T2	1	9
175	54	NB	14,4	T1c	3+3=6	68	3+4=7	1	0	0	T2	0	6
176	69	B	7,93	T1c	3+3=6	19	3+3=6	0	0	0	T2	0	9
177	69	B	7,13	T2b	3+4=7	76	3+4=7	0	0	0	T2	NI	NI
178	63	A	13,3	T2a	4+3=7	40	3+4=7	0	0	0	T2	0	9
179	55	NB	13,3	T2a	3+3=6	102	3+4=7	1	1	1	T3b	0	9
180	76	B	5,05	T1c	3+4=7	20	3+4=7	0	0	0	T2	0	6
181	54	B	7,96	T1c	3+4=7	81	4+5=9	1	1	1	T3b	0	6
182	60	B	5,4	T1c	3+3=6	19	3+4=7	0	0	0	T2	0	6
183	64	B	9,4	T2a	3+3=6	6	3+4=7	0	0	0	T2	0	6
184	68	NB	7,2	T2a	3+3=6	31	3+3=6	1	0	0	T2	0	6
185	56	B	4,18	T1c	3+3=6	60	3+4=7	1	0	0	T2	0	6
186	60	NB	4,5	T2a	3+3=6	55	3+4=7	0	0	0	T2	0	6
187	50	B	12,1	T1c	3+4=7	55	3+3=6	1	0	0	T2	0	6
188	60	B	18,1	T2a	3+4=7	47	3+4=7	1	0	0	T2	0	6
189	74	B	8,27	T2a	3+4=7	57	3+4=7	1	0	1	T3b	NI	NI
190	70	B	11	T1c	3+4=7	36	3+4=7	1	0	0	T2	0	6
191	64	NB	7	T2a	3+3=6	50	4+3=7	0	1	0	T3a	NI	NI
192	71	B	9,6	T2a	3+3=6	9	3+3=6	1	0	0	T2	0	6
193	63	NB	15,6	T1c	3+4=7	43	3+4=7	0	1	0	T3a	NI	NI
194	52	NB	5,7	T1c	3+3=6	72	3+4=7	0	0	0	T2	0	6
195	61	B	11,1	T1c	3+3=6	91	3+4=7	1	0	0	T2	NI	NI
196	73	B	14,9	T2a	3+4=7	35	3+4=7	1	0	0	T2	NI	NI
197	66	B	12,3	T1c	3+3=6	1	3+2=5	0	0	0	T2	NI	NI
198	66	NB	9,98	T1c	3+4=7	119	3+3=6	1	1	1	T3b	NI	NI
199	57	B	12,2	T1c	3+3=6	1	3+3=6	0	0	0	T2	NI	NI
200	69	B	6,61	T1c	3+3=6	4	3+3=6	1	0	0	T2	NI	NI

Nº: número do caso

ID: idade

COR: cor da pele (A= amarela; B= branca ; NB= não-branca)

PSA: antígeno prostático específico pré-operatório

EC: estágio clínico

BTR: graduação de Gleason na biópsia por agulha

PP: pontos positivos relativos à extensão tumoral na prostatectomia radical

PR: graduação de Gleason na prostatectomia radical

M: margens cirúrgicas (0= não comprometida; 1= comprometida)

EEP: extensão extra-prostática (0= presente; 1= ausente)

VS: vesículas seminais (0= não comprometida(s); 1= comprometida(s))

EP: estágio patológico (TNM, 2002)

R/M: progressão bioquímica (recorrência e/ou metástases) (0= sem progressão;
1= com progressão)

EV(m): tempo de evolução em meses

NI: não informado

Φ: carcinoma ausente na prostatectomia radical

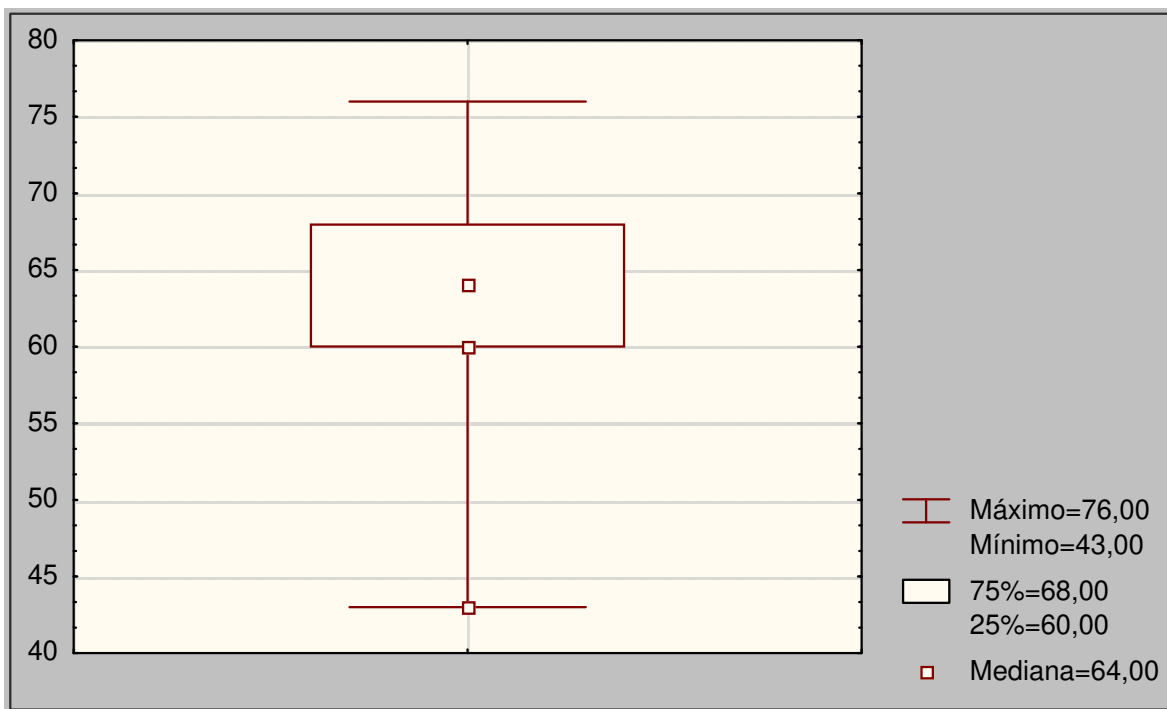


Figura 6- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana da idade de 200 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

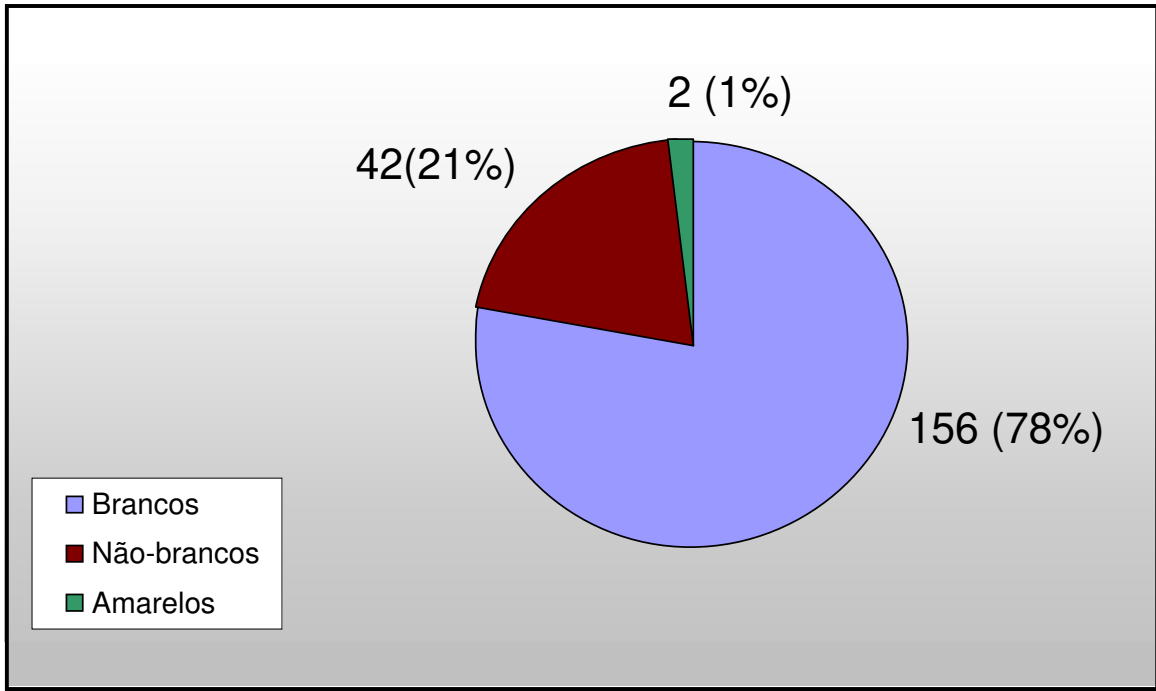


Figura 7- Cor da pele de 200 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

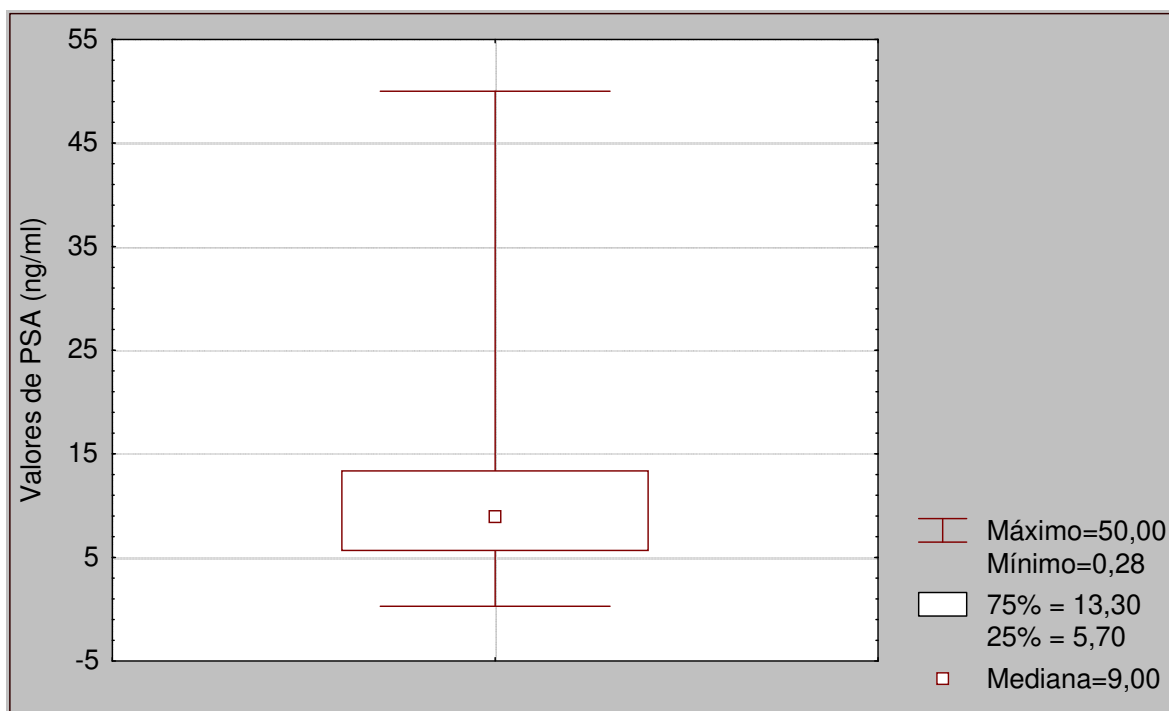


Figura 8- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana de PSA pré-operatório de 200 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

Tabela 3- Distribuição de casos de acordo com a contagem final de Gleason relativa à biópsia de agulha de 188 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004*.

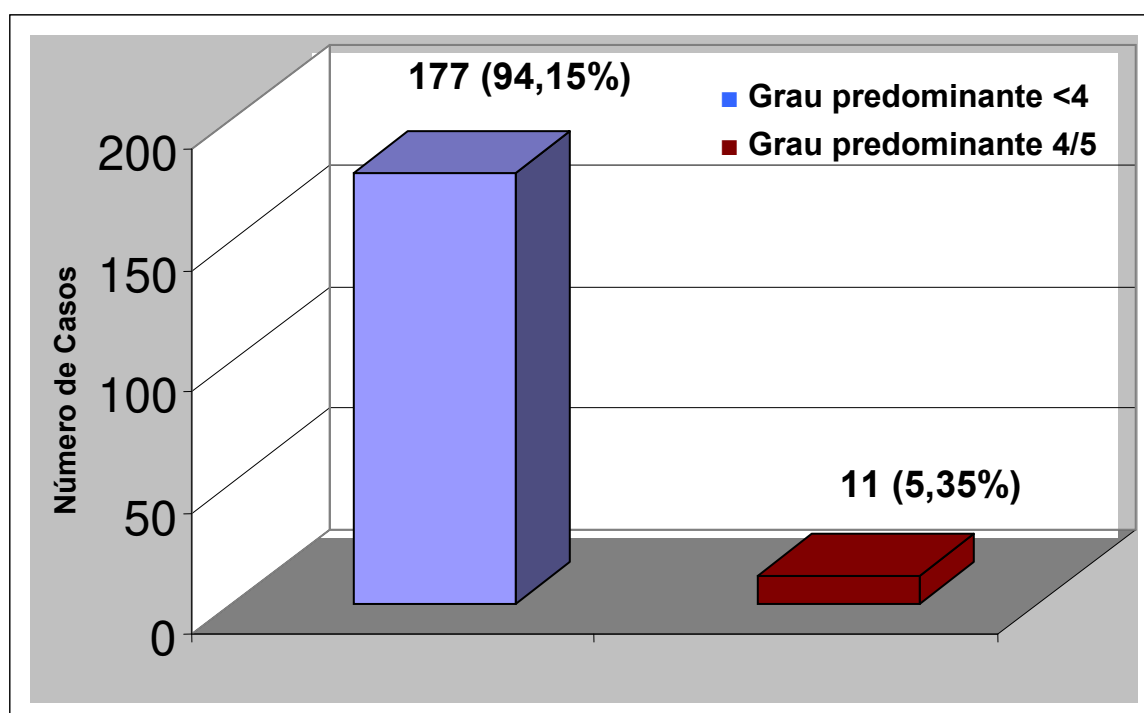
CONTAGEM FINAL	NÚMERO DE CASOS (%)
2	0 (0,00)
3	0 (0,00)
4	3 (1,59)
5	1 (0,53)
6	128 (68,09)
7	46 (24,47)
8	6 (3,19)
9	4 (2,13)
10	0 (0,00)

*Não havia referência à graduação de Gleason de 12 pacientes.

Tabela 4- Distribuição de casos de acordo com os graus predominante e secundário de Gleason relativos à biópsia de agulha de 188 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004*.

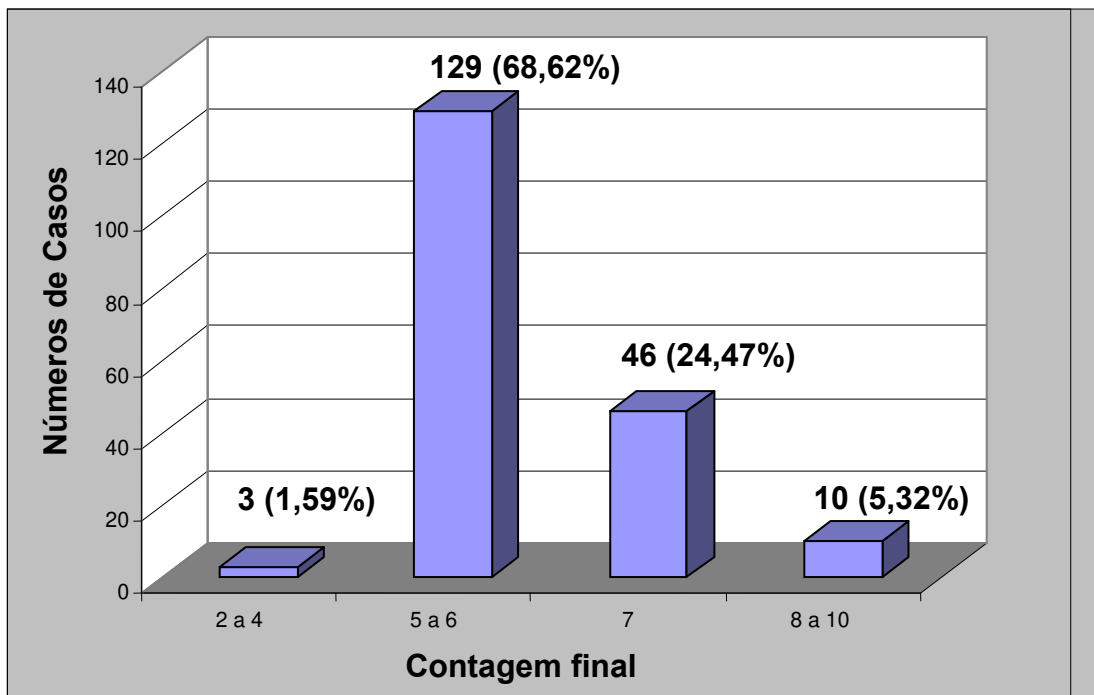
GRAU DE DIFERENCIAÇÃO GLANDULAR	GRAU PREDOMINANTE Número absoluto (%)	GRAU SECUNDÁRIO Número absoluto (%)
1	0 (0,00)	0 (0,00)
2	3 (1,60)	4 (2,13)
3	174 (92,55)	135 (71,80)
4	11 (5,85)	41 (21,81)
5	0 (0,00)	8 (4,26)

*Não havia referência à graduação de Gleason de 12 pacientes.



*Não havia referência à graduação de Gleason de 12 pacientes.

Figura 9- Distribuição de casos de acordo com grau predominante < 4 e grau predominante 4 ou 5 nas biópsias de agulha de 188 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.



* Não havia referência à graduação de Gleason de 12 pacientes.

Figura 10- Distribuição de casos de acordo com contagem final de Gleason nas biópsias de agulha de 188 pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004*.

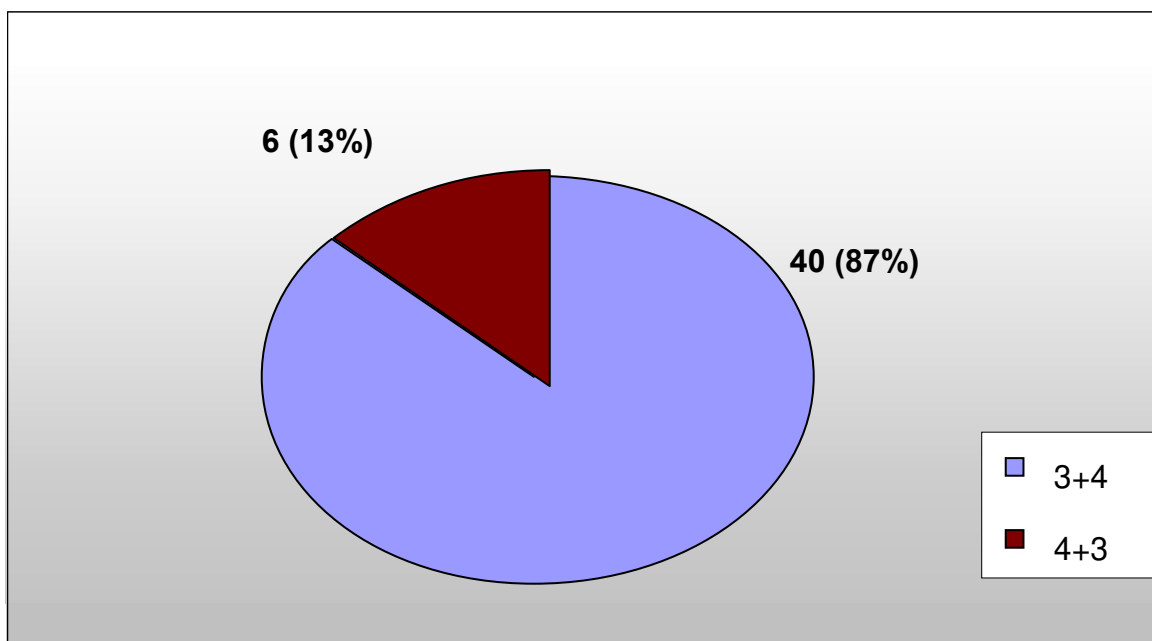


Figura 11- Distribuição de 46 pacientes com contagem Final 7 de acordo com os graus 3+4 ou 4+3 em biópsias de agulha dos pacientes submetidos à prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

Tabela 5- Distribuição de casos de acordo com a contagem final de Gleason em espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004*.

CONTAGEM FINAL	NÚMERO DE CASOS (%)
2	0 (0,00)
3	0 (0,00)
4	1 (0,50)
5	16 (8,04)
6	55 (27,64)
7	114 (57,29)
8	6 (3,02)
9	7 (3,51)
10	0 (0,00)

*Não há informação referente à graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical em apenas 1 caso.

Tabela 6- Distribuição de casos de acordo com os graus predominante e secundário nos espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004*.

GRAU DE DIFERENCIAÇÃO GLANDULAR	GRAU PREDOMINANTE		GRAU SECUNDÁRIO	
	Número absoluto (%)		Número absoluto (%)	
1	0	(0,00)	0	(0,00)
2	4	(2,01)	14	(7,04)
3	164	(82,41)	80	(40,20)
4	26	(13,07)	99	(49,75)
5	5	(2,51)	6	(3,01)

*Não há informação referente à graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical em apenas 1 caso.

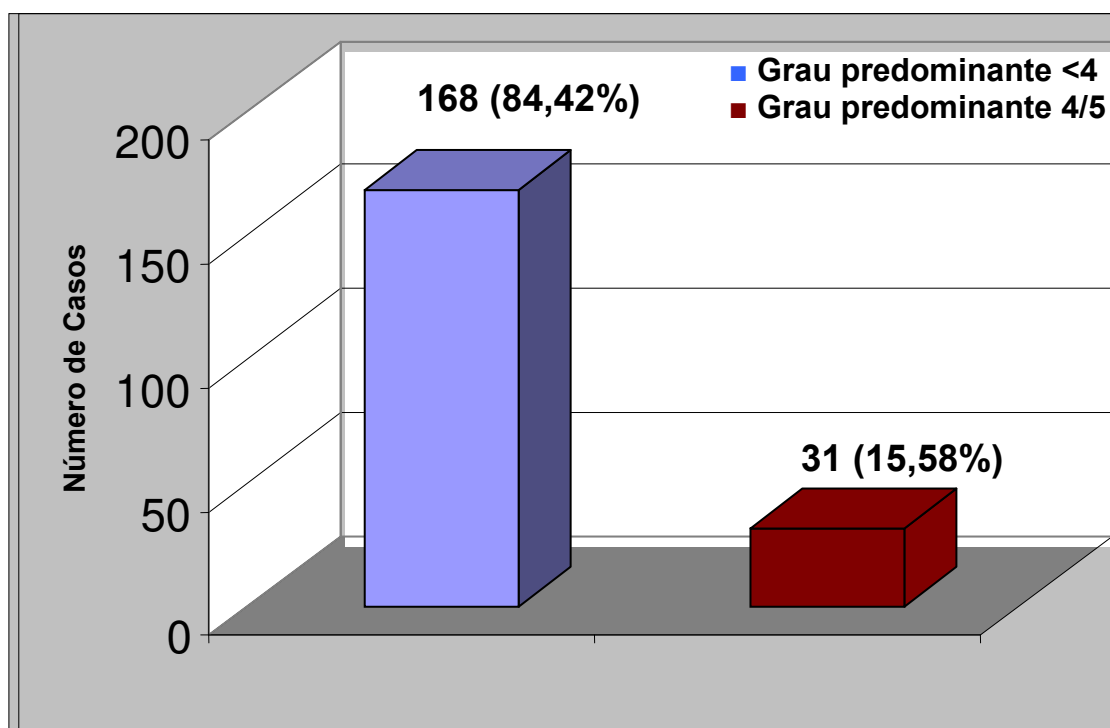


Figura 12- Distribuição de casos de acordo com os graus predominante < 4 e 4/5 nos espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

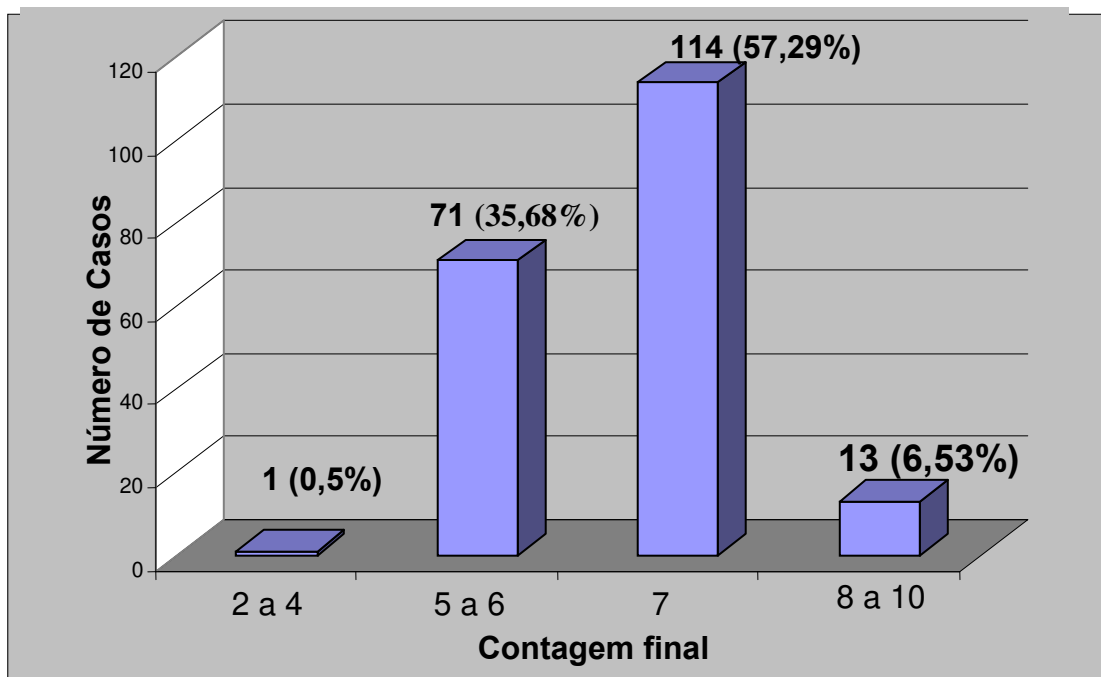


Figura 13- Distribuição de casos de acordo com contagem final de Gleason nos espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

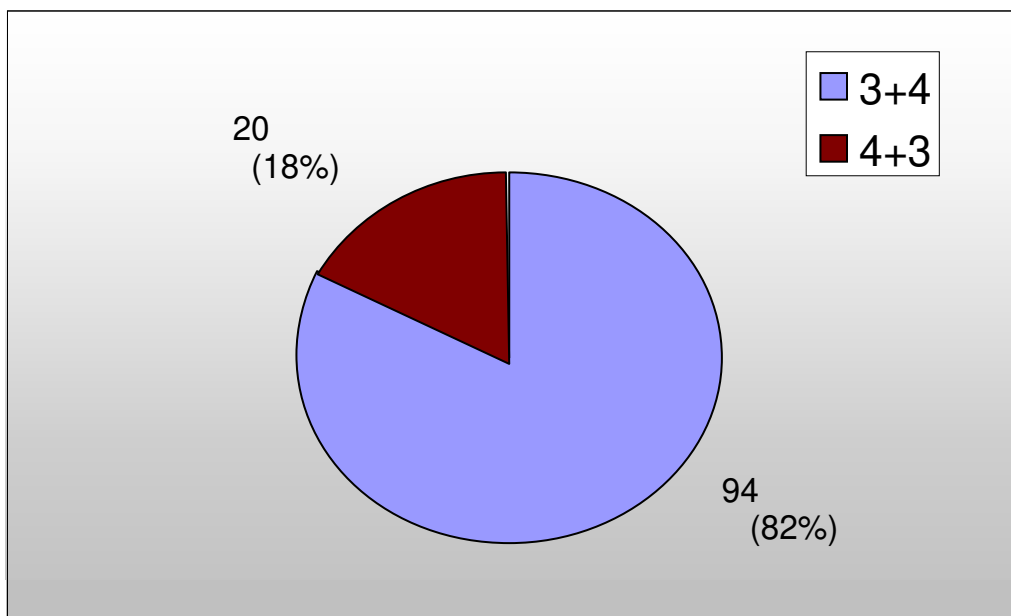


Figura 14- Distribuição de casos de acordo com contagem final 3+4 e 4+3 nos espécimes de prostatectomia radical de 114 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

Tabela 7- Distribuição de casos de acordo com a extensão tumoral em espécimes de prostatectomia radical de 200 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

Classificação da extensão em 5 grupos:	Número de casos (%)
Muito limitados: ≤ 10 pontos positivos	32 (16,0)
Limitados: 11-19 pontos positivos	34 (17,0)
Moderadamente extensos 20-35 pontos positivos	42 (21,0)
Extensos: 36-69 pontos positivos	43 (21,5)
Muito extensos: ≥ 70 pontos positivos	21 (10,5)
Não mensurados	28 (14,0)

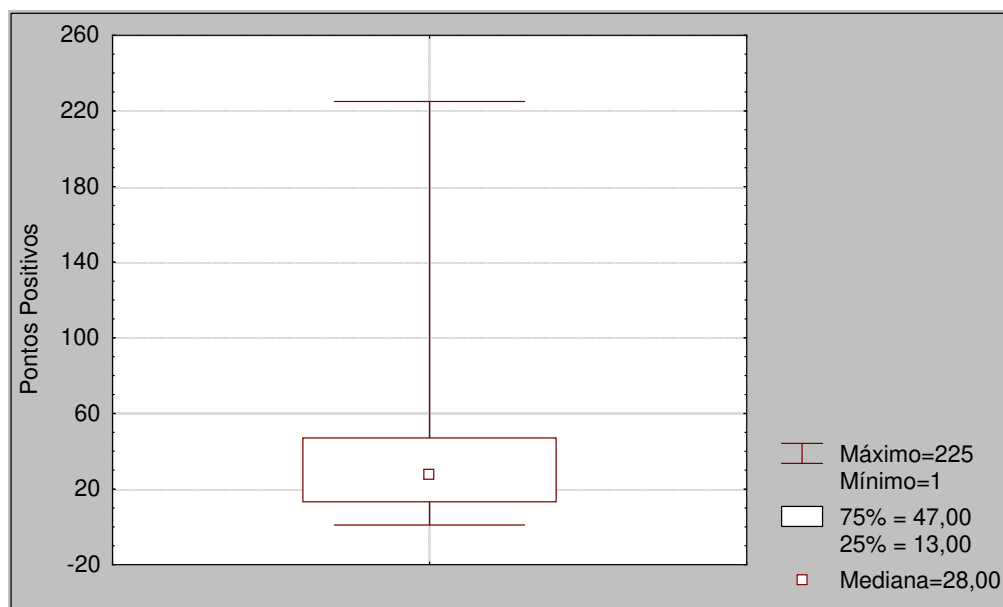


Figura 15- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana dos pontos positivos contados na avaliação da extensão tumoral nos espécimes de prostatectomia radical de 172 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

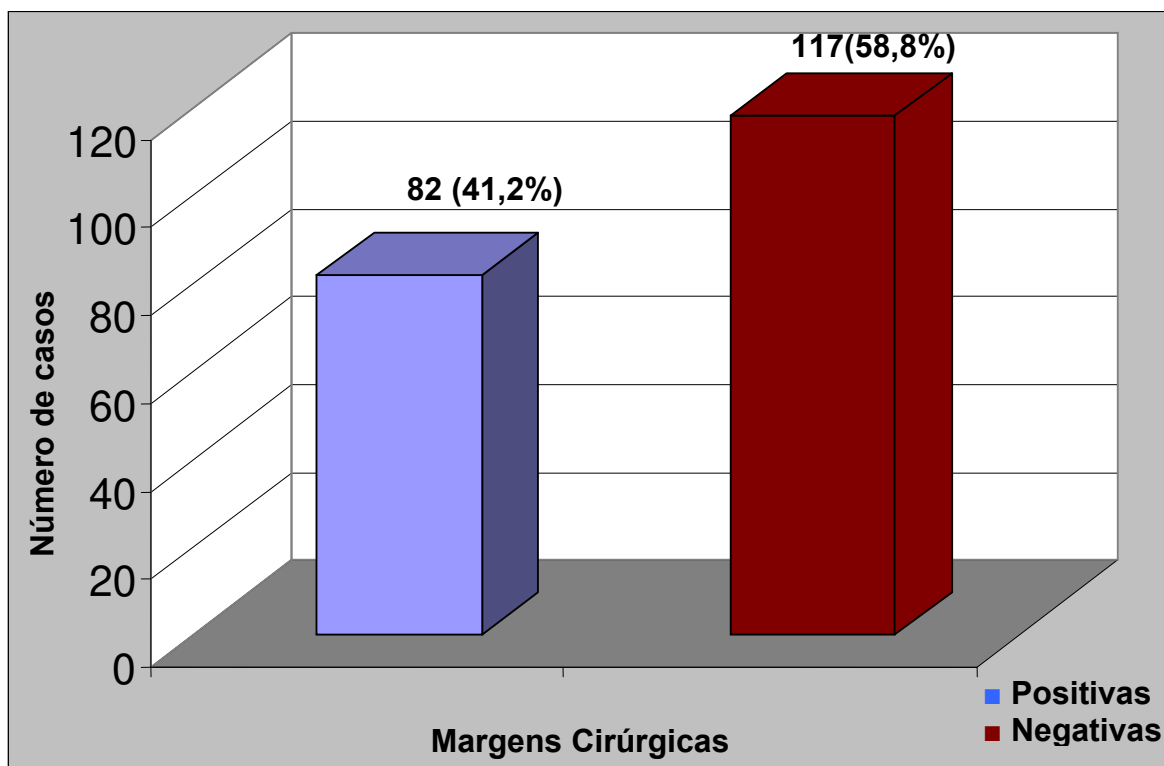


Figura 16- Margens Cirúrgicas em espécimes de prostatectomia radical de 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

Tabela 8- Distribuição de casos de acordo com estadiamento clínico relativo aos 200 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

Tumor Primário (T)		Número de casos (%)	
T1	T1a	6	(3,0)
	T1b	3	(1,5)
	T1c	59	(29,5)
T2		123	(61,5)
Não informado		9	(4,5)

Tabela 9- Distribuição de casos de acordo com estadiamento patológico (TNM, 2002) relativo a 199 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

Tumor Primário (T)		Número de casos (%)	
T2		145	(72,86)
T3	T3a	27	(13,57)
	T3b	27	(13,57)

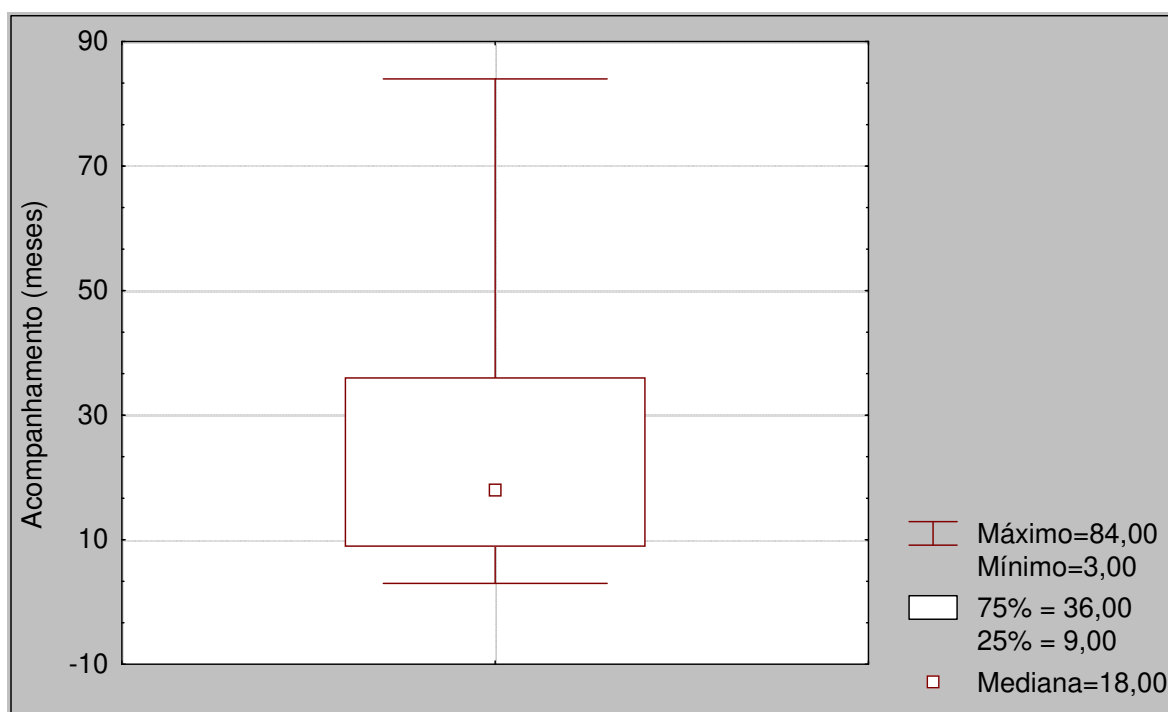


Figura 17- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana do tempo de acompanhamento pós-prostatectomia radical de 180 pacientes operados no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

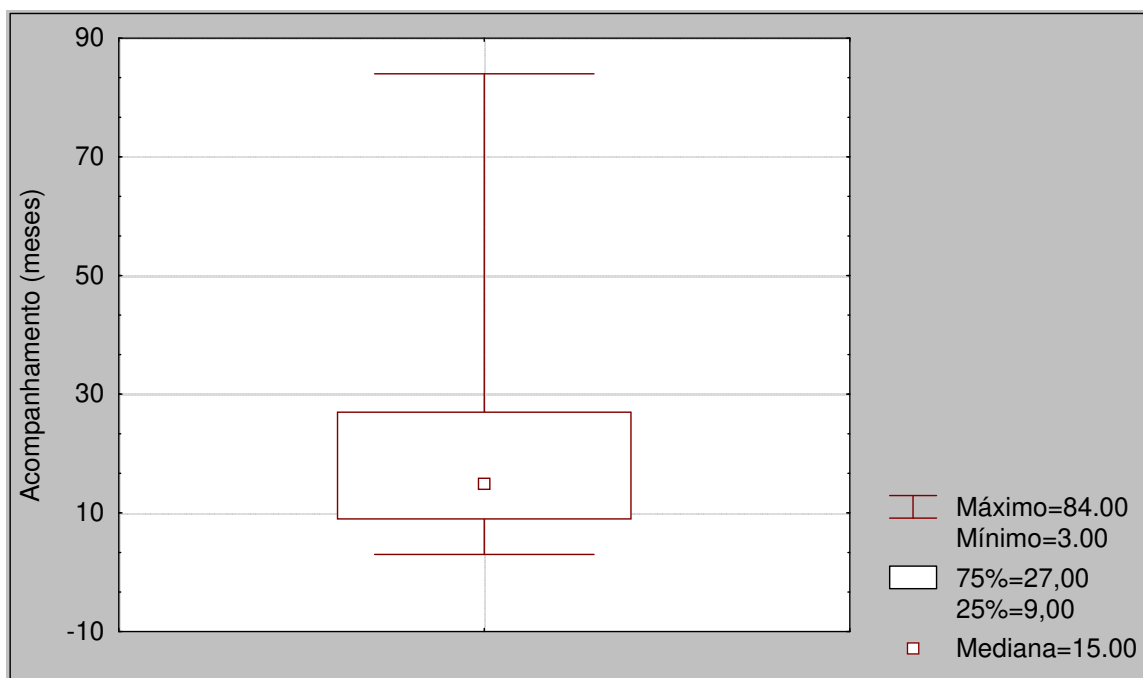


Figura 18- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana do tempo de acompanhamento de 44 pacientes com progressão bioquímica pós- prostatectomia radical do Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

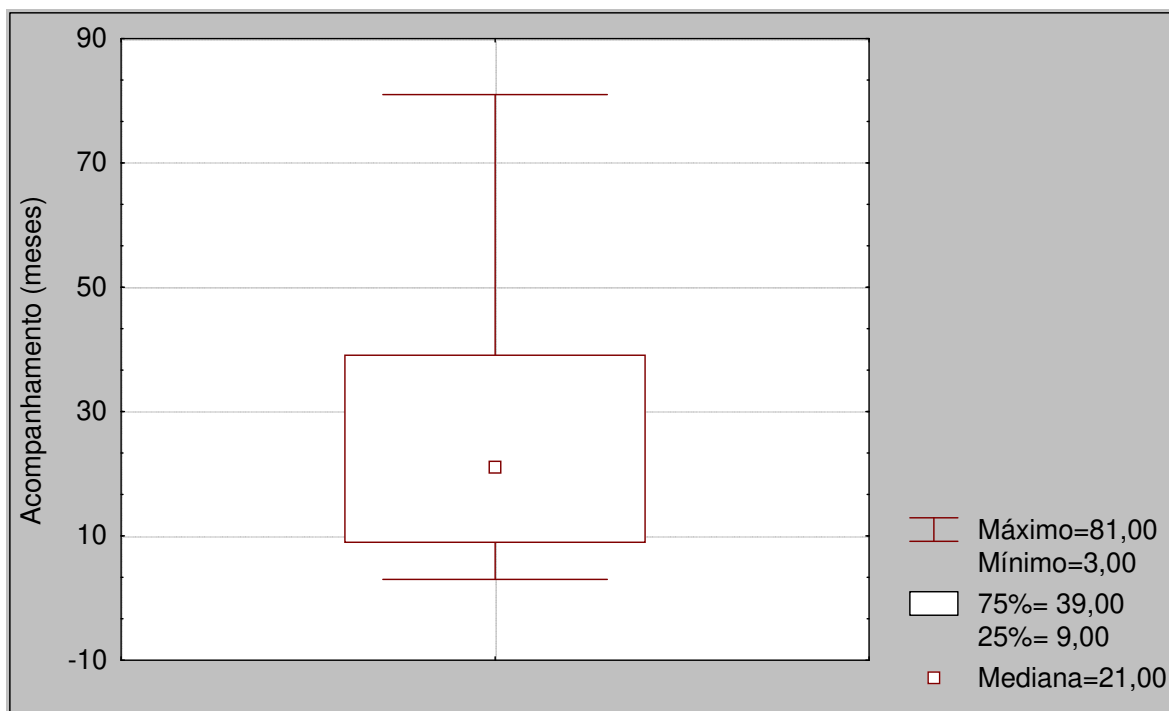
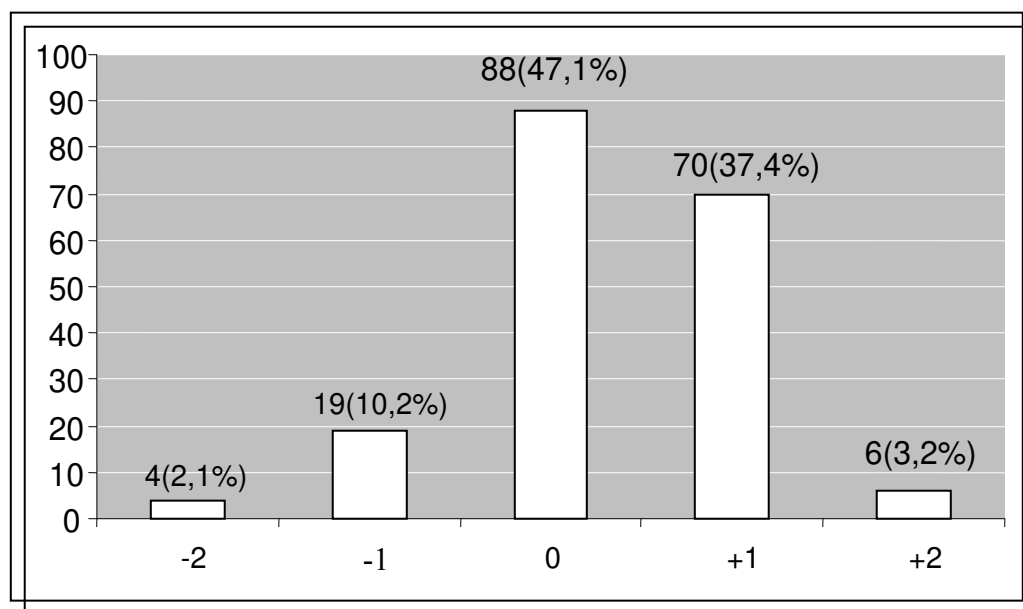


Figura 19- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana do tempo de acompanhamento de 136 pacientes sem progressão bioquímica pós-prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da FCM-Unicamp no período de janeiro de 1997 a julho de 2004.

2- RESULTADOS ANALÍTICOS

2.1- Comparação da graduação de Gleason nas biópsias de agulha com a graduação nas prostatectomias radicais correspondentes

Foi comparada a graduação de Gleason quanto à contagem final (2-4, 5-6, 7, 8-10), grau de Gleason predominante e grau de Gleason secundário nas biópsias de agulha e nas prostatectomias radicais (Figs. 20, 21, 22 e 23). Foram excluídos 13 casos, doze por não conterem informação quanto à graduação histológica de Gleason nas BTR e um por não conter carcinoma no espécime de PR, restando 187 casos.



0= contagem final igual à BTR

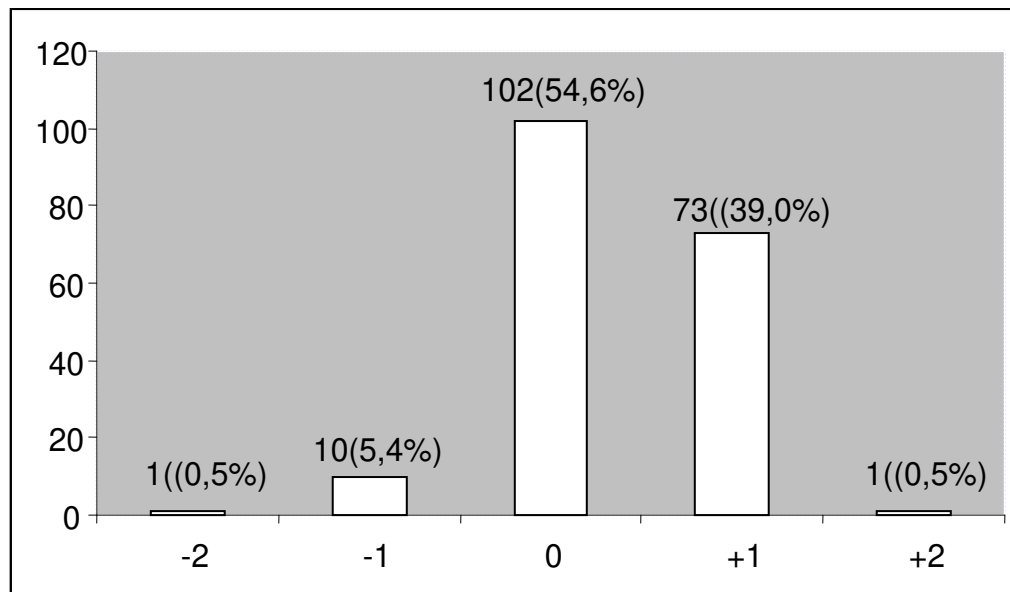
+1= contagem final 1 unidade a mais que a BTR

+2=contagem final 2 unidades a mais que na BTR

-1= contagem final 1 unidade a menos que na BTR

-2= contagem final 2 unidades a menos que na BTR

Figura 20- Contagem final de Gleason na prostatectomia radical em comparação à contagem final na biópsia de agulha.



0= sem mudança de grupo prognóstico

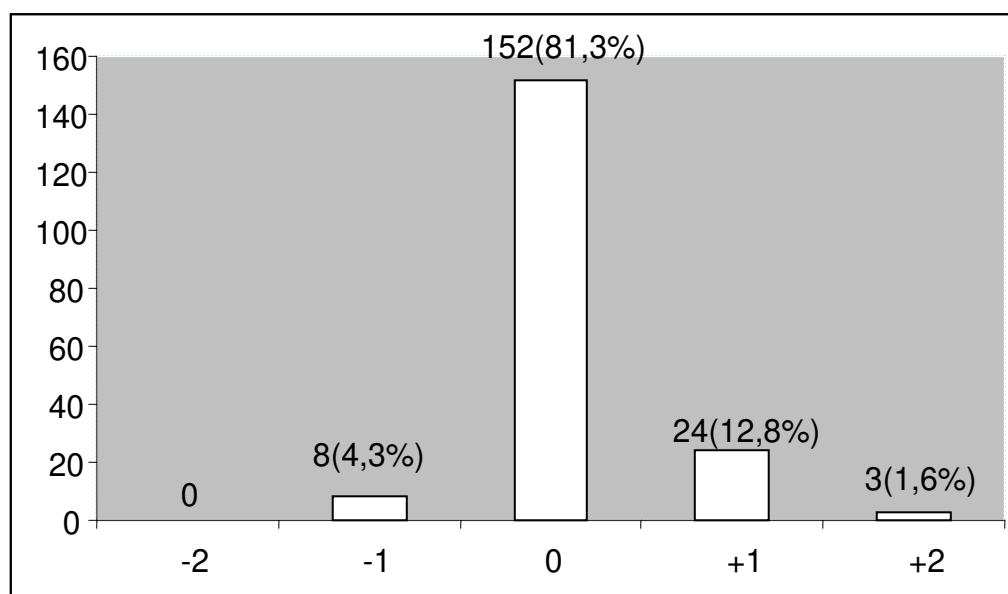
+1= categorias de Gleason 1 unidade a mais que na BTR

+2= categorias de Gleason 2 unidades a mais que na BTR

-1= categorias de Gleason 1 unidade a menos que na BTR

-2= categorias de Gleason 2 unidades a menos que na BTR

Figura 21- Comparação quanto à mudança de grupos prognósticos (categorias de acordo com a contagem final 2-4, 5-6, 7 e 8-10) na PR e BTR.



0= Gleason predominante igual à BTR

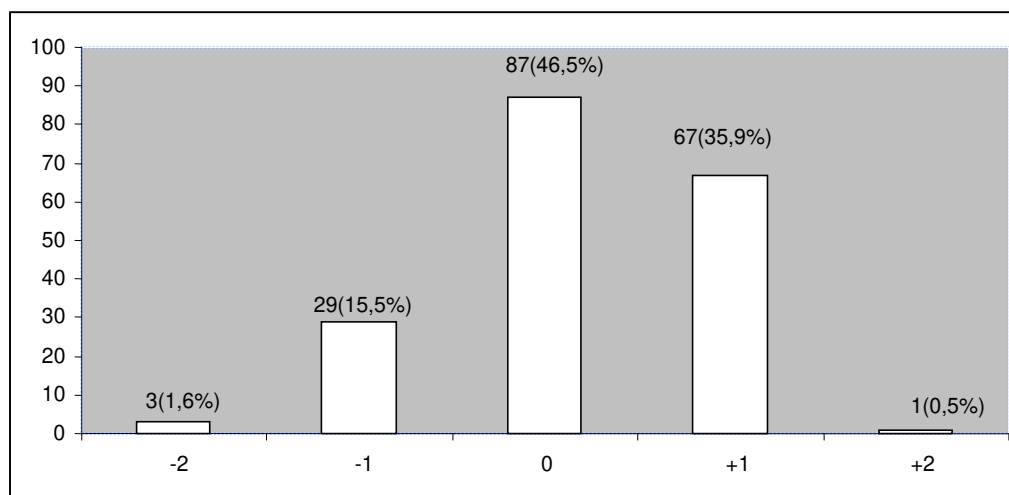
+1= Gleason predominante 1 unidade a mais que a BTR

+2= Gleason predominante 2 unidades a mais que na BTR

-1= Gleason predominante 1 unidade a menos que na BTR

-2= Gleason predominante 2 unidades a menos que na BTR

Figura 22- Comparação entre o grau de Gleason predominante da biópsia de agulha com o grau de Gleason predominante na prostatectomia radical.



0= contagem final igual à BTR

+1= Gleason secundário 1 unidade a mais que a BTR

+2= Gleason secundário 2 unidades a mais que na BTR

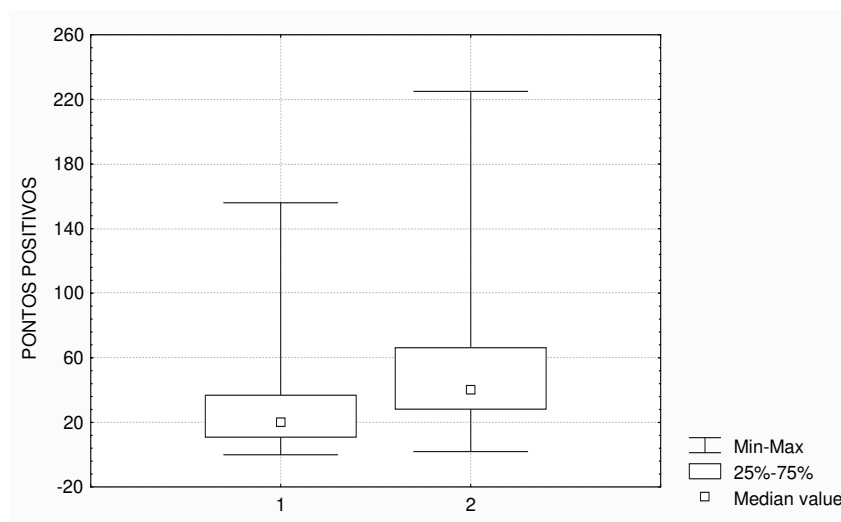
-1= Gleason secundário 1 unidade a menos que na BTR

-2= Gleason secundário 2 unidades a menos que na BTR

Figura 23- Comparação entre o grau de Gleason secundário da biópsia de agulha com o grau de Gleason secundário na prostatectomia radical de 187 pacientes.

2.2- Correlação da contagem final na graduação histológica de Gleason nas biópsias de agulha com a extensão tumoral nas prostatectomias radicais correspondentes.

A Fig. 24 mostra esta correlação a qual se mostrou altamente significativa com o teste de correlação de Spearman ($p < 0.001$). Doze casos foram excluídos por não conterem informação quanto à graduação histológica de Gleason nas BTRs, um por não conter carcinoma no espécime de PR e 27 por não conterem informação quanto à contagem de pontos positivos nas PRs. Correlacionando a graduação histológica na BTR, considerando alto grau (51 casos) e baixo grau (113 casos), com a extensão tumoral na PR o valor de p foi significativo ($p < 0,001$).



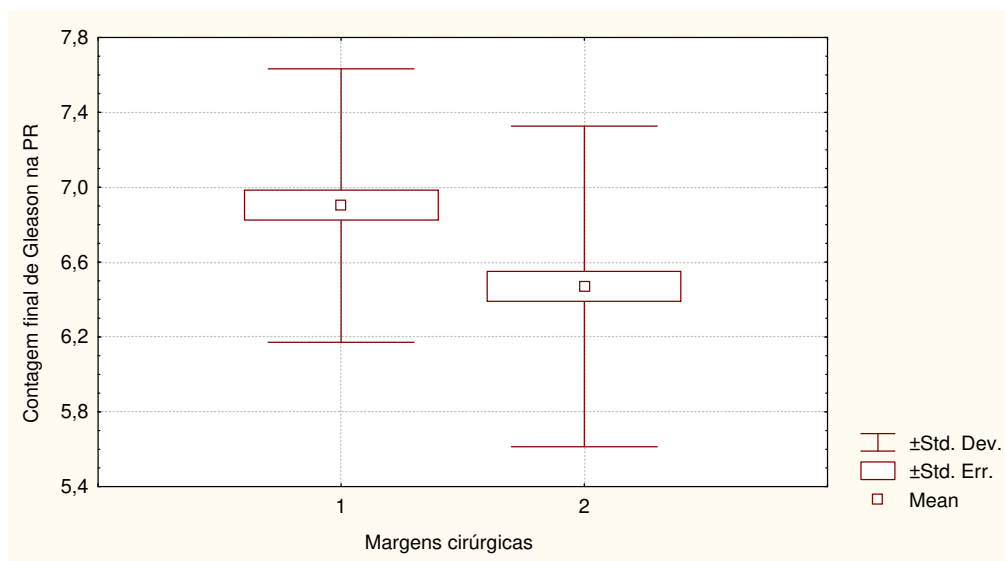
- 1 - baixo grau
- 2 - alto grau

Figura 24- Correlação entre a contagem final de Gleason (alto vs baixo grau) na biópsia de agulha com a extensão tumoral na prostatectomia radical de 164 pacientes ($p < 0,001$).

2.3- A correlação da graduação histológica de Gleason na PR com extensão tumoral (PP), margens cirúrgicas comprometidas (M+/-) e estágio patológico (EP) evidenciaram:

Contagem final de Gleason vs. pontos positivos. Para a análise deste objetivo foram excluídos 28 casos (um por não conter carcinoma e 27 por falta de mensuração em PP na PR). O Spearman mostrou-se altamente significativo ($p < 0,001$).

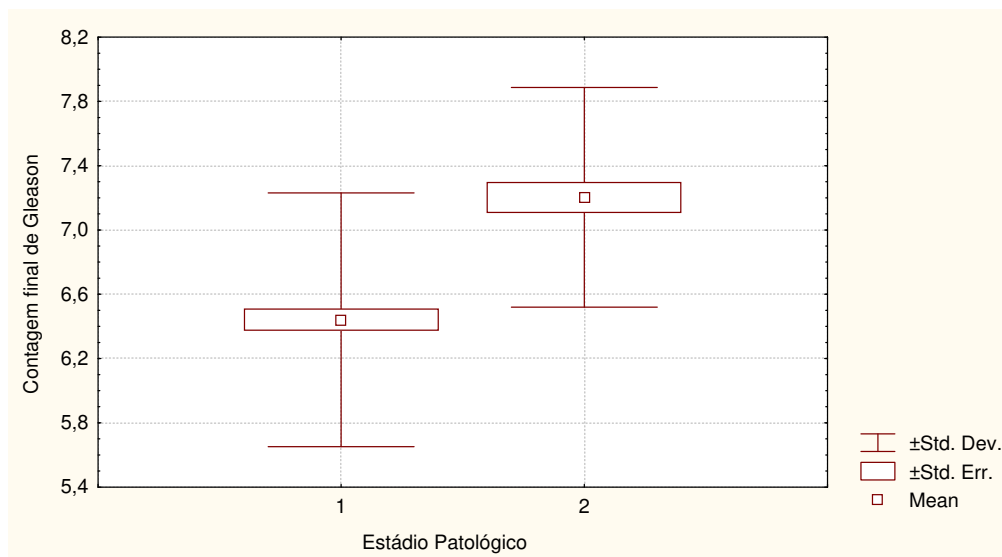
Contagem final de Gleason vs. margens positivas. Para a análise deste objetivo foi excluído um caso por não conter carcinoma no espécime de PR (Fig. 25). Utilizamos o Mann-Whitney, o qual mostrou-se significativo ($p < 0,001$).



- 1 – margens positivas
- 2 – margens negativas

Figura 25- Correlação entre a contagem final de Gleason e margens positivas na prostatectomia radical de 199 pacientes ($p < 0,001$).

Contagem final de Gleason vs. estadiamento patológico (pT2 e pT3). Foi excluído apenas 1 caso por não conter carcinoma na PR (Fig. 7). O teste utilizado foi o Mann-Whitney, o qual foi altamente significativo ($p < 0,001$).



- 1 – pT2
- 2 – pT3

Figura 26- Correlação entre a contagem final de Gleason e estadiamento patológico na prostatectomia radical de 199 pacientes ($p < 0,001$).

2.4- Tempo de progressão bioquímica (PSA) da moléstia (recorrência e/ou metástases) pós-prostatectomia radical entre pacientes com:

a) Gleason grau baixo/intermediário (contagem final < 7) vs grau alto (contagem final ≥ 7): Observou-se progressão em 13/64 (20,31%) casos com $CF < 7$ e 31/116 (26,72%) com $CF \geq 7$ dos 180 casos analisados (Fig. 27). Quando se compara o tempo de progressão utilizando o teste do log-rank o valor do p não é significativo ($p = 0,26741$).

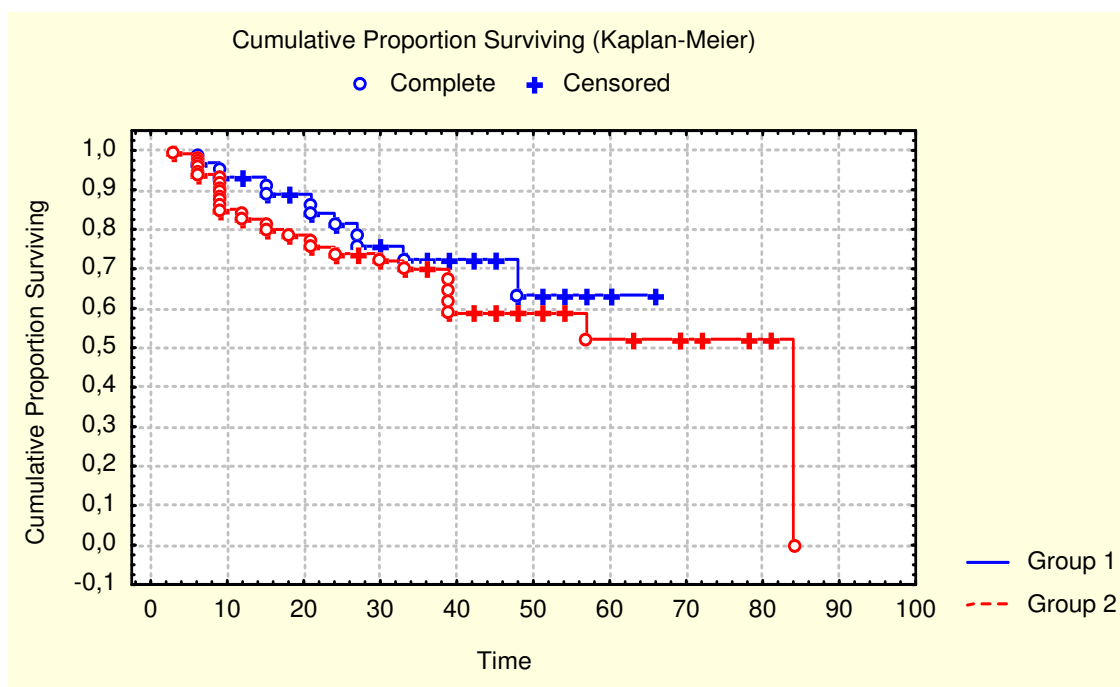


Figura 27- Tempo de progressão bioquímica entre pacientes com contagem final de Gleason alto grau (grupo 2) vs baixo grau (grupo 1) (log-rank, $p = 0,26741$).

b) Contagem final 3+4 vs 4+3: Observou-se progressão em 20/85 (23,53%) dos casos com CF 3+4 e 6/18 (33,33%) com CF 4+3 dos 103 casos com contagem final igual a 7 (Fig. 28). Quando se compara o tempo de progressão utilizando o teste do log-rank o valor do p não é significativo ($p=0,32074$).

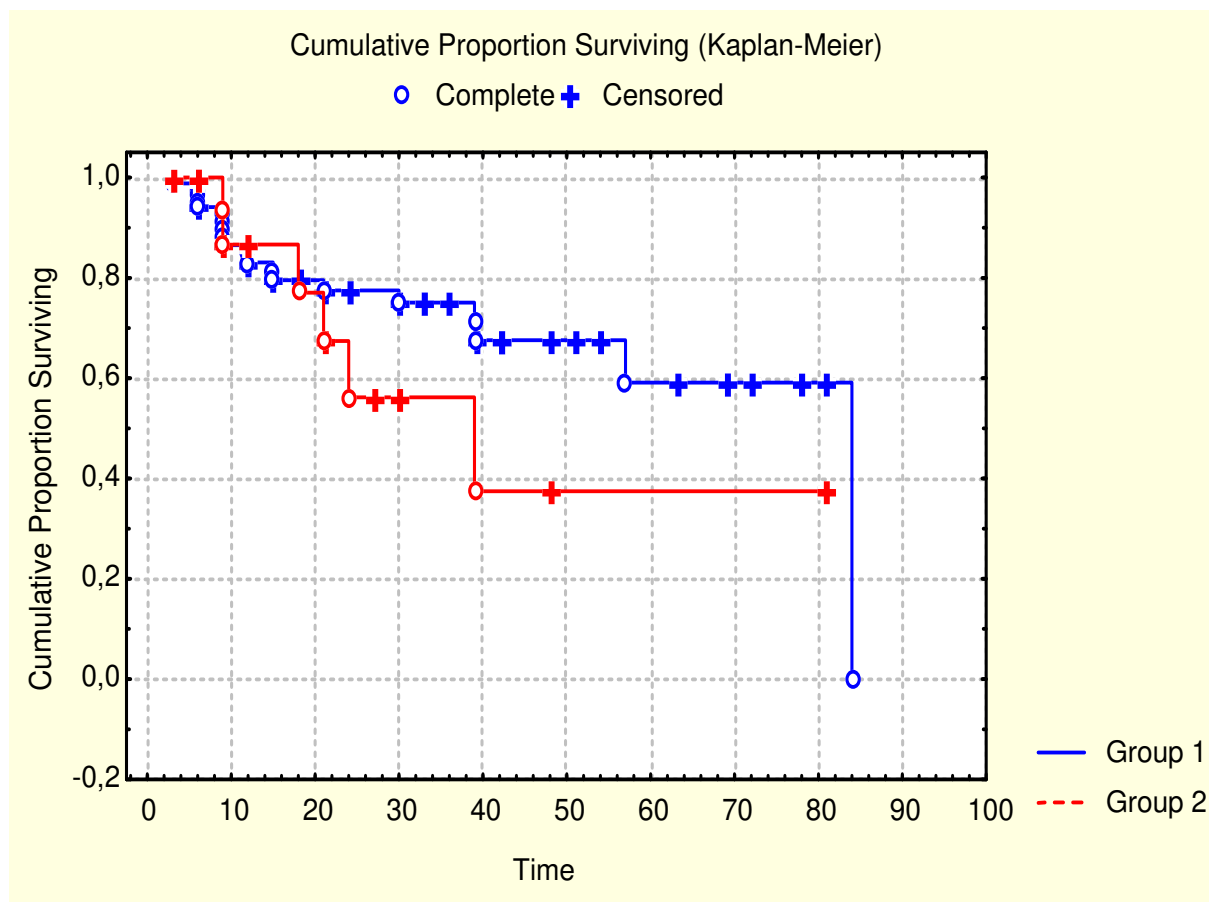


Figura 28- Tempo de progressão bioquímica entre pacientes com contagem final 3+4 (grupo 1) vs 4+3 (grupo 2) (log-rank, $p = 0,32074$).

c) Grau predominante maior que 4 vs grau predominante menor que 4.

Observou-se progressão em 35/152 (23,03%) dos casos com grau predominante <4 e 9/28 (32,14%) com grau predominante ≥ 4 dos 180 casos com acompanhamento (Fig.29). Quando se compara o tempo de progressão utilizando o teste do log-rank o valor do p não é significativo ($P=0,17590$).

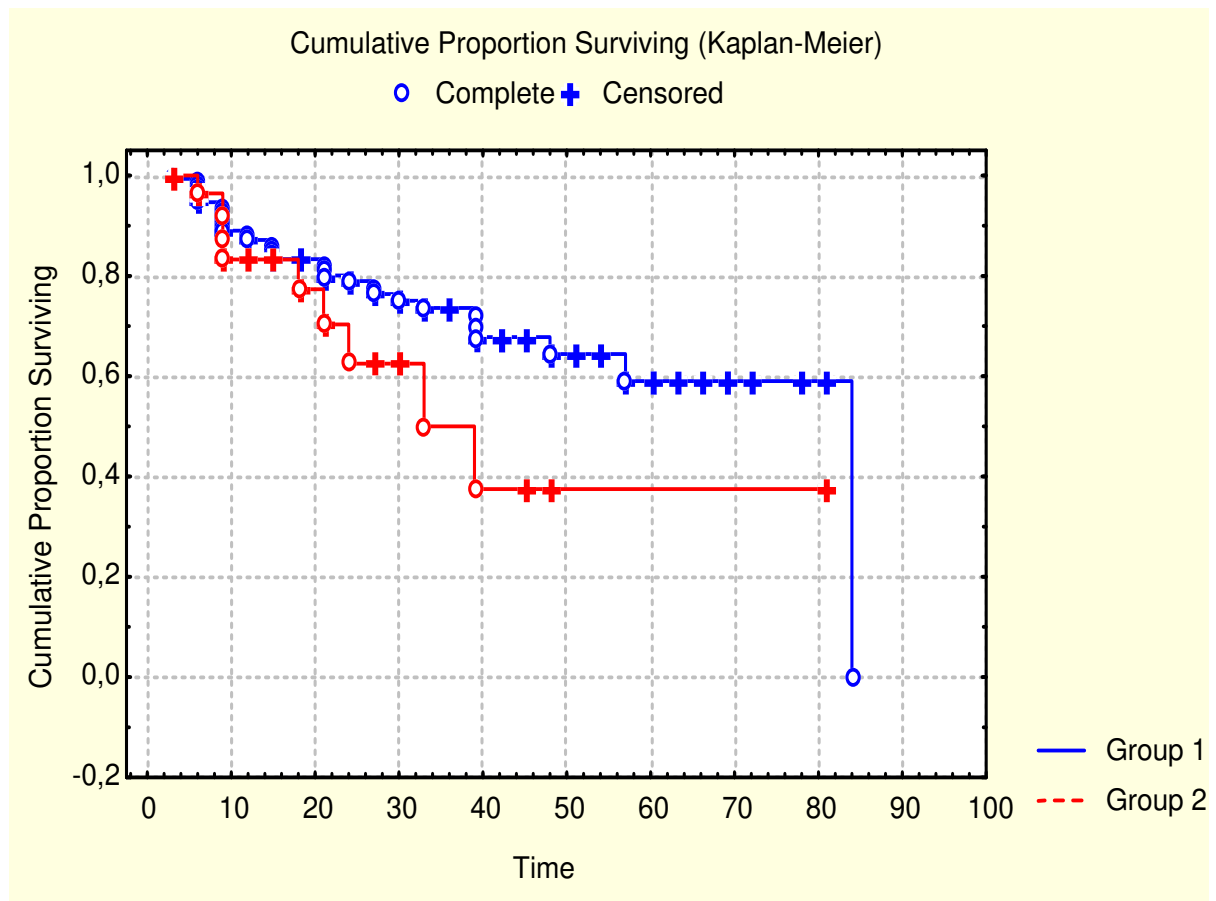


Figura 29- Tempo de progressão bioquímica entre pacientes com grau predominante < 4 vs pacientes (grupo 1) com grau predominante ≥ 4 (grupo 2) (log-rank, $p = 0,17590$).

8- DISCUSSÃO

A graduação histológica tem por finalidade tentar estabelecer o comportamento do tumor e conseqüentemente o prognóstico do paciente. Na biópsia de agulha a contagem final de Gleason pode influenciar o tratamento definitivo (seguimento clínico vs cirurgia vs radioterapia), o tipo do tratamento (cirurgia vs radioterapia) e a decisão de terapias específicas (braquiterapia vs radiação externa; se resseca feixe neurovascular na prostatectomia radical; se realiza linfadenectomia na cirurgia) (Epstein, 2004a). Portanto, é necessário que haja correspondência entre a graduação histológica na biópsia e na prostatectomia.

A graduação de Gleason nas biópsias de agulha comparada aos espécimes de prostatectomia radical correspondentes foi subestimada em 40% e superestimada em 25% dos 316 casos analisados por Bostwick (1994). Estes valores estão de acordo com dados obtidos por Noguchi et al (2001), que encontrou concordância entre o grau de Gleason da biópsia e da PR em apenas 36% de 222 casos, sendo subestimado na biópsia em 46% e superestimado em 18%. Contagens subestimadas e superestimadas variam de 33% a 45% e de 4% a 32%, respectivamente (Catalona et al., 1982; Lange e Narayan, 1983; Gardett et al, 1984; Mills e Fowler, 1986; Bostwick, 1994; Noguchi et al., 2001). Concordância da contagem final variou de 35% a 51% dos casos (Mills e Fowler, 1986; Bostwick, 1994; Noguchi et al., 2001)., estando de acordo com nossos resultados onde a concordância foi de 47,1%. Encontramos valores subestimados em 40,6% e superestimados em 12,3% dos 187 casos analisados. Acredita-se que os maiores erros ocorrem em material de biópsia no qual a amostragem tumoral é pequena e nos casos com neoplasias de baixo grau (Bostwick, 1994). O maior percentual de casos subestimados na biópsia provavelmente está relacionado à menor amostragem tecidual.

Também foram comparados neste estudo a graduação de Gleason de acordo com a categoria, o grau predominante e o grau secundário nas biópsias de agulha e prostatectomias radicais. Observou-se concordância de 81,3% quando comparado o grau predominate, com valores subestimados em 14,4% e superestimados em apenas 4,3%; obtendo-se menor percentual de erro que nas outras variáveis, provavelmente por se tratar do componente mais extenso do tumor, sendo assim o mais representado. Na comparação da categoria e grau secundário houve concordância de 54,6% e 46,5%, com valores

subestimados em 39,5% e 36,4% e superestimados em 5,9% e 17,1%, respectivamente; obtendo-se valores que se aproximam dos encontrados relativos à contagem final.

Após a contagem final 6, a contagem final 7 é a mais prevalente em biópsia de agulha. Neste estudo, 68,09% dos casos apresentaram contagem final 6, enquanto 24,47% apresentaram contagem final 7 nas BTRs. Ocorreu uma inversão destes valores nos espécimes de prostatectomias radicais com 57,29% dos casos com contagem final 7 e 27,64% com contagem final 6. Considerando o grau predominante, o padrão 3 foi o mais freqüente na BTR e PR, correspondendo a 92,55% e 82,41%, respectivamente. Considerando o grau secundário, o padrão 3 foi o mais freqüente na BTR correspondendo a 71,80% dos casos; enquanto na PR, predominou o padrão 4 com 49,75% dos casos. Portanto, diante dos presentes dados, a contagem final 7 é mais freqüente nas PR devido a um aumento na freqüência de grau secundário 4 na PR em relação a BTR. Isto provavelmente ocorre devido a maior amostragem dos espécimes cirúrgicos.

Outra possibilidade que poderia ser levantada seria a progressão do grau histológico do tumor. No entanto, em um trabalho que examinou a mudança de grau histológico em pacientes não tratados com carcinoma de grau baixo/intermediário e doença clinicamente confinada à próstata apenas 7% dos pacientes passaram para contagem final de Gleason 8, concluindo que não houve aumento consistente de elevação de grau histológico no seguimento com BTR numa média de 22 meses (Choo et al., 2004). No nosso estudo, o intervalo de tempo entre a BTR e a PR não foi analisado.

Muitos estudos tem avaliado a reprodutibilidade inter e intra-observador na graduação de Gleason. A concordância inter-observador variou de 36%-81% na literatura, aumentando para 69%-86% incluindo uma variação de ± 1 unidade em relação ao grau (padrão) de Gleason, com um valor de kappa de 0,13-0,78. Os maiores problemas relacionados à reprodutibilidade inter-observador são: subestimar a contagem final do carcinoma, proliferação cribriforme circunscrita, carcinomas de baixo grau histológico, achados limítrofes na interface entre dois padrões e tumores muito grande com mais de dois padrões. Ocorre também variação intra-observador, com reprodutibilidade de 42%-78%, aumentando para 72%-87% incluindo uma variação de ± 1 unidade em relação ao padrão de

Gleason. Programas de educação no sistema de Gleason melhoram a acurácia da graduação (Amin et al., 2004).

Há poucos trabalhos correlacionando graduação de Gleason com extensão tumoral devido à dificuldade em mensurar o carcinoma. A estimativa correta do volume tumoral nas biópsias de agulha teoricamente deveria auxiliar na conduta do paciente com câncer de próstata, porém não é possível estabelecê-lo antes da PR. E mesmo após a PR, o carcinoma é pouco ou mesmo não evidenciado macroscopicamente, sendo necessário um método de quantificação para o qual ainda não há padronização estabelecida. Estudos radiológicos de imagem, incluindo a ultra-sonografia, frequentemente subestimam o volume do tumor ou mesmo falham na detecção deste (Norberg et al., 1996).

No presente estudo, a extensão tumoral variou de 1 ponto a 225 pontos positivos com uma média de 37,48, utilizando-se um método semiquantitativo de contagem de pontos previamente descrito. A correlação entre contagem final de Gleason nas biópsias de agulha com a extensão tumoral nas prostatectomias radicais correspondentes mostrou-se altamente significativa com o teste de correlação de Spearman ($p < 0.001$). Na literatura, o volume tumoral encontrado na PR tem correlação com o Gleason encontrado na biópsia de agulha (Chan e Stamey, 1998; D'Amico et al., 1997); porém em alguns estudos, a contagem final de Gleason pré-operatório na BTR mostrou pobre correlação com o volume tumoral, possivelmente porque a maioria dos casos operados apresentavam contagem final de Gleason entre 5 e 7, sendo excluídos do tratamento cirúrgico aqueles com carcinomas de alto grau (Egevad et al., 1998).

Em estudo para avaliar fatores prognósticos pré-operatórios para extensão extra-prostática, invasão de vesículas seminais e comprometimento linfonodal na PR, a análise univariada mostrou que escore de Gleason, percentagem de fragmentos positivos na BTR e toque retal foram fatores preditivos para doença extra-prostática. Mas na análise multivariada, apenas o escore de Gleason foi considerado fator preditivo independente (Ozgur et al., 2004).

O sistema Gleason de graduação histológica se correlaciona com vários fatores clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos, dentre eles: PSA pré-operatório, tamanho tumoral, positividade em margens de ressecção, estágio patológico, progressão para metástases e sobrevida (Humphrey, 2004).

No presente trabalho, a correlação da graduação histológica de Gleason na PR foi altamente significativa com extensão tumoral ($p < 0,001$). As margens cirúrgicas foram positivas em 82/199 (41,2%) casos e negativas em 117/199 (58,8%); e, utilizando o teste de Mann-Whitney, a correlação da graduação histológica de alto grau de Gleason na PR com margens cirúrgicas comprometidas mostrou-se significativa ($p < 0,001$). Na avaliação do estadiamento patológico (pT2 e pT3), o carcinoma estava restrito à próstata (pT2) em 145/199 (72,86%) dos casos e com extensão extra-prostática e/ou comprometimento de vesículas seminais em 54/199 (27,14%); a correlação entre graduação de alto grau de Gleason com estágio patológico mais avançado foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Extensão extra-prostática e comprometimento de margens cirúrgicas não foram considerados fatores preditivos independentes para progressão após prostatectomia radical (Stamey et al., 1999). A graduação de Gleason em espécimes de prostatectomias radicais correlaciona-se com o estágio patológico final e a progressão pós-operatória (Epstein, 2001), sendo um dos mais fortes indicadores de prognóstico no câncer da próstata. A contagem final de Gleason tem sido relatada em numerosos artigos como fator preditivo de progressão após prostatectomia radical; sendo mais acurada quando avaliada em toda a glândula do que em fragmentos de biópsia de agulha.

A progressão bioquímica da moléstia (recorrência e/ou metástase) pós-prostatectomia radical estabelecida pelo Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Unicamp durante o período do estudo era de PSA sérico igual ou maior que 0,5 ng/mL. Neste período, não havia uma padronização internacional para os valores de PSA pós-prostatectomia indicativos de progressão bioquímica, dificultando a análise comparativa dos resultados entre os diversos estudos publicados na literatura.

Para Norberg et al. (1994), um aumento de valor de PSA acima do nível mínimo de detecção de referência do laboratório em duas ocasiões subseqüentes, era considerado um sinal de progressão. Para Flame et al (1992), qualquer nível sérico de PSA

pós-prostatectomia detectável era indicativo de doença local ou à distância. Em alguns trabalhos, a recorrência bioquímica era definida como aumento sérico de PSA acima de 0,2 ng/mL (Han et al., 2003; Johnson et al., 2004) ou dois valores sucessivos acima de 0,2ng/mL (Moul et al,1996; Zincke et al,1994). E haviam vários trabalhos na literatura definindo recorrência com valores acima de 0,4 ng/mL (Amling et al, 2001; Zimmerman e Culkin, 2003; Ramsden e Chodak, 2004), de 0,5 ng/mL(Moul et al.,1996) e até acima de 0,6 ng/mL (Andersson et al., 2001). Por isso a Associação Americana de Urologia (*American Urological Association*) foi encarregada de atualizar as Diretrizes para Carcinoma da Próstata Clinicamente Localizado (*Guidelines for Clinically Localized Prostate Cancer*) tendo, recentemente, recomendado para o PSA o valor de 0,2ng/mL, confirmado numa segunda mensuração, como indício de progressão bioquímica pós-prostatectomia. No entanto, este valor não representa o limite para se iniciar um tratamento (Cookson et al, 2007).

Considerando $PSA \geq 0,5$ ng/mL, 44/180 (24,44%) pacientes apresentaram progressão bioquímica (recorrência/metástases). Quando subdivididos em Gleason grau baixo/intermediário (contagem final < 7) vs grau alto (contagem final ≥ 7 , observou-se progressão em 13/64 (20,31%) dos casos com CF < 7 e 31/116 (26,72%) com CF ≥ 7 dos 180 casos analisados. Em nosso estudo, com 5 anos de acompanhamento, 62% dos pacientes com contagem final de Gleason < 7 estavam livres de progressão vs 52% dos pacientes com contagem final de Gleason ≥ 7 . Esta diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa (log rank, $p=0,26741$).

Vários estudos evidenciaram a importância da contagem final de Gleason como fator preditivo de progressão pós-prostatectomia radical para recorrência ou metástases (Paulson et al., 1980; Cantrell et al., 1981; Norberg et al., 1994; D'Amico et al., 1995; Epstein et al., 1996; Han et al, 2001). Segundo Forman (2004), os fatores preditivos de recorrência pós-prostatectomia são extensão extra-prostática, margens cirúrgicas positivas e alto grau histológico. Estima-se que 10% a 15% dos pacientes sem e 40% a 60% dos pacientes com esses fatores apresentarão recorrência no seguimento após a cirurgia. Os pacientes com recorrência da neoplasia tem prognóstico pior e alta probabilidade de morrer

pela neoplasia, ao contrário daqueles que nunca apresentaram recorrência; sendo o tempo médio de recorrência menor que 5 anos e em muitas séries, menor que 3 anos.

Alguns fatores podem ter contribuído para o valor de p não ter sido significativo no presente estudo; dentre eles, poucos casos com contagem final 8-10. Nos espécimes de PR, apenas 13 casos apresentaram contagem final 8-10. Portanto, a presente análise comparando $CF < 7$ e $CF \geq 7$, tem pouca representatividade da categoria com carcinomas menos diferenciados. A diferença entre os dois grupos também pode não ter sido evidenciada pela falta de uniformidade do tempo de acompanhamento, alguns deles com pouco tempo de acompanhamento.

Eastham e Scardino (1998), numa análise multivariada de carcinoma prostático localizado considerou contagem final de Gleason e estágio patológico os fatores mais importantes de progressão. Para Ohori et al (1995), a contagem final de Gleason, a invasão de vesícula seminal e a extensão extra-prostática foram os fatores preditivos de progressão mais importantes e a cada aumento de um grau na contagem final de Gleason, dobra o risco de progressão.

A contagem final de Gleason pode ser usado para estimar a progressão bioquímica em bases individuais. Em trabalho realizado por Khan et al. (2003), selecionando pacientes em 4 grupos e correlacionando a contagem final de Gleason a outros achados patológicos, observou 95% de sobrevida livre de doença em 10 anos nos pacientes com contagem final de Gleason igual ou menor que 6 e apenas 41% naqueles com 8 a 10.

Avaliando progressão pós-prostatectomia radical, em pacientes pT3bN0Mx, margens de ressecção positivas, invasão capsular e valor de PSA não foram estatisticamente significantes; apenas a contagem final de Gleason e o grau maior que 3 o foram (Johnson et al., 2004).

Em prostatectomia radical, a contagem final 7 é heterogênea em seu comportamento biológico, apresentando um prognóstico pior do que aqueles com contagem final 6. Acredita-se que haja diferença entre pacientes com Gleason 3+4 e 4+3 em

espécimes de PR; no entanto, este assunto é controverso na literatura e ainda não está determinado o real significado do padrão predominante na contagem final igual a 7.

Em nosso estudo, observou-se progressão em 20/85 (23,53%) dos casos com contagem final 3+4 e 6/18 (33,33%) com contagem final 4+3 dos 103 casos com contagem final igual a 7. Em 5 anos de acompanhamento, 60% dos pacientes com contagem final 3+4=7 estavam livres de progressão bioquímica vs 39% dos pacientes com contagem final 4+3=7, entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa (log rank, $p=0,32074$). Acreditamos que não houve significância estatística devido a uma amostragem de casos com contagem final 4+3=7 muito pequena; portanto, prejudicando a análise da progressão bioquímica. Segundo Sakr et al (2000), pacientes com contagem final igual a 7 e padrão predominante 4 apresentaram maior incidência de recorrência bioquímica do que aqueles com padrão predominante 3. Para Herman et al. (2001), o padrão predominante 4 apresenta correlação com achados clínicos e histológicos, dentre eles, invasão de vesículas seminais, extensão extra-prostática e comprometimento linfonodal; porém, não foi um fator preditivo independente de progressão da doença na análise multivariada ($p = 0,76$).

Em trabalho realizado por Chan et al. (2000), houve extensão extra-prostática em 38,2% e 52,7% nos casos com Gleason 3+4 e 4+3, respectivamente. Houve aumento do risco de progressão independente de estágio e comprometimento de margens ($p < 0.0001$) para o Gleason 4+3 num seguimento de 4,6 anos; sendo que o risco de progressão em 5 anos para Gleason 3+4 foi de 15% e 4+3, de 40%. A média do tempo de progressão também variou de 3,2 anos para Gleason 4+3 para 4,4 anos para Gleason 3+4. Observou-se também que metástases ocorreram em 3,9% dos casos com Gleason 3+4 numa média de tempo de 5,7 anos, enquanto que no Gleason 4+3, 10,5% apresentaram metástases com média de tempo um pouco menor, 5,6%.

A presença de padrão 4 ou 5 constitui achado histológico adverso, segundo a maioria dos trabalhos. A percentagem de padrão 4 ou 5 foi o fator preditivo mais forte de progressão após prostatectomia radical (Vis et al, 2001). Quanto menos diferenciado o tumor, maiores as chances de recorrência. Na nossa análise, considerando grau predominante 4 ou 5 e grau predominante menor que 4, observou-se progressão bioquímica em 35/151 (23,18%) dos casos com grau predominante <4 e 9/29 (31,03%) com grau

predominante ≥ 4 dos 180 casos com acompanhamento. Com 5 anos de acompanhamento, 60% dos pacientes com grau (padrão) predominante < 4 estavam livres de progressão bioquímica vs 39% dos pacientes com grau (padrão) predominante ≥ 4 , entretanto, a análise estatística não foi significativa (log rank, $p=0,17590$).

Segundo Ohori et al (2004), a percentagem de grau 4 ou 5 é um fator preditivo independente de progressão; contudo, numa análise multivariada, não se mostrou superior à graduação de Gleason convencional. Concluiu que, padrões de Gleason 4 e/ou 5 tem um pior prognóstico, mas não é necessário mensurar a sua percentagem na rotina.

De uma forma geral, na correlação entre graduação de Gleason e progressão bioquímica não houve significância estatística. No entanto, esta análise pode ter sido prejudicada pelo número pequeno de casos de pior prognóstico bem como pelo nível de corte para progressão bioquímica utilizado neste estudo ($PSA \geq 0,5$ ng/mL).

9- CONCLUSÃO

1. A contagem final no sistema de graduação Gleason é subestimada nas biópsias de agulha, principalmente por causa da menor amostragem do grau secundário.
2. Contagens finais maiores na graduação histológica de Gleason nas biópsias de agulha estão correlacionadas com maior extensão tumoral nas prostatectomias radicais correspondentes.
3. Contagens finais maiores na graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical se correlacionam com margens cirúrgicas comprometidas, extensão tumoral maior e estágio patológico mais avançado.
4. Na nossa casuística não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de progressão bioquímica (PSA) da moléstia (recorrência e/ou metástases) pós-prostatectomia entre pacientes com contagem final de Gleason <7 vs ≥ 7 , contagem final $3+4=7$ vs $4+3=7$ e grau (padrão) predominante <4 vs ≥ 4 .

10- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amin MB, Grignon GJ, Humphrey PA, et al. Reproducibility of the Gleason System. In: Gleason Grading of Prostate Cancer. A contemporary approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 83-92.

Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol 2001;165: 1146-51.

Andersson J, Ekman P, Egevad I, et al. Relatively high risk of treatment failure after prostatectomy: tumour grade, histopathological stage and the preoperative serum PSA level are key prognosticators. Scand J Urol Nephrol 2001; 35:453-8.

Bianco FJ, Wood DP, Cher ML. Ten-year survival after prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ confined prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2003; 1: 242-7.

Billis, A. Carcinoma da Próstata. In: Billis, A. Patologia Cirúrgica da Próstata, Campinas: Impressão Digital do Brasil Gráfica e Editora Ltda, 2003a; p. 83-140.

Billis A, Magna LA, Ferreira U. Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: application of a new practical method for tumor extent evaluation. International Braz J Urol 2003b; 29: 113-20.

Billis A, Magna LA, Freitas LL, et al. Predictors of progression following radical prostatectomy. Application of a new practical method for tumor extent evaluation. Mod Pathol 2004; 17: 141-2.

Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matching prostatectomies. Am J Surg Pathol 1994; 18: 796-803.

Bostwick DG, Montironi E. Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. Virchows Arch 1997, 430: 1-16.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Programa nacional de controle do câncer da próstata: documento de consenso. - Rio de Janeiro: INCA, 2002. 24p.

Cantrell BB, Deklerk DP, Eggleston JC, et al. Pathological factors that influence prognosis in stage a prostatic cancer; the influence of extent versus grade. J Urol 1981; 125: 516-20.

Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR. Grading errors in prostatic needle biopsies: relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. J Urol 1982; 127: 919-22.

Chan LW, Stamey TA. Calculating prostate cancer volume preoperatively: the D'Amico equation and some other observations. J Urol 1998; 159:1998-2003.

Chan TY, Partin AW, Walsh PC, et al. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology 2000; 56: 823-7.

Cheng I, Bergstralh EJ, Cheville JC, et al. Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer. Am J Surg Pathol 1998; 22:1491-1520.

Choo R, Do V, Sugar L, et al. Comparison of histologic grade between initial and follow-up biopsy in untreated, low to intermediate grade, localized prostate cancer. Can J Urol 2004; 11: 2118-24.

Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol 2007; 177:540-5.

D'Amico AV, Chang H, Holupka E, et al. Calculate prostate cancer volume: the optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage. Urology 1997; 49:385-91.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1995, 154:131-8.

Eastham JA, Scardino PT. Radical Prostatectomy (Chapter 85). In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJr, et al, eds. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders 1998; 2547-64.

Egevad L, Norberg M, Mattson S, et al. Estimation of prostate cancer volume by multiple core before radical prostatectomy. Urology 1998; 52:653-8.

Epstein JI. Grading of prostatic adenocarcinoma. In: Epstein JI. Prostate biopsy interpretation, Biopsy Interpretation series, Silverberg S.G. (Ed.), Raven Press, New York, p.129-49, 1989.

Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, et al. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow-up. J Urol 1993a; 149: 1478-81.

Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of the tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. J Urol 1993b; 149: 1040-45.

Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy: multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 1996; 20: 286-92.

Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Non-palpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol 1998; 160: 2407-11.

Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. Urol Clin N Am 2001; 28: 567-94.

Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, et al. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4^aed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004a; p.2083-132.

Epstein JI, Helpap B, Algaba F, et al. Acinar adenocarcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. (Eds.): Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2004b; p.162-92.

Epstein J, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1228-42.

Flam TA, Brawer MK, Cooper EH, Javadpour N. Diagnosis and markers in prostate cancer. Cancer 1992; 70: 357-8.

Forman JD. The metamorphosis of a postprostatectomy patient: from curable to palliative. *Urol Oncol* 2004; 22: 48-9, 2004.

Gardett JE, Oyasu R, Grayhack JT. The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1984; 131: 690-3.

Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG, et al. Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in total prostatectomy specimens. *J Urol* 2002; 168: 2006-10.

Gleason DF. Histologic Grading of Prostatic Carcinoma. In: Bostwick DG. *Pathology of the prostate. Contemporary Issues in Surgical Pathology*, New York: Churchill Livingstone Inc, 1990; p. 83-93.

Graefen M, Hammerer, PG, Haese, A, et al. Indications for and results of radical prostatectomy. *Urologe A*. 2003; 42: 1203-11.

Han M, Partin AW, Pound CR et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001, 28:555-65.

Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 517-23.

Herman CM, Kattan MW, Ohori M, et al. Primary Gleason Pattern as a Predictor of Disease Progression in Gleason Score 7 Prostate Cancer. A Multivariate Analysis of 823 Men Treated with Radical Prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:657-60.

Holmberg L, Bill-Axelsan A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 103-6.

Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathol* 2004; 17: 292-305.

International Union Against Cancer (UICC). *TNM, Classification of Malignant Tumours*, Sobin,L.H.; Wittekind,Ch. (Eds.), 6th ed., New York, Wiley-Lis. 2002; pp.184-7.

Johnson CW, McKiernan JM, Anastasiadis AG, et al. Prognostic indicators for long term outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer involving the seminal vesicles. *Urol Oncol* 2004; 22: 107-11.

Kattan MW, Scardino PT. Prediction of progression: nomograms of clinical utility. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1: 90-6.

Khan MA, Partin AW, Mangold LA, et al. Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer. *Urology* 2003; 62: 866-71.

Lange PH, Narayan P. Understaging and undergrading of prostate cancer. *Urology* 1983; 21: 113-8.

Linton KD, Hamdy FC. Early diagnosis and surgical management of prostate cancer. *Can Treat Rev* 2003; 29: 151-60.

Makarov DV, Anderson H, Partin AW, et al. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: Is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 2002; 167: 2440-2.

Mcneal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992; 23: 258-66.

Mcneal JE; Villers AA, Redwine EA, et al. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66:1225-33.

Mills SE, Fowler JE. Gleason histologic grading of prostate cancer. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer* 1986; 57: 346-9.

Moul JW, Douglas TH, McCarthy WF, et al. Black race is an adverse prognostic factor for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy in an equal access health care setting. *J Urol* 1996; 155:1667-73.

Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 104-109; discussion 104-10.

Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE et al. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. J Urol 2003; 170: 459-63.

Norberg M, Holmberg L, Wheeler T, et al. Five year follow-up after prostatectomy for localized prostate cancer – A study of the impact of different tumor variables on progression. Scan J Urol Nephrol 1994; 28: 391-9.

Norberg M, Homberg L, Busch C, et al. Multiple trans-rectal ultrasound-guided biopsies for the detection of prostate cancer and determination of tumor volume, grade, and seminal vesicle invasion. Eur Radiol 1996; 6: 56-61.

Ohori M, Kattan M, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. Mod Pathol 2004; 17: 349-59.

Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1995; 154: 1818-24.

Ozgun A, Onol FF, Turkeri LN. Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy. Int Urol Nephrol 2004; 36: 369-73.

Palisaan RJ, Graefen M, Karakiewicz PI, et al. Assessment of clinical pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer. Eur Urol 2002; 41: 155-61.

Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging normograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001; 58: 843-8.

Paulson DF, Piserchia PV, Gardner W. Predictors of lymphatic spread in prostatic carcinoma: uro-oncology research group study. J Urol 1980; 123: 697-9.

Ramsden AR, Chodak G. An analysis of risk factors for biochemical progression in patients with seminal vesicle invasion: validation of Kattan's nomogram in a pathological subgroup. BJU Int 2004; 93: 961-4.

Rosenberg J, Small EJ. Prostate cancer update. Curr Opin Oncol 2003; 15: 217-21.

Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, et al. Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology* 2000; 56: 730-4.

Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004; 93: 680-8.

Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, et al. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1077-81.

SBU - SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Projeto de Urologia baseada em evidência. Uro-oncologia baseada em evidência. Próstata. Vol. I 2001; p.33.

Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999; 281: 1395-1400.

Sweat SD, Bergstralh EJ, Slezak J, et al. Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age. *J Urol* 2002; 168: 525-9.

Vis AN, Hoedemaeker RF, Van der Kwast TH, et al. Defining the window of opportunity in screening for prostate cancer: validation of predictive tumor classification model. *Prostate* 2001; 46:154-62.

Whitmore, W.F. Localized prostatic cancer: management and detection issues. *Lancet* 1994; 343: 1263-7.

Young RH, Srigley JR, Amin MB, et al. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis. *Atlas of Tumors Pathology*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology 2000; Third Series, Fascicle 28.

Zimmerman RA, Culkin DJ. Clinical strategies in the management of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2:160-6.

Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-7.

