



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

BRUNNO CEZAR FRAMIL SANCHES

**“IMPACTO DO TAMANHO DO FRAGMENTO DA BIÓPSIA
NO DIAGNÓSTICO, GRADUAÇÃO DE GLEASON E
PROGNÓSTICO DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA”**

CAMPINAS

2018

BRUNNO CEZAR FRAMIL SANCHES

**“IMPACTO DO TAMANHO DO FRAGMENTO DA BIÓPSIA NO
DIAGNÓSTICO, GRADUAÇÃO DE GLEASON E
PROGNÓSTICO DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA”**

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

ORIENTADOR: LEONARDO OLIVEIRA REIS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO BRUNNO CEZAR FRAMIL SANCHES E ORIENTADO PELO
PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

F843i Framil Sanches, Brunno Cezar, 1984-
Impacto do tamanho do fragmento da biópsia no diagnóstico, graduação de Gleason e prognóstico do adenocarcinoma de próstata / Brunno Cezar Framil Sanches. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Leonardo Oliveira Reis.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Tumores de próstata. 2. Detecção precoce de câncer. 3. Biópsia guiada por imagem. I. Reis, Leonardo Oliveira, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Length of core in prostate biopsy impacting in diagnosis, Gleason grading and prognosis of prostate adenocarcinoma

Palavras-chave em inglês:

Prostate tumor

Early detection of cancer

Image-guided biopsy

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Leonardo Oliveira Reis [Orientador]

Adriano Fregonesi

Antônio Gugliotta

Sidney Glina

Fernandes Denardi

Data de defesa: 07-02-2018

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

BRUNNO CEZAR FRAMIL SANCHES

ORIENTADOR: PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS

MEMBROS:

1. PROF. DR. LEONARDO OLIVEIRA REIS

2. PROF. DR. SIDNEY GLINA

3. PROF. DR. ADRIANO FREGONESI

4. PROF. DR. ANTONIO GUGLIOTTA

5. PROF. DR. FERNANDES DENARDI

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 07/02/2018

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra a minha família por todo o apoio, carinho e compreensão.

AGRADECIMENTOS

As conquistas que alcançamos são construídas com a somatória de esforços de todos os que estão ao nosso lado.

Agradeço primeiramente a Deus pela benção de mais uma vitória em minha vida.

Agradeço minha esposa Rosa pela compreensão, carinho e apoio em todos os momentos. Sempre me motivando a continuar apesar de qualquer adversidade.

Agradeço também a minha filha Clara pelo amor incondicional e pela capacidade de resolver qualquer problema com apenas um sorriso.

Agradeço meus pais Alexis e Sidnéa pelo exemplo de vida e dedicação.

Agradeço ao meu irmão Alexis por sempre estar ao meu lado e ser um suporte em todas as situações

Agradeço por fim ao professor, orientador e amigo Dr. Leonardo Oliveira Reis pela oportunidade e o privilégio de trabalhar ao seu lado. Por todos os ensinamentos, não apenas acadêmicos, que me auxiliaram a atingir este êxito em minha carreira.

Resumo

Objetivo:

Avaliar se o comprimento do fragmento afeta a precisão da biópsia de próstata e sua concordância com os espécimes de prostatectomia radical (RP) referente à graduação de Gleason. Avaliar a hipótese de estratificar os fragmentos quanto ao comprimento em categorias <10, 10-12 ou > 12 mm como potencial controle de qualidade da biópsia, comparar achados médicos experientes na biópsia com aqueles em treinamento e explorar o impacto sobre a evolução da doença.

Métodos:

O estudo foi dividido em duas coortes independentes. A primeira transversal, analisando 744 pacientes submetidos a biópsia de próstata transretal guiada por ultrassom e comparou resultados entre médicos experientes contra médicos em treinamento para a realização de tal procedimento. Avaliação da acurácia da biópsia baseada na concordância dos achados do escore de Gleason entre a biópsia e o espécime resultado da prostatovesiculectomia radical (178 casos). Na segunda coorte, de desenho longitudinal com 202 pacientes, se comparou quantitativamente e qualitativamente o tamanho dos fragmentos colhidos na biópsia em relação a parâmetros histopatológicos avaliando a extensão do tumor pós RP, a localização, a caracterização do index *tumor*, a significância clínica, as margens cirúrgicas, o controle do câncer e o subestadiamento do escore de Gleason.

Resultados:

Coorte 1: A média de comprimento das biópsias que apresentaram piora do escore de Gleason em RP foi de 11,61cm ($\pm$ 2,5, mediana de 11,40; 42,7%, n = 76) vs. concordantes 13,52 cm ($\pm$ 3,2mm, mediana de 13,70; 57,3% N = 102;), $p < 0,001$. A positividade da biópsia entre os profissionais experientes (35,5%) e os profissionais em treinamento (30,1%) não foi significativamente diferente ($p = 0,20$). Na análise multivariada, a densidade de PSA (OR 1,14, IC95% 1,02-1,28) e a idade (OR 1,04, IC 95% 1,01-1,07) foram significativamente associadas à positividade da biópsia, $p = 0,021$ e $p = 0,011$, respectivamente.

Coorte 2: Média de idade de 63 anos, PSA 10,11 ng / dl, densidade de PSA 28% e acompanhamento de 5 anos. A subestimativa do grupo Gleason foi observada em 63 (31,2%) pacientes. A recorrência foi identificada em 64 (31,7%) pacientes e predita por PSA > 10 no momento do diagnóstico ($p = 0,008$), invasão de vesículas seminais ($p = 0,0019$), percentual de tumor no fragmento ($p=0,033$) e localização do tumor predominantemente na base da próstata ($p=0,017$). A divisão categórica do comprimento do fragmento da biópsia (≤ 10 mm, 10-12 mm e > 12 mm) não impactou significativamente a concordância de graus de Gleason ($p > 0,05$). Os fragmentos e as próstatas menores ($p = 0,008$ e $p = 0,015$, respectivamente) apresentaram maior percentual de tumor.

Conclusão:

No atual estudo, o comprimento do fragmento da biópsia de próstata afetou a concordância da graduação de Gleason nos espécimes RP. A classificação dos fragmentos como sugerido na literatura em 10, 10-12 e > 12 mm falhou como um controle de qualidade de biópsia. Nossos dados sugerem que provavelmente fragmentos acima de 13mm possam ser mais adequados para melhorar a acurácia do método. Como não ocorreu diferenças significativas entre os resultados de médicos experientes e em treinamento a curva de aprendizado provavelmente se mostra curta apesar de não ser possível em nossa casuística caracterizá-la.

Abstract

Purpose:

To evaluate if the prostate biopsy core length affects the precision of the diagnosis and its agreement with the radical prostatectomy (RP) specimens mainly Gleason grade. To evaluate the hypothesis of stratifying the core length in categories <10, 10-12 or > 12mm as a potential biopsy quality control and to explore the impact on the *index tumor* characterization and disease evolution.

Methods:

The study was divided into two phases. The first, transversal, performed by analyzing 744 patients undergoing ultrasound guided transrectal prostate biopsy and comparing results between experienced and in training physicians performing such procedure. Evaluation of the biopsy accuracy based on the Gleason agreement between the biopsy and the RP specimen (178 cases). In the second phase, in a longitudinal design, the size of the fragments collected in the biopsy was compared quantitatively and qualitatively in relation to histopathological parameters, including post RP tumor extent, location, *index tumor* characterization, tumor clinical significance, surgical margins, biopsy and RP Gleason agreement and cancer control.

Results:

Cohort 1: Biopsy-RP Gleason discordant had mean biopsy core length 11.61cm (± 2.5 , median of 11.40, 42.7%, $n = 76$) vs. 13.52cm (± 3.2 , median of 13.70, 57.3% $N = 102$;) in concordant, $p < 0.001$. The biopsy positivity between experienced (35.5%) and in training professionals (30.1%) was not significantly different ($p = 0.20$). In the multivariate analysis, the PSA density (OR 1.14, 95% CI 1.02-1.28) and age (OR 1.04, 95% CI 1.01-1.07) were significantly associated with biopsy positivity, $p = 0.021$ and $p = 0.011$, respectively.

Cohort 2: The mean PSA 10.11 ng/dl, PSA density 28% and mean follow-up 5-years. The Gleason group underestimation was observed in 63 (31.2%) patients. Recurrence was identified in 64 (31.7%) patients and predicted by PSA > 10 at diagnosis ($p = 0.008$), seminal vesicle invasion ($p = 0.0019$), biopsy tumor core percentage ($p = 0.033$) and tumor location predominantly at the prostate base ($p = 0.017$). Empirical core length categorical division (≤ 10 mm, 10-12mm and >12mm) did not have a significant impact on the Gleason grading

agreement ($p > 0.05$). The smaller cores ($p = 0.008$) and prostates ($p = 0.015$) had a higher tumor percentage.

Conclusion:

The core length affects the biopsy-RP Gleason agreement. However, classification in 10, 10-12 and ≥ 12 mm failed as biopsy quality control. Our data suggest that cores over 13mm may be more suitable for improving the accuracy of the method. As there were no significant differences between the results of experienced physicians and in trainees the learning curve is probably short although it is not possible in our series to further characterize it.

Ilustrações

Figura 1: Ilustração da biópsia de próstata transretal guiada por

Ultrassom

16

Figura 2: Ilustração esquemática das alterações histológicas

baseadas na classificação de Gleason para tumor de próstata

17

Tabelas

- **Tabela 1.** Classificação de Grupos de risco baseada no
escore de Gleason 17
- **Tabela 2.** Análise da taxa de detecção de câncer relacionada
com a densidade do PSA e da idade 29
- **Tabela 3.** Resultados demográficos das biópsias colhidas
pelo médico experiente 29
- **Tabela 4.** Resultados demográficos das biópsias colhidas
pelo médico em treinamento 30
- **Tabela 5.** Distribuição dos aspectos gerais analisados coorte 2 31
- **Tabela 6.** Regressão de Cox para fatores de risco de
recorrência da doença 32
- **Tabela 7.** Regressão logística dos fatores associados à
piora do escore de Gleason 34

Siglas e definições

PSA: Antígeno prostático específico

RP: Prostatovesiculectomia Radical

AUA: Associação Americana de Urologia

EUA: Associação Europeia de Urologia

ERSPC: Comitê de Patologia para a detecção do Câncer de Próstata

ASAP: Proliferação atípica de pequenos ácinos

ISUP: Sociedade internacional de Patologia Urológica

PV: Volume da próstata (Ultrassom)

Densidade do PSA: $\text{PSA/volume da Próstata}$ (ultrassom transretal)

Odds ratio: OR

Index Tumor: Região prostática com a presença da neoplasia mais relevante (dominante)

Sumário

1. Introdução	15
2. Justificativa e objetivos	20
3. Métodos	21
a) Coorte 1	22
b) Coorte 2	25
4. Resultados	
a) Coorte 1	28
b) Coorte 2	31
5. Discussão	36
a) Experiência do Médico para realização do procedimento é importante?	39
b) Qualidade das biópsias	40
c) A diferença do comprimento dos fragmentos impactando nos resultados	41
d) Classificação dos fragmentos: <10mm, 10-12mm, >12mm	43
e) Análise dos parâmetros da biópsia e pós cirúrgicos como preditores de prognóstico	44
f) Caracterização dos tumores Minimamente Invasivos	45
g) Index tumor	46
h) Limitações e perspectivas futuras	47
6. Conclusão	49
7. Referência bibliográficas	50

1. Introdução

O câncer de próstata é o tumor de órgão sólido mais comum no homem. Tem atingido significativamente a população mundial sendo uma importante causa de morte [1].

Campanhas vêm sendo realizadas na busca de detecção precoce do tumor de próstata principalmente para homens acima da quinta década com o intuito de minimizar o impacto desta doença tão relevante.

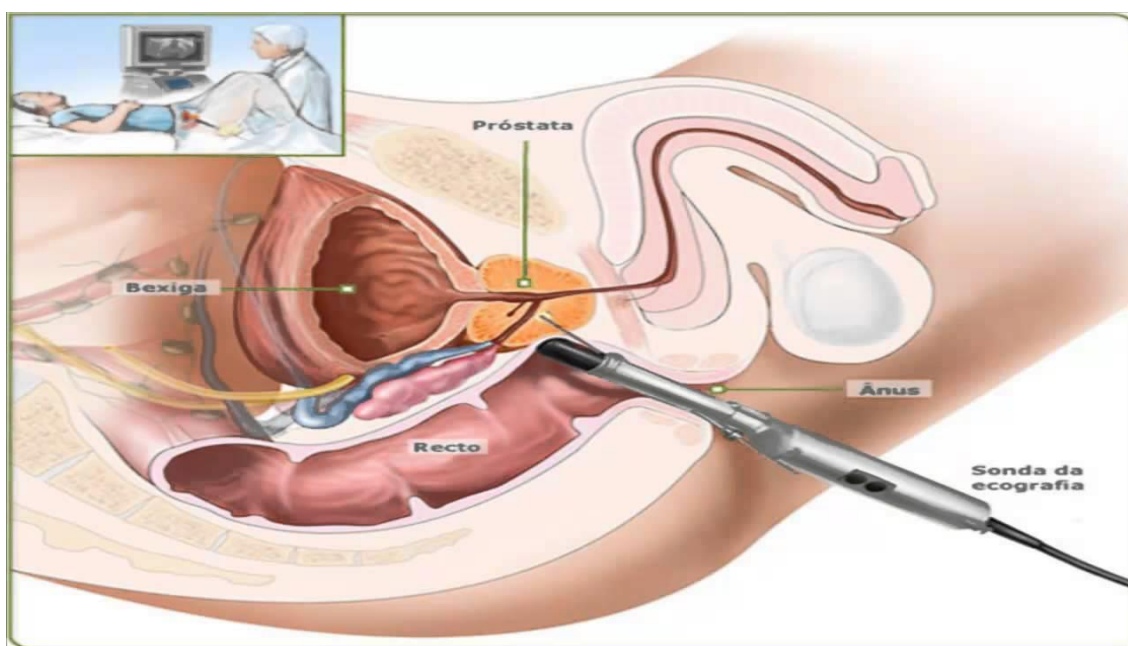
Dentre os métodos diagnósticos, o rastreamento através do exame digital da próstata e o uso do antígeno prostático específico (PSA) vem direcionar as suspeitas para a neoplasia [2].

A idade ideal para se iniciar a investigação dos tumores prostáticos ainda é controversa. No Brasil tem-se adotado a faixa etária de 50 a 80 anos para a população geral e de 45 anos quando houver casos de câncer de próstata na família (parentes de primeiro grau) [3].

A presença de toque retal alterado ou de variações no valor do PSA baseado na faixa etária do paciente (valor total, densidade e velocidade de crescimento do PSA), se torna necessário seguir a investigação através de método confirmatório como a biópsia de próstata [4-6].

A biópsia de próstata via transretal guiada por ultrassom consiste na principal arma diagnóstica. Este método permite a obtenção de fragmentos da glândula através de punção por agulha e posterior análise histológica da amostra (Figura 1). A biópsia da próstata é o teste crucial para definir características da doença e permitir um bom programa terapêutico [7].

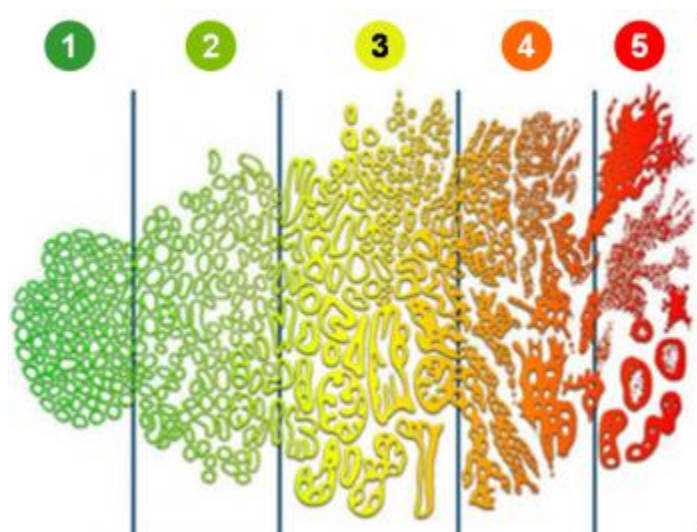
Figura 1: Ilustração da biópsia prostática transretal guiada por ultrassom [8]



Estas amostras são submetidas a classificação histológica, sendo o tipo mais frequente o adenocarcinoma. Após identificação do tumor, este então é graduado de acordo com os critérios propostos por Gleason [9].

Faz-se a diferenciação dos fragmentos em 5 subtipos morfológicos relacionados a diferenciação celular tumoral. A classificação final da amostra se baseia na soma das duas mais frequentes, ou a mais frequente e a mais agressiva, formas histológicas gerando um escore final com uma variação de 2 a 10 pontos. Quanto maior a pontuação, pior o grau e agressividade do tumor [10] (Figura 2).

Figura 2. Ilustração esquemática das alterações histológicas baseado na classificação de Gleason para tumor de próstata [11]



Recentemente a classificação foi adaptada em grupos de 1 a 5 baseados no escore de Gleason. Foram agrupados os tumores com evoluções semelhantes de acordo com a tabela 1.

Tabela 1. Classificação de Grupos de risco baseada no escore de Gleason [12]

Grupo 1	Escore de Gleason 6
Grupo 2	Escore de Gleason 3+4=7
Grupo 3	Escore de Gleason 4+3=7
Grupo 4	Escore de Gleason 4+4=8 ou 5+3 ou 3+5
Grupo 5	Escore de Gleason 9-10

A identificação e o estratificação do tumor de próstata utilizando os critérios destacado acima definem a melhor abordagem para o paciente em questão. A biópsia se transforma em umas das principais armas para este fim.

Devido a análise da biópsia ter papel fundamental na escolha do tratamento e no prognóstico do paciente, sua qualidade deve ser criteriosa para se atingir o melhor resultado.

Infelizmente a precisão deste procedimento é limitada, o que tem real impacto no diagnóstico [13,14] mesmo seguindo os protocolos atuais (sextante). Sua repetição se faz necessária com regularidade e um número considerável de cânceres, não necessariamente indolentes, são detectados com esta prática [15]. Nesse cenário, a definição de parâmetros para o controle de qualidade do fragmento da biópsia é fundamental, apesar de muitas vezes negligenciada.

Embora as preocupações sobre a abordagem ótima para a biópsia da próstata envolvam número de fragmentos, localização para coleta, rotulagem e processamento patológico [2], o controle de qualidade do fragmento colhido não tem sido considerado como fator importante na literatura [16].

Alguns ensaios mostraram discordância entre a graduação histológica da biópsia da próstata e o espécime de prostatectomia radical (RP), especialmente subestimando o escore de Gleason. Este evento pode ocorrer entre 30 a 40% dos pacientes, afetando diretamente o desfecho da doença [17].

A Associação Americana de Urologia (AUA) recentemente lançou um artigo fornecendo orientações para biópsias de próstata com base em uma revisão de literatura de mais de 500 artigos. Recomenda a coleta de 10 a 12 fragmentos e protocolos de amostragem estendida em casos selecionados, sem explorar aspectos relacionados à qualidade do material colhido [15].

O tamanho do fragmento foi citado como um controle de qualidade do processo de biópsia da próstata. Cerca de 10mm de comprimento foi considerado como uma boa prática para as amostra [18].

A Associação Europeia de Urologia (EAU) não menciona a qualidade do fragmento da biópsia no seu documento de atualização [3]. Já a atualização do estudo europeu do Comitê de Patologia para a detecção do Câncer de Próstata (ERSPC-2013) considera de forma arbitrária e empírica 10mm como o menor comprimento do fragmento aceitável no momento da biópsia [17,19].

2. Justificativa e objetivos

Devido ao alto índice de falhas no diagnóstico do câncer de próstata com o uso da biópsia transretal, uma baixa taxa de detecção do tumor entre 25 a 45% e sua relativa imprecisão, o trabalho atual visa identificar parâmetros relacionados à qualidade da amostragem que possam melhorar a acurácia do método [20].

Objetivos :

- Comparar os resultados da biópsia e os espécimes de prostatectomia radical, avaliando a concordância dos achados.
- Avaliar a reprodutibilidade do procedimento analisando os resultados atingidos por médicos em treinamento e aqueles com experiência em biópsia prostática .
- Explorar o papel do comprimento do fragmento da biópsia da próstata na predição de características tumorais e avaliar seu impacto no controle e evolução da doença.

3. Métodos

O estudo foi realizado após ter sido aprovado pelo comitê de ética com o número de protocolo 1.461.482 e sob consentimento esclarecido de todos os envolvidos. Foi dividido em dois grupos com coortes independentes.

A primeira coorte, de desenho transversal, foi realizada analisando pacientes submetidos a biópsia de próstata transretal guiada por ultrassom e que comparou resultados entre médicos experientes contra médicos em treinamento para a realização de tal procedimento.

Avaliamos se o tamanho do fragmento colhido causa impacto na acurácia da biópsia, baseado na concordância dos achados do escore de Gleason entre a biópsia e o espécime resultado da prostatovesiculectomia radical.

A segunda coorte, de desenho longitudinal, comparou quantitativamente e qualitativamente o tamanho dos fragmentos colhidos na biópsia em relação a parâmetros histopatológicos referentes a extensão do tumor pós RP, a localização, a caracterização do índice tumor, a significância clínica, as margens cirúrgicas, o controle do câncer e o subestadiamento do escore de Gleason.

a. **Coorte 1**

Foram analisados fragmentos de biópsia de próstata colhidas através de acesso transretal guiados por ultrassom de pacientes consecutivos sem história de investigação prévia. Foram coletados 12 fragmentos de cada paciente com suspeita para câncer de próstata entre os anos de 2010 a 2011. O critério de indicação para o procedimento foi a presença de exame retal digital anormal e/ou alterações no PSA baseado na faixa etária). Foram excluídos da análise aqueles com biópsias prévias e que apresentaram proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP).

Os procedimentos foram realizados por dois grupos de profissionais: médico experiente (>250 biópsias); residentes de urologia em formação (seus primeiros 30 casos).

As variáveis prospectivamente analisadas foram: comprimento do fragmento da biópsia, idade e volume da próstata (PV) (ultrassomtransretal), PSA livre e total, densidade do PSA e razão PSA livre / total em três diferentes contextos:

1. Concordância entre o escore de Gleason entre a biópsia e a RP (sim versus não)
2. Comparação entre os médicos que realizaram as biópsias da próstata (experientes versus em treinamento);
3. Positividade da biópsia da próstata (Sim versus não);

Os pacientes tratados com RP tiveram os espécimes cirúrgicos confrontados à biópsia para se definir a concordância do escore de Gleason. As amostras foram analisadas pelo mesmo patologista especializado em doenças do trato geniturinário, seguindo o sistema de classificação de Gleason modificado pela International Society of Urological Pathology (ISUP) [21].

A pontuação da graduação de Gleason na biópsia foi considerada subestimada sempre que houve incremento no correspondente espécime da RP analisando a graduação de Gleason (1-5) [22].

No procedimento de biópsia, todos os pacientes foram submetidos a enema retal de rotina e à anestesia do plexo nervoso com lidocaína 2% no feixe neurovascular bilateral (5 ml de cada lado) utilizando um transdutor de ultrassom transretal de 6,5 Hz (Logiq 100, Ge Medical Systems, Milwaukee, WI) e com subsequente punção sextante dupla com 12 amostras utilizando pistola automática de biópsia e agulha de corte lateral (18cm de comprimento e 19mm).

Cada fragmento foi colocado em frascos individuais contendo solução de formalina a 10% e adequadamente identificados (direita ou esquerda, medial ou lateral, ápice, médio ou base). Foram medidos com uso de fita métrica em milímetros antes de serem processados.

A medida do fragmento pré-processamento é considerada a melhor estratégia para produzir um bom padrão de qualidade [17,23] e assim foi realizada. O tamanho dos espécimes fragmentados foram considerados como a soma dos mesmos para dar o comprimento final da amostra [16,17]. Por fim, sofreram inclusão em parafina e corados com hematoxilina e eosina para análise pelo patologista.

A neoplasia intraepitelial prostática de alto grau foi classificada como negativa e as amostras desprovidas de tecido prostático foram excluídas da análise (1,1% dos casos).

Análise Estatística

Para comparar as variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher (para valores esperados <5) e o teste de Mann-Whitney para comparação de variáveis numéricas entre dois grupos.

Para comparar o tamanho dos fragmentos, utilizou-se o teste de Wilcoxon para amostras relacionadas e o teste t não pareado. Para estudar os fatores associados à biópsia positiva e a graduação de Gleason utilizou-se regressão logística univariada e regressão logística multivariada com variáveis por etapas. O nível de significância para os testes estatísticos foi de 95% e o $p < 0,05$ utilizando o Sistema de Análise Estatística (SaS) para Windows versão 9.2 (SaSIstitute Inc., Cary, NC, USA).

b. Coorte 2

Foram avaliados fragmentos de biópsia de próstata e os espécimes após prostatectomia radical correspondente dos pacientes entre 2010 e 2015. Todos os pacientes foram submetidos à primeira amostragem de próstata com 12 fragmentos. A indicação foi baseada na elevação do PSA ou no exame retal digital suspeito.

Em todos os pacientes foram submetidos a enema retal de rotina e utilizada anestesia do plexo nervoso com 5 ml de lidocaína 2% no feixe neurovascular bilateralmente. O paciente se encontrava na posição de decúbito lateral esquerda. A técnica sextante foi realizada com 12 amostras incluindo a zona periférica lateral da próstata utilizando probe de ultrassom transretal de 6,5 Hz (Logiq 100; GE Medical Systems, Milwaukee, WI) com pistola de biópsia automática e agulha com corte lateral (18cm comprimento por 19mm).

Cada amostra da biópsia foi colocada em frascos individuais contendo solução de formalina a 10%, devidamente identificada (direita ou esquerda, medial ou lateral, ápice, meio ou base) e processadas em parafina. Nas peças fragmentadas se considerou como tamanho final a soma dos fragmentos [16].

Durante o processamento do tecido, a medida dos fragmentos foi feita usando fita métrica e classificada em três categorias: <10mm, 10 - 12mm e > 12mm. Esta divisão foi realizada baseado na orientação do (ERSPC-2013) [17] que orienta 10mm o mínimo tamanho do fragmento como padrão de qualidade. Já 12mm se baseou em dados que sugerem 11,9mm como melhor ponto de corte [20]. A neoplasia intraepitelial prostática de alto grau foi classificada como negativa e fragmentos desprovidos de tecido prostático foram excluídos da análise (cerca de 2% nesta coorte).

A avaliação oncológica pré-operatória excluiu os casos com doença metastática. Todos os procedimentos cirúrgicos foram a céu aberto, realizados por médicos experientes e utilizando a técnica de Walsh.

A dosagem do PSA sérico pós-operatório foi realizado com o kit Immulite® validado utilizando o protocolo: a cada 3 meses no primeiro ano, a

cada 6 meses até 2 anos e anualmente após até completar no mínimo 5 anos de seguimento. Nenhum tratamento adjuvante foi oferecido aos pacientes e a recorrência bioquímica da doença foi definida como PSA > 0,2 ng/ml [6].

Todas as amostras das biópsias e espécimes da RP foram corados com Hematoxilina e Eosina e avaliados pelo mesmo médico patologista especialista em enfermidades do trato genitourinário classificando os achados de acordo com a International Society of Urological Pathology de 2005 (ISUP), sistema de classificação do grupamento de Gleason modificado [21, 22].

Foram processados 32 blocos de parafina com o espécime resultado da RP de cada paciente. Submetidos à seção transversal e divididos em quadrantes. A extensão tumoral foi avaliada utilizando um desenho em papel após secção transversal dos blocos e o número de pontos positivos foi descrito em cada quadrante examinado na microscopia. A extensão extra prostática foi evidente quando o tumor atingiu o tecido adiposo periprostático [24].

Os tumores classificados minimamente invasivos (insignificantes) foram caracterizados como: PSA <10, toque retal da próstata classificado como negativo (T1c), menos que 3 fragmentos afetados, <50% do fragmento acometido pelo tumor e grupamento de Gleason com escore menor ou igual a 2 [25, 26].

O *Index tumor*, ou tumor dominante, foi definido como o local com a maior concentração do tumor na glândula e classificado com base na sua localização (quadrantes anterior, posterior, basal, apical, esquerdo ou direito) [27].

As variáveis analisadas prospectivamente foram: comprimento do fragmento de biópsia, idade, volume da próstata (PV) de acordo com o ultrassom transretal, relação PSA livre e total, densidade PSA, concordância entre a biópsia e o espécime RP (grupamento de Gleason), *Index tumor*, identificação da significância clínica do tumor, extensão, localização e tempo de recorrência.

Análise Estatística

Teste chi-quadrado ou teste exato de Fisher (valores esperados <5) e Mann-Whitney foram utilizados para comparação de variáveis numéricas entre grupos. Para comparar o comprimento dos fragmentos utilizamos o teste de Wilcoxon e t teste. Para estudar os fatores associados à subestimação do escore de Gleason foram utilizados testes de regressão logística univariada e a multivariada com seleção de stepwise. O nível de significância para testes estatísticos foi $p < 0,05$ e utilizados os sistemas estatísticos de análise (SAS) para Windows versão 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC, EUA).

Resultados

a. Coorte 1

Foram estudados 744 pacientes submetidos a biópsia transretal de próstata guiada por ultrassom. Destes, 557 foram biopsiados por médicos experientes e 187 por médicos em treinamento. Foram estudados um total de 8928 fragmentos.

O comprimento médio dos fragmentos foi de 11,39 mm ($\pm 3,36$, mediana 11,10) e 11,37 mm ($\pm 3,64$, mediana 11,00) em biópsias positiva e negativa, respectivamente ($p = 0,30$). Taxa de detecção de tumor na biópsia foi de 35,5%.

Na análise univariada, o comprimento do fragmento da biópsia (OR 0,94, $p=0,016$), a idade (OR 1,05, $p < 0,001$), PSA total (OR 1,14, $p = 0,010$), razão PSA livre / total (OR 0,06, $p = 0,035$), volume da próstata (PV) (OR 0,98, $p=0,002$) e a densidade de PSA (OR 1,26, $p < 0,001$) foram associados à positividade da biópsia (adenocarcinoma).

Entre os pacientes submetidos à RP ($n=178$), o comprimento médio dos fragmentos que apresentaram subestadiamento do escore de Gleason (42,7%, $n = 76$) foi de 11,61 mm ($\pm 2,5$, mediana de 11,40) em comparação com 13,52 mm ($\pm 3,2$ e mediana de 13,70) naqueles com concordância perfeita da graduação de Gleason entre biópsia e a RP (57,3%, $n = 102$), $p < 0,001$.

Na análise univariada, o comprimento médio do fragmento foi associado com o aumento do escore de Gleason na RP [OddsRatio (OR) 0,27, $p=0,014$]. Na análise multivariada, o comprimento médio do fragmento foi o único preditor independente da subestimativa da pontuação de Gleason da biópsia. Para cada unidade de incremento do comprimento da amostra em milímetros, o risco de subestimativa da biópsia diminuiu 89,9% [Ou 0,10, intervalo de confiança 95% (ci) 0,01-0,99], $p = 0,049$. A discordância de Gleason não foi diferente entre os médicos experientes e os em treinamento ($p = 0,6$), 43,5% (60 de 138) e 40% (16 de 40), respectivamente.

Na análise multivariada, apenas a densidade do PSA e a idade foram independentemente associadas à positividade da biópsia. O risco de positividade da amostra aumenta em 14,4% para cada aumento de densidade de 0,1 do PSA (OR 1,14, 95% CI 1,02-1,28) e 3,9% para cada ano de aumento na idade (OR 1,04, 95% CI 1,01-1,07), $p = 0,021$ e $p = 0,011$, respectivamente (tabela 2).

Tabela 2. Análise da taxa de detecção de câncer relacionada com a densidade do PSA e da idade.

Variável	Categoria	P	O.R.	IC 95% O.R.
Densidade PSA	(0,1 unidade)	0,021	1,144	1,021 – 1,283
Idade	(Anos)	0,011	1,039	1,009 – 1,070

Médico experiente

Na tabela 3 apresentam-se os dados demográficos de 557 homens biopsiados pelo médico experiente. No geral, a porcentagem de biópsias positivas foi de 35,5% (198 pacientes) e o tamanho médio da amostras de 11,38 mm ($\pm 3,44$, mediana de 11,00). A graduação de Gleason da biópsia foi de 1, 2 e $>$ e igual a 3 em 59, 30,8 e 10,2%, respectivamente.

Tabela 3. Resultados demográficos das biópsias colhidas pelo médico experiente, $n = 557$ (média, $\pm$).

	Idade (anos)	Volume Próstata (cm ³)	PSA Total (ng/dl)	PSA Livre (ng/dl)	Livre/ Total	Densidade PSA
Biópsias Positivas	67,46 (9,31)	44,18 (20,35)	16,81 (28,89)	2,79 (5,32)	0,18 (0,11)	0,38 (0.63)
Biópsias Negativas	63,79 (8,10)	56,25 (34,92)	9,12 (33,00)	1,29 (2,70)	0,20 (0,09)	0,13 (0.24)
P Valor	<0,001	0,008	<0,001	0,022	<0,001	<0,001

Médicos em treinamento

Na tabela 4 apresentam-se dados demográficos de 187 homens biopsiados por profissionais em treinamento. As porcentagens de biópsias positivas foram de 30,1% (57 pacientes) e média do comprimento do fragmento de 11,04 mm ($\pm 3,65$, mediana 10,90). A graduação de Gleason da biópsia nos Graus 1, 2 e > 2 ocorreu em 59,6, 29,8 e 10,6%, respectivamente.

Tabela 4. Resultados demográficos das biópsias colhidas pelo médico em treinamento, n = 187 (média, $\pm$)

	Idade (anos)	Volume Próstata (cm3)	PSA Total (ng/dl)	PSA Livre (ng/dl)	Livre/ Total	Densidade PSA
Biópsias Positivas	65,53 (6,17)	49,43 (13,64)	11,83 (25,67)	1,69 (2,31)	0,18 (0,13)	0,28 (0,53)
Biópsias Negativas	63,60 (6,27)	51,90 (30,14)	9,84 (13,97)	1,55 (2,50)	0,20 (0,08)	0,18 (0,36)
P Valor	0,394	0,527	0,248	0,122	0,12	0,239

Comparando a porcentagem de positividade da biópsia entre os participantes experientes e os em treinamento, não houve diferença significativa ($p=0,2$); Com idade média dos pacientes comparável (65,1 vs. 64,1); volume da próstata (52,3 vs. 50,7); PSA médio entre os grupos (5,2 versus 5,1), respectivamente. O comprimento médio do fragmento positivos foi significativamente maior que os negativos (11,33 mm ($\pm 3,42$, mediana 11,00) x 10,83 mm ($\pm 3,68$, mediana 10,80) , ($p=0,043$).

No geral, para os médicos em treinamento e experientes não houve diferenças nos comprimentos dos fragmentos nem relevância quando se avaliou a localização das amostras prostáticas (direita ou esquerda, mediana ou lateral, ápice, médio ou de base).

Coorte 2

Foram estudados 2424 fragmentos de próstata através de biópsia transretal guiadas por ultrassom de 202 pacientes.

A idade média dos pacientes foi de 63 anos, PSA 10,11ng/dl, densidade de PSA 28% e acompanhamento mínimo de 5 anos. A Tabela 5 resume os aspectos demográficos do estudo.

Tabela 5. Distribuição dos aspectos gerais analisados fase 2

Variável	N	Média	Desvio Padrão
Idade (anos)	202	63,69	6,80
PSA (ng/dl)	202	10,11	8,46
Densidade do PSA	189	0,28	0,29
Média do Fragmento (mm)	202	11,8	0,30
Fragmento Positivo (mm)	196	12,7	0,43
Fragmento Negativo (mm)	191	11,4	0,34

A recorrência tumoral foi identificada em 64 (31,7%) pacientes. Fatores associados a predição deste acontecimento foram: PSA > 10 no momento do diagnóstico ($p=0,008$), invasão de vesículas seminais ($p=0,0019$), percentual do fragmento acometido pelo tumor ($p=0,033$) e quando o tumor predominantemente se localizava na base da próstata ($p=0,017$) (Tabela 6).

Tabela 6. Regressão de Cox para fatores de risco de recorrência da doença

Variável	P valor	Risco Relativo	IC95%(OR)		n
PSA >10 (ng/dl)	0,0087	1,930	1,181	3,154	192
HPB	0,4079	0,775	0,423	1,418	183
T1 vs T2	0,5971	1,143	0,697	1,873	186
Margem Cirúrgica	0,1551	1,431	0,873	2,344	192
Margem Vesical	0,2976	1,568	0,673	3,655	186
Margem Uretral	0,0928	1,974	0,893	4,364	187
PSA (ng/dl)	0,1252	1,017	0,995	1,040	192
Densidade do PSA	0,4553	1,362	0,605	3,068	181
Idade (anos)	0,3200	1,020	0,981	1,060	192
Maior % do tumor no fragmento	0,0338	1,010	1,001	1,019	132
Extensão Extraprostática	0,3525	1,303	0,746	2,274	191
> T2	0,3724	1,289	0,738	2,251	191
Extensão média do fragmento	0,9463	1,027	0,471	2,241	191
Vesícula Seminal positiva	0,0019	2,938	1,489	5,800	189
Index Tumor Principalmente basal	0,0171	0,460	0,243	0,871	173
Piora do Gleason	0,1087	1,282	0,946	1,737	185
Tumor Minimamente Invasivo	0,3271	1,674	0,597	4,694	118
Gleason da RP	0,3735	1,138	0,856	1,514	190
Gleason da Biópsia	0,0749	1,304	0,974	1,745	191
Número de fragmentos analisado	0,0619	0,925	0,853	1,004	134

O comprimento médio dos fragmentos positivos foi maior no Index *tumor* ($p = 0,043$) e nos tumores classificados como clinicamente insignificantes ($p=0,011$). Não ocorreu impacto referente localização do tumor (basal x apical $p=0,592$; esquerda vs. direita $p=0,320$).

As amostras ($p=0,008$) e as próstatas ($p=0,015$) menores apresentaram maior percentual de tumor em cada fragmento. A subestimativa do grupo de Gleason foi observada em 63 (31,2%) pacientes. Foi prevista por algumas características: estágio do tumor > T2 ($p = 0,045$), extensão extraprostática ($p = 0,020$) e margens cirúrgicas positivas na uretra ($p = 0,003$) e bexiga ($p = 0,020$) (Tabela 7).

Tabela 7. Regressão logística dos fatores associados à piora do escore de Gleason

Variável	Efeito	OddsRatio	IC95%(OR)		P valor	n
PSA >10 (ng/dl)	Sim x Não	1,206	0,652	2,231	0,5504	199
HPB	Sim x Não	0,793	0,380	1,654	0,5362	192
T1 vs T2		1,310	0,712	2,413	0,3856	194
Margens cirúrgicas	Sim x Não	2,394	1,301	4,403	0,0049	200
Margem vesical	Sim x Não	6,154	1,847	20,503	0,0030	194
Margem uretral	Sim x Não	3,594	1,219	10,601	0,0204	195
Peso prostático(g)		0,989	0,973	1,005	0,1754	188
PSA (ng/dl)		1,008	0,974	1,043	0,6398	200
Densidade do PSA		1,531	0,556	4,215	0,4099	186
Idade (anos)		1,008	0,964	1,054	0,7268	200
Maior % do tumor no fragmento		1,000	0,988	1,011	0,9318	138
Extensão Extraprostática	Sim x Não	2,048	1,056	3,973	0,0338	199
> T2	Sim x Não	1,962	1,015	3,793	0,0451	199
Extensão média do fragmento		1,452	0,534	3,947	0,5350	199
Vesícula Seminal	Sim x Não	2,352	0,839	6,590	0,1038	197
<i>Index Tumor</i>	Ant x Post	1,219	0,552	2,693	0,6249	182
	Base x Ápice	0,726	0,338	1,559	0,4112	182

Dividindo os pacientes em categorias, <10 (61 pacientes, 30%), 10-12 (45 pacientes, 22%) e >12mm (96 pacientes, 47%), não se detectou diferença entre os grupos comparando: estratificação dos grupos de Gleason ($p=0,81$); predição das margens cirúrgicas ($p=0,95$); classificação do paciente como doença minimamente invasiva ($p=0,22$); localização do index tumor (basal x apical) ($p=0,09$).

Comparando os grupos baseados nos tamanhos dos fragmentos <10, 10-12 e >12mm em relação ao tempo de recidiva tumoral ($p=0,64$) e piora do grupamento de Gleason entre a biópsia e o espécime da RP ($p=0,47$) não houve uma correlação significativa entre as categorias. O comprimento do fragmento não foi significativamente diferente referente aos grupos de Gleason 1 a 5 ($p = 0,312$).

5. Discussão

A biópsia da próstata desempenha papel central na estratificação do câncer de próstata e influencia significativamente a decisão sobre o tratamento mais adequado para cada paciente. Muitas características da biópsia definem o prognóstico da doença tais como: o grupamento dos graus de Gleason, extensão do tumor, localização da lesão e porcentagem da neoplasia nos fragmentos [25].

A qualidade dos fragmentos pode comprometer a real representatividade da biópsia na avaliação do câncer. Este fato pode modificar terapias, implicando em condutas inadequadas (sobre ou sub-tratamentos).

Apesar de vários avanços nos aspectos técnicos, número e localização das amostras de biópsia, até o momento o modelo ideal com melhor acurácia para a realização do procedimento ainda não foi encontrado. Na literatura uma taxa importante das biópsias (variando entre 32-73%) apresentam discordância da classificação de Gleason quando comparados aos espécimes da RP [28,29]. Em nossa série foram identificados 42,7% de subestadiamento.

Alguns métodos vêm tentando melhorar estes índices como a combinação da graduação citológica Gleason/Helpap na biópsia, o que melhorou a identificação real do câncer de baixo grau. Infelizmente exigem um trabalho adicional o que vem limitando sua utilização e a maioria dos casos se restringe apenas a pontuação de Gleason [30].

A avaliação na literatura do impacto do comprimento dos fragmentos sobre o diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata é escasso e controverso. Atualmente a análise da biópsia é limitada apenas a quantidade de tecido colhido, focando principalmente no número e localização das amostras.

Comprimento mínimo das amostras de 10mm como controle de qualidade da biópsia foi proposto arbitrariamente pelas diretrizes do Comitê de Patologia Europeu para o Rastreio do câncer de próstata (ERSPC) [14,17]. Nossos resultados atuais não suportaram tais recomendações.

O comprimento do fragmento da biópsia como variável contínua foi descrito como um fator potencial que afeta o diagnóstico e estadiamento dos tumores da próstata. Pode variar de acordo com diferentes fatores: via de acesso transretal versus via transperineal; profissional que executa a biópsia; comprimento e espessura da agulha; a forma de recuperação do tecido; os métodos de manipulação; e a análise patológica.

O estudo atual é pioneiro em destacar o comprimento médio das amostras como preditor independente adicional da subestimativa da pontuação de Gleason da biópsia, sugerindo que fragmentos mais longos resultam em melhor precisão na análise das amostras, otimizando nossa capacidade de diagnóstico e influenciando no tratamento.

A maioria dos instrumentos de biópsia no mercado são adequados para biópsias de 17 a 22 mm de comprimento com técnica de corte lateral, a mesma utilizada neste estudo. No entanto, deve-se atentar para o fato de que esta grande variação do comprimento de corte poderá afetar a precisão de diagnóstico e sua classificação. Mesmo quando se comparam agulhas de 18 e 19 mm, esta diferença de 1 mm pode ser suficiente para diferir os resultados [17,23,31].

A hipótese do aumento do tamanho do fragmento através da via transretal aprimoraria a precisão do método conseguindo assim atingir mais tecidos anteriores na glândula, alcançando tumores presentes nos limites da próstata. Fato este incompletamente avaliado quando se dispõe apenas de múltiplas amostras curtas. Também pode explicar por que mesmo aumentando o volume de tecido prostático colhido, aumentando o número (10-12) [32] ou o diâmetro dos fragmentos [33], não necessariamente melhora a precisão da biópsia para câncer significativo.

O médico que coletar as amostras deve manter-se ciente da qualidade das mesmas para repetir imediatamente, se necessário, caso não seja alcançada sua qualidade. Ao patologista também cabe informar o tamanho real dos fragmentos, comentando no relatório sempre quando a amostra for insuficiente. No entanto, o comprimento dos fragmentos não é considerado entre os dados mais relevantes na prática clínica [34]. Além disso, é

preocupante que cerca de 36% dos patologistas na Europa nunca relataram o comprimento total dos fragmentos da biópsia [35].

5a) Experiência do Médico para realização do procedimento é importante?

Poucos estudos analisaram se fatores como experiência e habilidade do operador podem ter um impacto na detecção de câncer e precisão de sua classificação. No presente estudo, a taxa de detecção de câncer foi maior para o médico experiente (35,5 vs. 30,1%), embora não tenha tido um impacto significativo quando comparado com os médicos em treinamento ($p=0,02$).

Dados anteriores mostram que embora existam diferenças na detecção do câncer de próstata entre os operadores (experiente ou em treinamento), o número de biópsias realizadas anteriormente não influencia nos resultados de forma significativa [36]. Além disso não foi possível definir uma curva de aprendizado para os médicos em treinamento para este procedimento com nossos dados.

Há estudos que identificaram o fato de que um operador (mesmo não sendo médico) adequadamente treinado, seria capaz de realizar a biópsia tão eficazmente quanto um urologista experiente, após uma curva de aprendizagem inicial [37].

O fenômeno acima mencionado pode ser explicado por uma curva de aprendizado muito pequena recentemente descrita. Com cerca de 12 procedimentos já é atingido um platô na curva com melhora da média do comprimento dos fragmentos de biópsia (+10%) de $12 \pm 2,7$ para $13,2 \pm 2,1$ mm [38].

5b) Qualidade das biópsias

Han et al. [21] mostraram que mesmo urologistas experientes no procedimento de biópsia prostática obtiveram erro médio de direcionamento das agulhas na próstata de 9,0 mm e uma taxa de detecção de tumores com a biópsia de 36%. Quando utilizamos assistência robótica podemos identificar menor variância no direcionamento com 1,0 mm e aumento das taxas de detecção dos tumores para 43% ($p < 0,0001$). Este fato nos alerta para a imprecisão do método e que a ajuda de dispositivos tecnológicos poderiam diminuir significativamente a repetição do procedimento e melhorar a acurácia do diagnóstico [39].

Além disso, o nível de variância da qualidade do padrão da biópsia é grande em todo o mundo (América do Norte, América do Sul, Europa Ocidental, Europa Central e Oriental, Austrália e África). No estudo REDUCE foi evidenciada diferença significativa no comprimento médio das amostras. Este variou de 9,4 a 15,1 milímetros. Infelizmente, a taxa de detecção de câncer e a precisão de classificação/estadiamento não foram abordadas, limitando assim uma análise mais completa dos resultados [40].

Estudos recentes com foco na taxa de detecção de câncer também mostraram a variação do comprimento do fragmento entre diferentes regiões do globo [20,41]. Com a grande variabilidade das amostras evidenciada e pouco controle sobre aspectos técnicos do procedimento é esperado que haja repercussões sobre os achados.

Outro ponto destacado como um critério de qualidade adicional se refere a porcentagem de fragmentos sem tecido prostático presentes na biópsia [38]. Este evento teve papel limitado em nossa amostra devido à pouca representatividade em nosso estudo (1,1% e 2% nas coortes 1 e 2 respectivamente).

5c) A diferença do comprimento dos fragmentos impactando nos resultados

O tamanho das amostras da biópsia de próstata é muito heterogêneo. Com o comprimento de corte de 18 a 19mm presente na maioria das agulhas, o tamanho das amostras pode sofrer grande variação. Iczkowski et al. observaram que o comprimento do fragmento por biópsia sextante variou mais de 3,6 vezes no mesmo paciente [42].

Obek et al. em um estudo na Turquia incluíram 245 pacientes que foram submetidos a biópsia prostática e colhidos de 12-18 fragmentos. Identificou-se que maiores fragmentos eram associados significativamente à biópsias positivas. Além disso, o comprimento > 11,9 mm foi associado ao aumento da taxa de detecção de tumores (OR 2.57) [20].

A concordância entre biópsia da próstata e espécime RP é fundamental para a adequada avaliação do paciente e escolha da terapia. Alguns ensaios demonstraram que a preparação e análise das amostras, especialmente referente ao tamanho do fragmento colhido, são informações relevantes para definir a qualidade da biópsia da próstata [16].

Fator relevante demonstrado em nossos dados foi a diferença de mais de 2mm na média dos fragmentos entre as amostras com e sem concordância no escore de Gleason entre a biópsia e o espécime da RP (não concordantes 11,40 ($\pm$ 2,5) vs concordantes: 13,52mm ($\pm$ 3,2); $p < 0,001$). Este fato sugere que fragmentos maiores trazem melhor acurácia para o método, destacando a relevância do comprimento das amostras como fator de qualidade para a biópsia.

Fiset et al. [41], estudando 197 pacientes canadenses submetidos a biópsia de próstata com 11 fragmentos também evidenciaram que os fragmentos que abrigavam o câncer (307 fragmentos, comprimento médio 14,1 mm) foram significantes maiores do que os benignos (1889 fragmentos, comprimento médio 13,2 mm) ($p < 0,001$). Além disso, destacou que os fragmentos com 13mm apresentam uma ótima sensibilidade (42,8%) e especificidade (76,5%) para detecção de carcinoma (OR 2,43). Quando

analisado neste estudo os 2.196 fragmentos, o melhor valor de corte evidenciado foi de 12,5mm. Com fragmentos maiores a taxa de detecção de tumores aumenta o que foi também observado em nossos dados [41,43].

Curiosamente em nossos dados, apenas os médicos em treinamento obtiveram amostras significativamente maiores para biópsias positivas (11.33 ± 3.42 contra 10.83 ± 3.68), $p = 0.043$. Os médicos em treinamento apresentaram a diferença de positividade nos fragmentos maiores provavelmente devido à grande variabilidade no tamanho dos fragmentos colhidos por eles, fato que ocorre até no mesmo paciente [20,41]. Como operador experiente apresentou baixa variabilidade no comprimento do fragmento, não foi observada diferença entre o tamanho dos positivos e negativos.

5d) Classificação dos fragmentos: <10mm, 10-12mm, >12mm

Ao se estratificar os fragmentos baseado em seus comprimentos (<10mm, 10-12mm, >12mm) tentamos definir uma estratégia para se atingir uma variação ótima para o tamanho do fragmento ideal.

Mesmo comparando o comprimento das amostras com 10mm com as >12mm, não ocorreu interferência nas taxas de concordância do escore de Gleason entre a biópsia e a RP. A taxa e o tempo de recorrências da doença também não se mostraram diferentes entre os grupos analisados.

Apesar disso, o impacto do tamanho dos fragmentos foi relevante em outros parâmetros quando analisados de forma contínua. Talvez, fragmentos maiores que os testados, com pelo menos 13mm, como já descrito anteriormente, poderiam ser um melhor ponto de corte para maximizar a detecção e a caracterização do câncer de próstata nas biópsias [41].

A escolha da classificação dos fragmentos em grupos (<10, 10-12 e >12m) foi baseada na literatura (17,20). Como foi utilizada uma amostragem real de casos biopsiados, não ocorreu qualquer orientação no momento de coleta dos fragmentos. Com este fato, o número de fragmentos acima de 13mm foi muito pequeno. Apesar de anteriormente ter sido apontado como um bom preditor de qualidade, não foi possível a utilização do mesmo por não ser representativo.

5e) Análise dos parâmetros da biópsia e pós cirúrgicos como preditores de prognóstico

Santok et al. [44] e nosso grupo [28] identificaram que maior PSA e menor tamanho da próstata promovem o maior risco de piora das características tumorais comparando a biópsia com a RP.

Athanazio et al. evidenciaram que idade ≥ 60 anos, densidade de PSA $\geq 0,2$, $\geq 5\%$ do fragmento acometido pelo tumor e ≥ 2 fragmentos positivos são características significativamente relacionadas à subestimativa do escore de Gleason da biópsia [45]. No entanto, o comprimento e a qualidade do núcleo da biópsia foram negligenciados neste estudo.

Em nossos dados, a concordância entre as amostras de biópsia e espécimes foi de 68,3% e subestimativa da classificação do grupamento de Gleason foi associado à extensão tumoral presente no fragmento e as margens da RP positivas. Provavelmente seja mais difícil definir acuradamente os parâmetros da doença apenas com a amostragem da biópsia em tumores de grande extensão e de maior agressividade.

5f) Caracterização dos tumores Minimamente Invasivos

A definição e classificações dos tumores é muito relevante para a escolha das modalidades terapêuticas. Com a disseminação dos métodos de prevenção, cada vez mais o diagnóstico de tumores indolentes aparecem na prática clínica [25,26].

Nossos dados evidenciam uma influência importante no comprimento dos fragmentos para separar pacientes com tumores classificados como clinicamente insignificantes de tumor de próstata significativos ($p < 0,034$). Pacientes classificados como tumores minimamente invasivos têm fragmentos mais longos do que os tumores significativos.

Um dos parâmetros para definir a classificação e estadiamento das neoplasia se baseia na porcentagem do fragmento acometido pela doença [25]. Se tivermos 3mm de acometimento tumoral em um fragmento de 10mm isso corresponderá a 30%. No entanto, se o fragmento for de 6mm passará a ser 50% de acometimento, com potencial para mudar sua classificação e consequentemente a escolha da abordagem terapêutica. Este fato mostra novamente a importância de fragmentos maiores para uma avaliação mais real da glândula.

Em nossos dados, fragmentos menores apresentaram uma porcentagem de acometimento tumoral maior comparado com os fragmentos maiores ($p=0,008$). Um fator que impacta de forma relevante no comprimento das amostras é a fragmentação dos mesmos após a coleta. Isto sugere uma possível maior resistência a fragmentação das áreas comprometidas pelo tumor comparado às áreas de tecido normal.

5g) *Index tumor*

O câncer de próstata é multifocal e alguns tumores são mais relevantes do que outros na mesma glândula. A caracterização do *Index tumor*, a região prostática com a presença da neoplasia mais relevante (dominante) foi descrita como possível fator impactante no prognóstico e influenciando o tratamento.

Billis et al. analisando 500 pacientes submetidos a RP identificaram o *Index tumor* presente em região posterior e basal como fator de risco para recorrência tumoral [46].

Em nossos dados, os *Index tumor* em região basal foram preditivos de recorrência em relação aos apicais ($p=0,017$). No entanto, não foi possível evidenciar o impacto do *Index tumor* em subestimar o escore de Gleason (basal versus apical $p = 0,41$ e posterior vs. anterior $p = 0,62$).

5h) Limitações e perspectivas futuras

O número relativamente pequeno de pacientes submetidos a RP após a biópsia realizada por médicos em treinamento (n=16) limitou a análise adicional da subestimativa da pontuação de Gleason da biópsia em comparação com o médico experiente.

A utilização de métodos de imagem como ressonância nuclear magnética multiparamétrica da próstata para guiar as biópsias poderia aumentar a taxa de detecção e maximizar o estadiamento do tumor [47]. Além disso, aumentando a coorte e o tempo de acompanhamento poderíamos ampliar nossos dados especialmente referentes a sobrevida total e específica da doença.

Atualmente o único medidor de qualidade da biópsia da próstata é o número de fragmentos. No entanto, a acurácia do método ainda é baixa, o que nos aponta que outras características possam ser relevantes, e o comprimento do fragmento parece contribuir nesta questão. Ensaios futuros devem preocupar-se com o comprimento das amostras como indicador de qualidade, já que o seu tamanho mínimo vem sendo negligenciado e sendo muito variável na literatura.

Além disso, é necessário compreender melhor os fatores que podem influenciar o comprimento das amostras (condições corporais, peso, espessamento retal, anestesia e tolerância do paciente, tamanho da glândula, distribuição do câncer dentro de uma lesão, deformidade da próstata, inacessibilidade relativa da glândula anterior etc.).

Atualmente os critérios para a indicação da biópsia são limitados ao toque retal e PSA. Devido ao fato do PSA não ser específico para o tumor de próstata, podendo sofrer influência de outros eventos, muitas vezes a biópsia é realizada por uma indicação não relacionada ao tumor. Este fato pode impactar na taxa de detecção da biópsia por estarmos escolhendo de forma não precisa os candidatos ao procedimento. A identificação de novos marcadores para o adenocarcinoma de próstata se fez necessário para se sanar tal viés de indicação da biópsia.

No futuro, as biópsia guiadas por imagens mais precisas realizadas por dispositivos robóticas, que incorporam adequações baseadas nas variâncias da próstata, podem padronizar a biópsia e melhorar a detecção do câncer, atenuando a baixa acurácia atual do método.

6. Conclusões

O comprimento do fragmento da biópsia de próstata afeta a caracterização do tumor e se mostrou um parâmetro importante para a concordância da graduação de Gleason nos espécimes RP e a biópsia.

Como não ocorreu diferenças significativas entre os resultados de médicos experientes e em treinamento, a curva de aprendizado provavelmente se mostra curta apesar de não ser possível em nossa casuística definir um número exato.

A classificação em 10, 10-12 e > 12 mm falhou como um controle de qualidade para a biópsia. Nossos dados concluíram que fragmentos acima de 13mm possam ser mais adequados para melhorar a acurácia do método.

7. Referências Bibliográficas

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 07/08/2015. [Links]
2. Busato Jr WFS. Almeida GL Prostate cancer screening in Brazil: should it be done or not? Int. braz j urol. vol.42 no.6 Rio de Janeiro Nov./Dec. 2016
3. Ferreira U, Sasse AD, Matheus WE. Diretrizes Baseadas em Evidências em Tumores Urológicos. 8ª edição. São Paulo:Ed. Planmark, 2017.
4. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. Updated April 2010; p. 11-24.
5. Silva E, Silva JPJ, Lencastre JM. Algoritmos de decisão em urologia. Carcinoma da próstata, PSA e toque rectal. Acta Urológica. 2006;23:107-8.
6. Lopes PM, Sepúlveda L, Ramos R, Sousa P The role of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: new contributions. RadiolBras vol.48 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2015
7. Reis LO, Zani EL, Alonso JC, Simões FA, Rejowski RF, Ferreira U. Does the criterion for prostate biopsy indication impact its accuracy? A prospective population-based outpatient clinical setting study. ActasUrolEsp vol.35 no.1 ene. 2011
8. <https://www.youtube.com/watch?v=ehBMcBbEIBA> Acessado 03/11/2017
9. Reis LO, Sanches BC, Zani EL, Castilho LN, Monti CR. PSA-nadir at 1 year as a sound contemporary prognostic factor for low-dose-rate iodine-125 seeds brachytherapy. World J Urol. 2014 Jun;32(3):753-9
10. Djaladat H, Amini E, Xu W, Cai J, Daneshmand S, Lieskovsky G. Oncological Outcomes After Radical Prostatectomy for High-Risk

Prostate Cancer Based on New Gleason Grouping System: A Validation Study From University of Southern California With 3,755 Cases. Prostate. 2017 Feb 1.

11. <http://www.ebah.com.br/content/ABAAABrWwAA/gradacao-histologica>
12. Al Nemer AM, Elsharkawy T, Elshawarby M, Al-Tamimi D, Kussaibi H, Ahmed A. The updated grading system of prostate carcinoma: an inter-observer agreement study among general pathologists in an academic practice. APMIS. 2017 Sep 15,
13. Pourmand G, Gooran S, Hossieni SR, Guitynavard F, Safavi M, Sharifi A, Mokhtari E. Correlation of Preoperative and Radical Prostatectomy Gleason Score: Examining the Predictors of Upgrade and Downgrade Results. Acta Med Iran. 2017; 55(4):249-253.
14. Bertaccini A, Fandella A, Prayer-Galetti T, Scattoni V, Galosi AB, Ficarra V, Trombetta C, Gion M, Martorana G; Italian Group for Developing Clinical Practice Guidelines on Performing Prostate Biopsy. Systematic development of clinical practice guidelines for prostate biopsies: a 3 year Italian project. Anticancer Res 2007; 27(1B):659–66.
15. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P et al (2013) Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling, and specimen processing. J Urol 189(6):2039–2046
16. Reis LO, Renato JA, Silva DC, Matheus WE, Denardi F, Ferreira U. The impact of core biopsy fragmentation in prostate cancer. Int Urol Nephrol. 2010;42(4):965-9.
17. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, Raspollini MR, Van Leenders GJ, Pihl CG, Kujala P; Pathology Committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013

- update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *VirchowsArch*. 2013; 463(3):367-77.
18. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen C, Thrasher JB, Thompson I. 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(2):540-5.
 19. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A et al (2013) Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *EurUrol* 63(2):214–230
 20. Öbek C, Dog ă nca T, Erdal S et al (2012) Core length in prostate biopsy: size matters. *J Urol* 187(6):2051–2055
 21. Dong F, Wang C, Farris AB, Wu S, Lee H, Olumi AF, McDougal WS, Young RH, Wu CL. Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system. *Am J SurgPathol*. 2012; 36(6):838-43.
 22. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111(5):753-60.
 23. Ficarra V, Martignoni G, Novella G et al (2006) Needle core length is a quality indicator of systematic transperineal prostate biopsy. *EurUrol* 50(2):266–271

24. Billis A, L.A. Magna, U. Ferreira. 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. *Int Braz J Urol.* 2003; 29(2):113-9

25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (acesso abril/2017)

26. Park B, Jeon SS, JuSH, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, Choi HY. Detection rate of clinically insignificant prostate cancer increases with repeat prostate biopsies. *Asian J Androl.* 2013; 15(2):236-40.

27. Huang CC, Deng FM, Kong MX, Ren Q, Melamed J, Zhou M. Re-evaluating the concept of "dominant/index tumor nodule" in multifocal prostate cancer. *VirchowsArch.* 2014 May;464(5):589-94. Epub 2014 Mar 12.

28. Reis LO, Zani EL, Freitas LL et al (2013) Higher prostate weight is inversely associated with Gleason score upgrading in radical prostatectomy specimens. *Adv Urol.* 2013:710421

29. Colleselli D, Pelzer AE, Steiner E et al (2010) Upgrading of Gleason score 6 prostate cancers on biopsy after prostatectomy in the low and intermediate PSA range. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 13(2):182–185

30. Helpap B, Köllermann J (2012) Combined histoarchitectural and cytological biopsy grading improves grading accuracy in low-grade prostate cancer. *Int J Urol* 19(2):126–133

31. Kanao K, Eastham JA, Scardino PT et al (2013) Can transrectal needle biopsy be optimised to detect nearly all prostate cancer with a volume of ≥ 0.5 mL? A three-dimensional analysis. *BJU Int.* 112(7):898–904
32. Cormio L, Scattoni V, Lorusso F et al (2014) Prostate cancer detection rates in different biopsy schemes. Which cores for which patients? *World J Urol* 32(2):341–346
33. Durmus T, Goldmann U, Baur AD et al (2013) MR-guided biopsy of the prostate: comparison of diagnostic specimen quality with 18 G and 16 G biopsy needles. *Eur J Radiol* 82(12):e749–e754
34. Descazeaud A, Rubin MA, Allory Y et al (2005) What information are urologists extracting from prostate needle biopsy reports and what do they need for clinical management of prostate cancer? *EurUrol* 48(6):911–915
35. Berney DM, Algaba F, Camparo P et al (2014) Variation in reporting of cancer extent and benign histology in prostate biopsies among European pathologists. *Virchows Arch* 464(5):583–587
36. Lawrentschuk N, Toi A, Lockwood GA et al (2009) Operator is an independent predictor of detecting prostate cancer at transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 182(6):2659–2663
37. Hori S, Fuge O, Trabucchi K et al (2013) Can a trained non physician provider perform transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies as effectively as an experienced urologist? *BJU Int.* 111(5):739–744
38. Benchikh El Fegoun A, El Atat R, Choudat L et al (2013) The learning curve of transrectal ultrasound guided prostate biopsies implications for training programs. *Urology* 81(1):12–15

39. Han M, Chang D, Kim C et al (2012) Geometric evaluation of systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 188(6):2404–2409
40. Bostwick DG, Qian J, Drewnowska K et al (2010) Prostate needle biopsy quality in reduction by dutasteride of prostate cancer events study: worldwide comparison of improvement with investigator training and centralized laboratory processing. *Urology*. 75(6):1406–1410
41. Fiset PO, Aprikian A, Brimo F (2013) Length of prostate biopsy cores: does it impact cancer detection? *Can J Urol*. 20(4):6848–6853
42. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ et al (2002) Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 59(5):698–703
43. Siadat F, Sykes J, Van der Kwast TH (2013) Length matters in prostate cancer. *Can J Urol*. 20(4):6854
44. Santok GDR, Raheem AA, Kim LHC, Chang K, Lum TGH, Chung BH, Choi YD, Rha KH. Prostate-specific antigen 10–20 ng/mL: A predictor of degree of upgrading to ≥ 8 among patients with biopsy Gleason score 6. *Investig Clin Urol*. 2017; 58(2):90–97.
45. Athanazio D, Gotto G, Shea-Budgell M, Yilmaz A, Trpkov K. Global Gleason grade groups in prostate cancer: concordance of biopsy and radical prostatectomy grades and predictors of upgrade and downgrade. *Histopathology*. 2017; 70(7):1098–1106.
46. Billis A, Freitas LL, Costa LB, Angelis CM, Carvalho KR, Magna LA, Ferreira U. Does index tumor predominant location influence prognostic factors in radical prostatectomies? *Int Braz J Urol*. 2017; 43(4):686–697.

47. Rud E, Baco E, Klotz D, Rennesund K, Svindland A, Berge V, Lundeby E, Wessel N, Hoff JR, Berg RE, Diep L, Eggesbø HB, Eri LM. Does Preoperative Magnetic Resonance Imaging Reduce the Rate of Positive Surgical Margins at Radical Prostatectomy in a Randomised Clinical Trial? *Eur Urol*. 2015; 68(3):487-96.