

Luís César Zaccaro da Silva

**Análise da concordância entre achados histopatológicos da
biópsia prostática realizada em centros não oncológicos e sua
revisão em um centro oncológico**

Dissertação apresentada ao Programa de pós
Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de
Câncer de Barretos para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde –Oncologia.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Cristovam Scapulatempo Neto

Barretos, 2013

Luís César Zaccaro da Silva

**Análise da concordância entre achados histopatológicos da
biópsia prostática realizada em centros não oncológicos e sua
revisão em um centro oncológico**

**Dissertação apresentada ao Programa de pós
Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de
Câncer de Barretos para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde – Oncologia.**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Cristovam Scapulatempo Neto

Barretos, 2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da Fundação Pio XII –
Hospital de Câncer de Barretos

L131p Silva, Luís César Zaccaro da.

Análise da concordância entre achados histopatológicos da biópsia prostática realizada em centros não oncológicos e sua revisão em um centro oncológico./ Luís César Zaccaro – Barretos, 2013.
51 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2013.
Orientador: Dr Cristovam Scapulatempo Neto

1. Próstata. 2. Revisão de Lâminas. 3. Diagnóstico. I. Autor. II. Scapulatempo Neto, Cristovam. III. Título.

CDD 616.994 63

Dedicatória

“ A Deus e aos meus pais pelo apoio, carinho e paciência, por estarem sempre me motivando e torcendo pelo meu sucesso”

Agradecimentos

Ao Dr. Cristovam especialmente por ter me aceitado como orientando sabendo das dificuldades que enfrentaria. Pela excelente orientação que sempre me deu. Pela oportunidade que me proporcionou de impulsionar o meu início na pesquisa científica. E por ser um exemplo ético e profissional.

Ao Dr. Eliney por sempre estimular esse trabalho, certas vezes me auxiliando mesmo lá dos Estados Unidos. Pelo carisma e carinho que sempre me tratou.

Ao Dr. José Humberto pelos auxílios tanto na correção estatística como científica do trabalho.

A Rossana e ao pessoal do NAPE, pelo auxílio e disposição para me receber em constantes visitas ao seu setor.

Ao Dr. Gilberto Saber e ao Dr. João Sérgio que além de grandes amigos, propiciaram suporte para que eu terminasse essa pós graduação.

A minhas irmãs, Gláucia e Giani, pela amizade, companheirismo e apoio incondicional. Aos meus sobrinhos, Helena e Pedro, pela alegria.

A minha noiva, Marília, por ter me ajudado em muitas fases do trabalho e ter me suportado em horas de instabilidade emocional e afetiva que passamos juntos nesse período

A Deus, por sempre estar presente, pelos auxílios em minhas escolhas e por ter me dado tudo que eu precisava para ser feliz.

Aos meus pais, Elizeu e Maria Helena, por serem exemplo de simplicidade e dedicação e por serem minha base de vida. O amor que me dedicam é com certeza o fator principal de todas as minhas conquistas. Estou certo de que aquilo que consegui até hoje é reflexo incontestável da batalha deles. Muito obrigado por acreditar na minha capacidade!

Resumo

Introdução: Há atualmente um consenso sobre a variabilidade interobservador entre as características do espécime da biópsia o qual pode afetar a acurácia prognóstica e terapêutica dos pacientes. Por outro lado, não há consenso em se indicar revisão de lâminas antes do tratamento definitivo no câncer de próstata. Além disso, não existe ainda um critério formal sobre quais pacientes se beneficiariam de uma revisão das lâminas de sua biópsia prostática. **Objetivo:** Avaliar a concordância dos achados histopatológicos das biópsias de próstata realizadas em centros não oncológicos com aqueles encontrados durante a revisão das mesmas em um centro oncológico e analisar os fatores histológicos, clínicos ou laboratoriais que possam estar relacionados a discordância. **Materiais e métodos:** Este é um estudo observacional com coleta retrospectiva dos dados de 150 pacientes do Hospital do Câncer de Barretos, entre os anos de 2009 e 2010, portadores de neoplasias prostáticas que realizaram biópsia de próstata na origem, cujas lâminas originais foram enviadas para revisão no Hospital de Câncer de Barretos por um único patologista. Foram utilizados para relação de concordância o coeficiente de relação intraclasse e o Kappa. Para análise das variáveis clínicas, laboratoriais e histopatológicas utilizamos do t-student, teste de Wilcoxon, modelo exato de Fisher, o teste não paramétrico de Mann-Whitney e chi-quadrado. **Resultados:** A análise estatística nos revelou uma concordância moderada entre a análise das lâminas na origem e sua revisão. Essa concordância foi menor na avaliação do volume tumoral sendo que o número de fragmentos comprometidos e a porcentagem de acometimento de cada fragmento foi maior na análise da revisão ($p < 0,001$). Com relação ao escore de Gleason foi notado uma discordância em 42% dos casos sendo maior em lâminas de menor escore. O escore secundário de Gleason foi o principal causador de discordância ocorrendo em 65,1% dos casos. A revisão levou a uma alteração no escore final de Gleason em 26% das lâminas o que ocasionou 66% de supergradação e 33% de subgradação. O PSA foi a única variável que esteve relacionada a discordância ($p = 0,03$). **Conclusão:** A taxa de discordância histopatológica entre a origem e a revisão foi de 42% sendo que em 26% a reavaliação levou a alteração no escore final de Gleason. A discordância foi maior em casos de menor escore sendo o valor secundário o principal responsável por seu achado. A revisão determinou aumento na detecção do volume tumoral em relação a avaliação de origem. O valor do PSA foi a única variável relacionada a discordância.

Palavras-chave : diagnóstico, revisão de lâminas, próstata, histopatológico, patologia, escore de Gleason

Abstract

Introduction: There is now a consensus on the interobserver variability between the characteristics of the biopsy specimen which may affect the prognostic and therapeutic accuracy of the patients. Moreover, there is no consensus when the slides should be reviewed before taking the decision of prostate cancer treatment. Moreover, there is still no strict criteria on which patients would benefit from a review of the slides of your prostate biopsy. **Objective:** To evaluate the agreement of histopathological findings of prostate biopsies performed in non oncological centers with those revised in an oncological center and analyze histological, clinical or laboratory findings that may be related to disagreement. **Materials and methods:** This is an observational study with retrospective data from 150 patients who were diagnosed with prostate cancer at origin and came to Barretos Cancer Hospital to be treated, between the years 2009 and 2010, that brought the original slides that were reviewed by a single pathologist. Agreement was verified by interclass correlation coefficient and kappa. To analyze the clinical, laboratory and histopathological findings was used the Student t test, Wilcoxon, exact model of Fischer, the nonparametric Mann-Whitney and chi-square. **Results:** Statistical analysis revealed an moderate agreement between the analysis of slides in origin and its revision. This correlation was weaker in the assessment of tumor volume. The number of fragments compromised and the percent involved of each fragment was higher in the revision ($p < 0.001$). Regarding the Gleason score there was a disagreement in 42% of cases being higher in slides with lower Gleason's score (SG). The secondary SG was the major cause of disagreement occurring in 65.1% of cases. Review led to a change in Gleason's final in 26% of the cases that resulted in 66% and 33% of overgrading and undergrading respectively. The PSA was the only variable that was related to disagreement ($p = 0.03$). **Conclusion:** There was a disagreement rate between origin and histopathological review in 42% of the cases and in 26% the re-evaluation led to change in the final SG. The disagreement was higher in cases of lowest score being the secondary value primarily responsible for their finding. The review resulted an increase in the tumor volume. The value of PSA was the only variable statistically associated to disagreement.

Keywords: diagnosis, slides review, prostate, histopathology, pathology, Gleason score

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
Epidemiologia.....	1
Rastreamento do câncer de próstata.....	3
O exame digital retal	4
PSA e seus mecanismos de refinamento.....	4
Diagnostico do câncer de próstata.....	6
O escore de Gleason.....	7
Avaliação do volume tumoral.....	10
Tratamento do câncer de próstata.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3. OBJETIVOS.....	15
Objetivo Geral.....	15
Objetivos Específicos.....	15
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
5. RESULTADOS.....	18
6. DISCUSSÃO.....	33
7. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
APÊNDICE	42

1. INTRODUÇÃO

Epidemiologia

O câncer de próstata é uma das neoplasias mais diagnosticadas em homens ao redor do mundo (figura 1a) sendo uma das principais causas de morte por câncer conforme a região geográfica (tabela 1, figura1b). Nos Estados Unidos na base de dados do SEER foram registrados 192.280 casos novos de câncer da próstata em 2009 (taxa de incidência de 158/100.000 habitantes) com uma mortalidade esperada de 27.360 pela doença. No Brasil o Instituto nacional do câncer (INCA) estimou 49.430 novos casos de câncer de próstata diagnosticados em 2008².

Area	Population size	Cases		Deaths	
		n	ASR	n	ASR
Africa	492 133 000	39 600	17.5	28 000	12.5
Eastern Africa	154 048 000	9 100	14.5	7300	11.7
Middle Africa	60 745 000	4 200	16.4	3400	13.4
Northern Africa	103 340 000	5 200	8.1	4000	6.2
Southern Africa	28 021 000	7 800	53.9	2600	19.3
Western Africa	145 979 000	13 300	22.2	10 700	18.3
Asia	2 097 629 000	133 200	7.2	59 700	3.1
Eastern Asia	808 216 000	82 700	8.2	26 800	2.5
South-central Asia	888 237 000	23 400	4.1	16 700	2.8
Southeast Asia	286 388 000	17 700	8.3	11 000	5.1
Western Asia	114 788 000	9400	13.8	5200	7.5
America	454 826 000	334 300	66.7	76 500	12.9
Caribbean	20 622 000	16 000	71.1	6500	26.3
Central America	73 669 000	20 500	34.8	8100	12.6
South America	190 301 000	84 100	50.2	29 300	16.2
North America	170 234 000	213 700	85.6	32 600	9.9
Europe	325 514 000	370 700	59.3	89 600	12.0
Central and eastern Europe	137 707 000	58 400	29.1	23 100	10.9
Northern Europe	47 987 000	64 900	73.1	17 400	15.4
Southern Europe	74 964 000	79 500	50.0	20 400	10.4
Western Europe	91 856 000	167 900	93.1	28 700	12.4
Oceania	17 456 000	21 400	94.5	4300	15.3
Australia/New Zealand	12 563 000	21 000	104.2	4000	15.4
Melanesia	4 278 000	300	15.8	200	12.4
Micronesia/Polynesia	615 000	160	39.9	50	13.0
World	3 402 841 000	899 100	27.9	258 100	7.4

ASR = Age standardized rate per 100 000.

Source: GLOBOCAN 2008 [1].

Numbers are rounded to the nearest 10 or 100 and may not sum up to total.

Tabela 1- Incidência de casos novos de câncer de próstata e mortes por câncer de próstata ao redor do mundo. Fonte: GLOBOCAN 2008

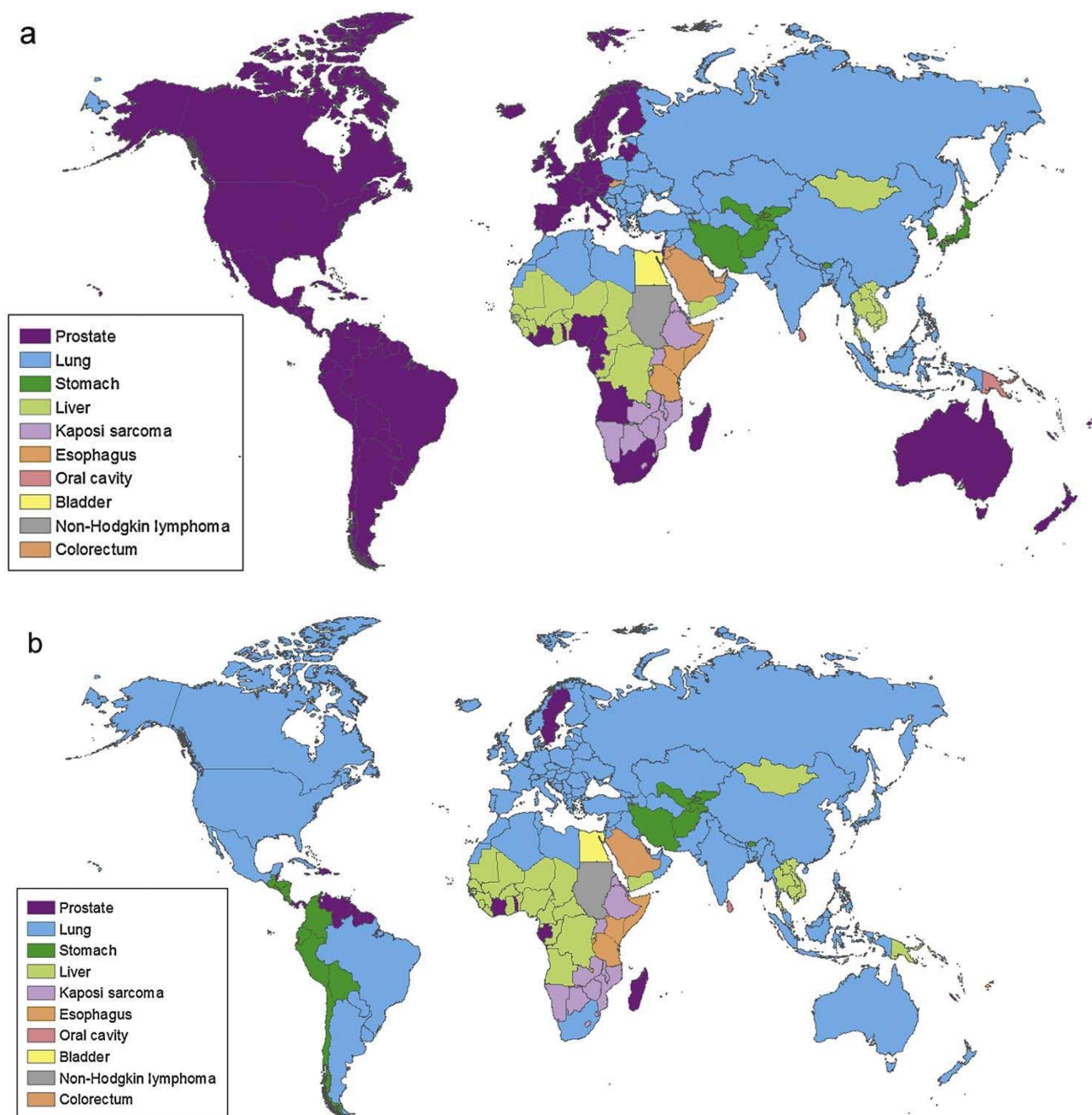


Figura 1.a- Distribuição mundial dos tipos de câncer mais comuns em homens

Figura 1.b- Distribuição mundial das mortes por câncer em homens

Fonte : GLOBOCAN 2008

Rastreamento do câncer de próstata

Sabe-se que, embora seja alvo de amplas críticas, o diagnóstico do câncer de próstata é obtido na maioria das vezes através do rastreamento com exame digital retal e dosagem do PSA sérico. A *American Cancer Society* recomenda que homens recebam as informações sobre rastreamento e tomem a decisão de fazê-lo sempre que apresentarem uma expectativa de vida de pelo menos 10 anos, iniciando a partir dos 50 anos³, exceto em homens da raça negra ou com parentes de primeiro grau diagnosticados com neoplasia de próstata, os quais deveriam começar aos 45 anos⁴. A *American Urological Association* e a *National Comprehensive Cancer Network* indicam o início do rastreamento a partir dos 40 anos de idade para homens motivados^{5,6}. *Faria et al*⁷ em estudo de rastreamento encontraram apenas 0,6% dos casos de neoplasias de próstata na faixa etária entre 45 e 49 anos.

Indivíduos da raça negra apresentam maior risco de desenvolverem câncer de próstata, tumores mais agressivos e mais precoces⁸. Embora a maioria dos casos de câncer de próstata sejam esporádicos, a presença de neoplasia familiar pode incorrer em doença mais agressiva e em um maior risco de mortalidade, e alguns consensos levam isto em consideração⁹.

Algumas entidades relacionadas a políticas públicas de saúde como o *U.S. Preventive Task Force* não recomendam o rastreamento após 75 anos¹⁰ ou quando a expectativa de vida do paciente é menor que 10 anos¹¹. Essa conduta evitaria casos de excessos de diagnósticos de tumores ditos indolentes segundo os critérios de *Epstein* e evitaria tratamentos desnecessários^{12, 13}.

O exame digital retal (EDR)

O EDR ainda é considerado uma barreira cultural no diagnóstico de câncer de próstata, no entanto tem papel fundamental no rastreamento e no estadiamento, apesar da sua subjetividade e variabilidade entre examinadores¹¹. *Faria et al* mostraram na população brasileira, com mais de 17.500 homens rastreados, valor preditivo positivo do EDR de 21% em homens com PSA menor que 4,0ng/dl⁷. Estes achados denotam que embora parem dúvidas sobre o real papel do EDR no rastreamento das neoplasias de próstata, este exame pode aumentar a detecção de tumores em homens com PSA baixo.

O PSA e seus mecanismos de refinamento

O antígeno prostático específico (PSA) é uma seroprotease, presente no líquido seminal, produzido tanto pela próstata normal, quanto pelo adenocarcinoma prostático. A arquitetura prostática mantém as moléculas de PSA confinadas e apenas uma pequena porção delas tem acesso ao sistema circulatório. A concentração do PSA no líquido seminal é mais de 100 vezes maior do que a sua concentração no plasma. Suas moléculas podem circular na forma livre (não complexadas) ou ligadas a proteases inibidoras (complexadas). As elevações séricas do PSA ocorrem devido a desestruturação da arquitetura prostática normal, permitindo que moléculas de PSA ganhem a corrente sanguínea. Essa desestruturação do parênquima prostático pode ocorrer não só no câncer mas também em outras afecções prostáticas tais como : infarto da próstata, hiperplasia benigna prostática ou prostatites. Outros causadores de elevação de PSA são

procedimento que possam exercer manipulação demasiada sobre a glândula tais como a massagem prostática, biópsias guiadas por transdutores ou bobinas endorretais e as ressecções transuretrais da próstata¹⁷.

A produção do PSA é menor nos tecidos prostáticos cancerosos, quando comparada à dos tecidos prostáticos normais de tal forma que não podemos creditar a elevação do PSA a produção do mesmo pelo câncer mas sim pela desorganização do parênquima produzido pelo seu crescimento desordenado^{14,15,16}.

Em 1986 o PSA foi aprovado como marcador de acompanhamento do câncer prostático e, em 1994 foi aceito como método de detecção. Com a prática do rastreamento a partir do exame digital aliado a dosagem sérica do PSA o número de diagnósticos de câncer prostático aumentaram principalmente de casos localizados, assim como as taxas de cura de cura¹⁸. Como marcador tumoral o PSA exerce excelente papel mas não é isento de críticas. Apresenta baixa sensibilidade e especificidade para identificar pacientes em risco de serem portadores de câncer de próstata. Além disso, seus níveis de normalidade são alvos de amplas discussões uma vez que seu valor é influenciado pela idade, índice de massa corpórea, volume prostático e etnia. A detecção de câncer de próstata está relacionada com os níveis plasmáticos de PSA¹⁹⁻²³.

Atualmente o valor único isolado de PSA não é unicamente considerado para se indicar uma biópsia prostática. Cada vez mais tem ganhado espaço os mecanismos de refinamento do PSA como a cinética de PSA, a relação do PSA livre sobre o PSA total, a densidade de PSA. A cinética do PSA é avaliada através de mensurações consecutivas de mesmo afim de se determinar quanto ele se eleva ao longo do tempo. Valores de PSA com uma cinética de elevação maior que 0,75ng/dl ao ano estão associados com alto risco

de neoplasia prostática em homens com PSA entre 4,0 e 10²⁴. Para pacientes com PSA menores que 4,0 ou mais jovens o ponto de corte considerado pode ser menor, em torno de 0,4 ng/dl ao ano²⁴. A relação PSA livre em relação ao total é realizada pela divisão de seus valores de modo que naqueles homens com relação livre sobre total menor 0,15 há uma maior chance de esse indivíduo ter câncer de próstata²⁵. A densidade do PSA é calculada pelo valor do PSA dividido pelo volume prostático aferido através de ultrassonografia transretal sendo que valores abaixo de 0,15 sugerem presença de neoplasia enquanto valores acima de 0,20 sugerem hiperplasia benigna da próstata^{26,27}.

Diagnóstico do câncer de próstata

A biópsia prostática determina mais que somente o diagnóstico da patologia em questão. É através dos seus achados que se define o prognóstico e o tipo de tratamento ao qual o paciente será submetido.

A biópsia prostática está indicada em casos em que haja alterações no valor do PSA total (acima de 4,0) ou de alterações nos seus mecanismos de refinamento (cinética, densidade, relação livre sobre total) e também nos casos de detecção de nódulos ao exame digital retal sendo que 18% dos diagnósticos podem ser detectados somente ao toque²⁸.

Atualmente a biópsia realizada guiada por ultrassonografia transretal (USGTR) é tido como padrão ouro mas a técnica transperineal tem resultados similares e podem ter utilidade em casos específicos como na amputação de reto²⁹. É importante que a amostra coletada represente toda a glândula e para tal faz-se necessário a coleta de ao menos 12 fragmentos direcionados sistematicamente as faces póstero-laterais dividindo em 3

regiões (base, médio e ápice) e das áreas suspeitas quando estas identificadas pelo toque ou USTR. Amostras com menor número de fragmentos ou direcionadas a locais não sistematizados nos pode dar falsas informações a cerca da patologia. Por exemplo, em estudo realizado por Levine et al ficou demonstrado que as biópsias sextantes, ou seja, de 6 fragmentos apresentam falso negativo em 30% dos casos³⁰.

O score de Gleason

O câncer de próstata tem como fator prognóstico mais importante a graduação histológica de Gleason. Esta classificação baseia-se em um score onde os dois padrões predominantes (padrão primário e secundário) são somados originando um valor definitivo (padrão final). Perfazem cinco padrões de 1 a 5 que resultam em uma soma que varia de 2 a 10, sendo o score 2 a classificação de menos agressividade e o score 10 como o mais agressivo. O grau de Gleason é representado em numeral arábico e o resultado da soma se posiciona a frente dos números representados entre parênteses³¹. O primeiro número representa o padrão mais visto na lâmina e o segundo o padrão secundário. O consenso da *International Society of Urologic Pathology* (ISUP) de 2005 valoriza o Gleason mais elevado achado na biópsia afim de se evitar uma subgradação e propôs algumas mudanças na sua classificação³² (figuras 2a,2b). Por exemplo, uma biópsia que tenha um padrão primário 3 com uma porção menor, porém significativa de padrão 4 deve ser considerado 7 (4 + 3). O grau de Gleason deve ser informado mesmo em tumores muito pequenos. Quando há apenas 1 fragmento de neoplasia na biópsia o grau de Gleason deverá ser dobrado. A avaliação do Gleason pode ser feita em cada fragmento individualmente ou após o exame de todo o material. Estudo proposto por

Shevchuket mostra que essa segunda análise se correlaciona melhor com os achados da prostatectomia radical³³. Caso haja um tumor bilateral com um componente bem diferenciado em um dos lobos da próstata, essa informação deve ser dada. Adenocarcinomas grau 2 a 4 são raros na e devem ser analisados com cautela³².

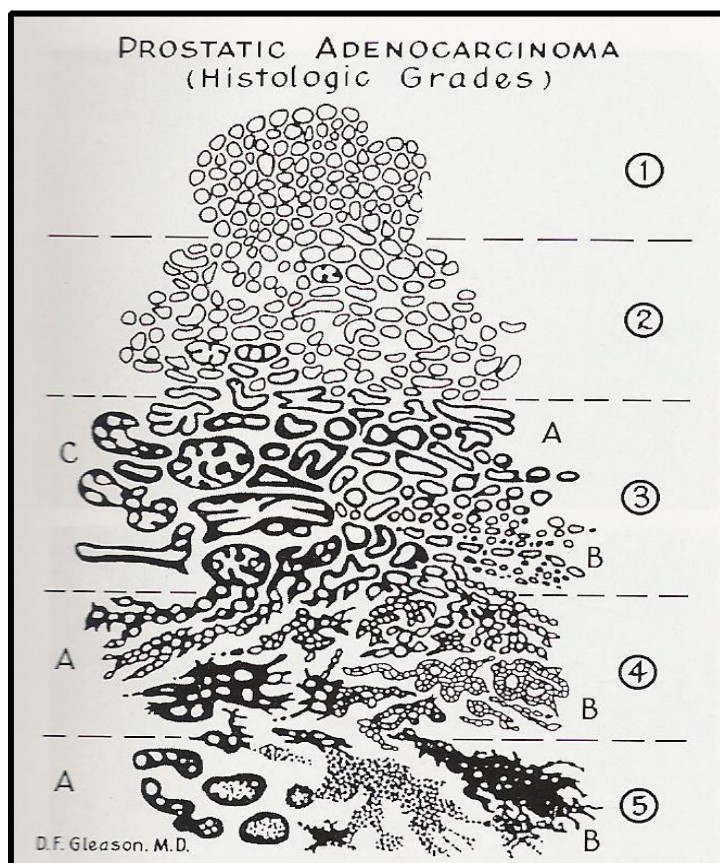


Figura 2a- Sistema de graduação original proposto por Gleason (1974)

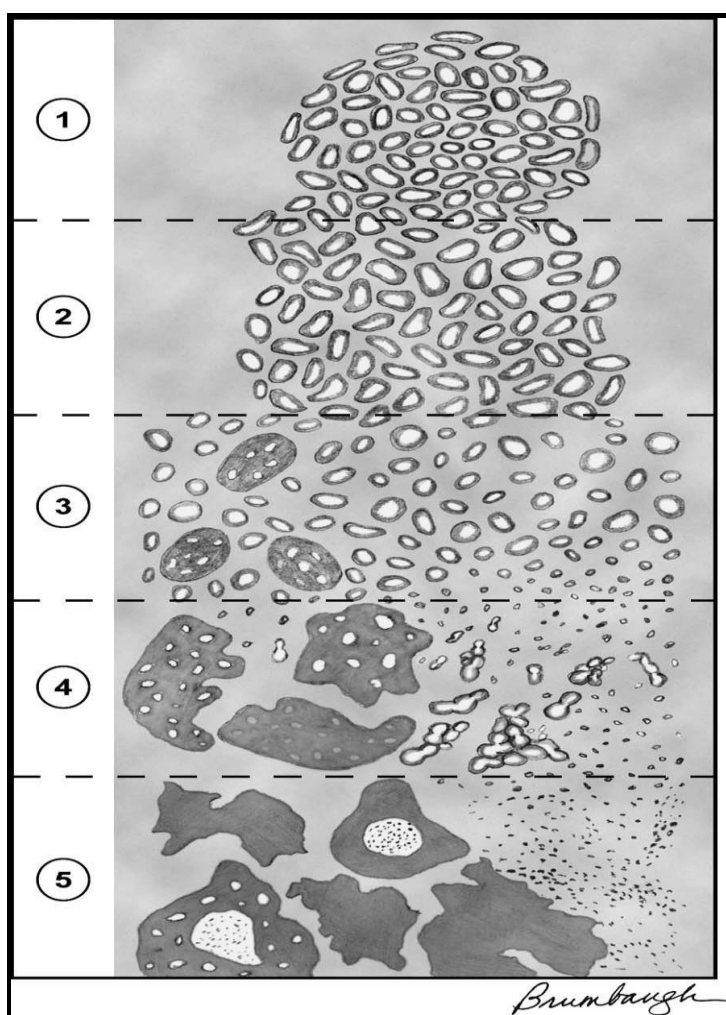


Figura 2b -Sistema de graduação de Gleason modificado por Epstein (2006)

O sistema de graduação de Gleason tem se mostrado como uma importante arma para prever a evolução dos pacientes com neoplasia de próstata. Por exemplo, a elevação no score de Gleason está associada com encontro de características adversas no espécime da prostatectomia radical assim como maiores taxas de recorrência bioquímica e mortes por câncer de próstata o que pode ocorrer também devido a biópsia revelar apenas uma pequena amostra da lesão ocasionando divergências na real avaliação do tumor em questão³⁴.

Avaliação do volume tumoral

Informação extremamente importante é a quantificação do volume tumoral. Esta deve ser dada em número e em porcentagem de fragmentos positivos em relação ao total de fragmentos de biópsia. Deve ser informada a extensão do acometimento do fragmento pelo tumor também a média aritmética da porcentagem total de tumor nos fragmentos analisados. Estas medidas se relacionam com o estadiamento e comportamento do tumor^{35,36} sendo que alguns patologistas informam o volume tumoral em milímetros³⁷. Outro dado relevante é a presença de invasão perineural que pode ser encontrada em 20% dos casos de câncer e se correlaciona com tumor localmente avançado e com recidiva bioquímica³⁸.

Cada vez mais tem se dado valor à terapia baseada na classificação de risco prognóstico do câncer³⁹ (tabela 2). Neste sentido os achados histopatológicos da biópsia através da caracterização do escore de Gleason, número de fragmentos comprometidos e porcentagem de acometimento de cada fragmento têm papel preponderante. É importante salientar os critérios definidos por *Epstein et al* que caracterizam tumores de baixo potencial de malignidade os quais teriam uma chance muito pequena de se desenvolverem em neoplasias significantes do ponto de vista clínico⁴⁰. São eles, ausência de escore 4 ou 5 no anatomopatológico da biópsia, menos de 3 fragmentos comprometidos em uma biópsia de 12 fragmentos e menos de 50% de acometimento de cada fragmento pela neoplasia⁴⁰.

Classificação de risco	Estadiamento clínico	Escore de Gleason	PSA	Sobrevida em 10 anos
Baixo risco	T1-T2a	≤6	≤10	80-85%
Risco intermediário	T2b	7	10-20	65%
Alto risco	≥T2c	≥8	≥20	35%

Tabela 2 - Classificação de risco estabelecida por *D'amico et al* e sobrevida livre de recidiva bioquímica em 10 anos após tratamento local³⁹

Tratamento do câncer de próstata

Pacientes classificados em grupos de risco diferentes podem necessitar de diferentes tratamentos. Desse modo pacientes com tumores de baixo a moderado risco podem beneficiar de tratamento definitivo único, enquanto os de alto risco deverão ser submetidos a tratamento multimodal. Existem ainda os casos classificados como baixo risco que preenchem os critérios de baixo potencial de malignidade que podem ser submetidos a uma terapia focal (braquiterapia, HIFU), seguir em vigilância ativa ou ser mantido em conduta expectante⁴¹.

Vários nomogramas têm sido propostos utilizando dados clínicos, PSA e características histopatológicas a fim de se predizer o melhor tratamento para cada neoplasia⁴². Sendo assim, as características acima citadas devem ser avaliadas uniformemente e com a menor de discordância possível.

Há atualmente um consenso sobre a variabilidade interobservador entre as características do espécime da biópsia o qual pode afetar a acurácia prognóstica e terapêutica dos pacientes. É intuitivo que patologistas mais experimentados em uro-oncologia possam ter resultados mais fidedignos em relação a patologistas menos experimentados nessa área. Allsbrook et al, em um trabalho que comparou patologistas gerais a uropatologistas demonstrou que patologistas urológicos apresentam maior concordância com o produto de prostatectomia do que patologistas gerais^{43,44}.

Por outro lado, não há consenso em se indicar revisão de lâminas antes do tratamento definitivo no câncer de próstata. Além disso, não existe ainda um critério formal sobre quais pacientes se beneficiariam de uma revisão das lâminas de sua biópsia prostática. Dados atuais demonstram que a revisão altera o diagnóstico de uma pequena porcentagem de casos, no entanto com grande impacto no tratamento definitivo para os mesmos³⁴.

Torna-se, portanto necessária a análise crítica dos dados de literatura atrelados a novo levantamento estatístico pra se determinar o nível de evidência do impacto da revisão de lâminas no tratamento dos pacientes com neoplasia de próstata assim como determinar quais as características clínicas, laboratoriais e histopatológicas relacionadas à discrepância entre os achados das biópsias.

2. REVISÃO DE LITERATURA

De las Morenas et al em estudo realizado avaliando a reprodutibilidade dos diferentes tipos de análises histopatológicas utilizadas na classificação do câncer de próstata demonstrou que o escore de Gleason é o menos reprodutível dentre eles com uma taxa de reprodutibilidade de 66%⁴⁵.

Epstein e cols. em trabalho publicado em 1996 encontraram necessidade de mudança no tipo de tratamento em 7 pacientes de 535 casos de biópsia de próstata revisadas. Isso representou apenas uma pequena parcela de biópsias com discordância. Nesse mesmo estudo foi avaliado que tal procedimento seria factível em termos de custos³⁴.

No sentido contrário a Epstein, Wayment et al revisaram 117 biópsias notando uma taxa de discordância girando em torno de 10%⁴⁶. Wurzer e cols. demonstraram uma taxa de discordância de 40 % em relação ao escore de Gleason, sendo que em 13% essa variação era maior que 2 pontos no escore⁴⁷.

Avaliando casos de pacientes que seriam submetidos a braquiterapia Thomas et al. caracterizaram como mandatória a revisão de lâminas pra quem fosse submetido a esse tipo de procedimento uma vez que se tratavam de casos selecionados com baixo volume tumoral. Nesse estudo a taxa de discordância foi de 25,2%⁴⁸.

Apesar de tal demonstração a realização de revisão de lâminas está longe de ser uma prática comum tanto no Brasil como nos Estados Unidos. Gupta et al. avaliou 126 hospitais e notou que 50% deles não realizava revisão nos espécimes de biópsias prostáticas em sua prática clínica diária⁴⁹.

Em estudo multi institucional Latour e cols. chamaram a atenção para a variação na graduação de Gleason mesmo entre patologistas experimentados em uro-oncologia. De 36 casos estudados por diversos especialistas 12 apresentaram divergências significativas principalmente quando relacionados a escores de Gleason entre três e quatro⁵⁰.

Outra variável a ser considerada como motivo de controvérsia na avaliação histopatológica das biópsias de próstata é o volume tumoral em cada core. *Brimo et al* acenam em seu estudo para a dificuldade em se determinar qual melhor método para avaliar a porcentagem de cada core acometido pela neoplasia³⁷. Primeiramente há um problema relacionado a técnicas utilizadas para a medida. Existem duas técnicas para a análise da porcentagem de acometimento dos fragmentos: a estimativa visual e a análise morfométrica. A mais utilizada ao redor do mundo, ate por sua facilidade é a estimativa visual sendo a análise morfométrica dispendiosa em termos de custos tornando-se portanto pouco disponível. Nesse estudo conduzido por *Brimo et al* ficou demonstrado não haver diferença significativa entre os dois tipos de análise. Outro ponto de controvérsia recai sobre fragmentos tumorais descontínuos. Os tumores durante a confecção das lâminas perdem seu aspecto tridimensional e tomam caráter bidimensional o que poderia fazer com que um mesmo tumor tenha aspecto descontínuo na lâmina. Desse modo o fato de se ter 2 focos tumorais em uma mesma lâmina não quer dizer necessariamente que se tratam de 2 tumores. Nesse estudo foram considerados como foco tumoral único aqueles em que o intervalo entre os focos fossem menor do que 5 milímetros³⁷.

4. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a concordância dos achados histopatológicos das biópsias de próstata realizadas em centros não oncológicos com aqueles encontrados durante a revisão das mesmas em um centro oncológico.

Objetivos Específicos

a) Estabelecer os achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos que se correlacionam com a discordância entre a avaliação da origem versus a realizada em um centro oncológico.

b) Determinar qual paciente se beneficiaria da revisão de suas lâminas antes do tratamento definitivo.

c) Definir o impacto da revisão de lâminas em termos de mudança no tipo de tratamento realizado para cada paciente.

5. Materiais e métodos

Este trabalho buscou investigar a variabilidade interobservador das biópsias prostáticas realizada em um local não especializado e compará-lo a sua revisão em um centro oncológico e os achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos relacionados ao mesmo.

Para tal foi feito um estudo observacional com coleta retrospectiva dos dados de 150 pacientes do Hospital do Câncer de Barretos, entre os anos de 2009 e 2010, portadores de neoplasias prostáticas que preenchiam o critério de inclusão no estudo, a saber: possuir biópsia da origem, sob a forma de lâmina, a qual tenha sido revisada neste hospital por um único patologista. Foram excluídos os pacientes que não tinham dados clínico-laboratoriais disponíveis para avaliação, aqueles que possuíam somente blocos de parafina e aqueles com lâminas tecnicamente ruins para avaliação.

Os dados foram coletados no SAME a partir de uma lista de pacientes elaborada no Laboratório de Patologia do Hospital do Câncer de Barretos. Foi preenchido um formulário com as variáveis que posteriormente foram passadas ao programa SPSS para armazenamento e apreciação das mesmas.

As variáveis clínico-laboratoriais avaliadas foram a idade, escore ASA, PSA e estadiamento clínico segundo a classificação TNM 2002. As variáveis histopatológicas avaliadas foram o escore de Gleason da biópsia, os escores primário e secundário separadamente, o número de fragmentos acometidos, a porcentagem de acometimento em cada core tanto na biópsia da origem, quanto de sua revisão e do anatomopatológico da peça quando disponível.

O tratamento foi reavaliado entre aquele proposto na primeira consulta e aquele ao qual o paciente foi realmente submetido.

O volume tumoral em cada fragmento foi determinado através de estimativa visual sendo que em caso de focos tumorais descontínuos foram considerados como mesmo foco tumoral quando o intervalo entre eles forem menores de 5,0 mm, conforme descrito por *Brimo et al*³⁷.

Foi denominado como discordância quando houve mudança no escore de Gleason, quando os números de fragmentos acometidos se mostraram díspares ou quando o volume tumoral encontrado nos fragmentos foi diferente daquele inicialmente avaliado.

Os testes de chi-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliação para avaliar variáveis de forma univariada. Para avaliar a idade e sua relação com a concordância foi utilizado o teste de t-student. Na análise do PSA e sua relação com a concordância entre os achados histopatológicos recorreu-se ao teste não-paramétrico de Mann-Whitney. O coeficiente de correlação intraclass foi escolhido para avaliar a concordância entre o número de fragmentos comprometidos e a porcentagem de acometimento de cada fragmento. Por fim, o teste de Kappa foi usado na análise de concordância entre as categorias de Gleason.

Este trabalho não acarretou custos à instituição e o pesquisador arcou com eventuais custos do projeto.

Este projeto foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa desta instituição em 22/09/2011 e protocolado com o número 541/201

6. RESULTADOS

Foram analisadas 150 biópsias de próstata de pacientes que preenchiam todos os critérios para inclusão no estudo.

Quanto as variáveis clínicas, foram encontrados no grupo estudado uma média de idade de 67,4 anos (47-85), a mediana de PSA foi 10,55 (1,57 – 508,0) sendo que 71% dos pacientes tinha escore ASA variando entre 1 e 2 (tabela 3).

Em relação às variáveis histopatológicas da origem foi notado um número médio de fragmentos nas biópsias de 11,2 (gráfico 1), sendo que em 44 casos (34,92%) foram colhidos menos de 12 fragmentos (gráfico 2).

Houve concordância intermediária entre o número de fragmentos comprometidos na origem e na revisão com coeficiente de relação intraclasse de 0,62 (gráfico 3). Em média 4,1 fragmentos foram positivos na análise da origem contra 5,03 na nossa revisão sendo que esse valor foi significativo estatisticamente $p=0,006$ (gráfico 4). A concordância foi um pouco maior quando foi avaliada a porcentagem de acometimento de cada fragmento com coeficiente de relação intraclases de 0,86 (gráfico 5). A maior porcentagem de acometimento médio na origem foi de 53,7% sendo que na revisão esse valor foi 57,8 % sendo também estatisticamente significativo $p=0,02$ (gráfico 6).

Nesse estudo foi encontrado divergência na classificação de Gleason em 63 casos (42%) sendo que em 39 (26%) essa divergência levou a uma alteração no escore final de Gleason. Nessa análise, em três pacientes (2%) a revisão não demonstrou neoplasia. Desses casos 66% tiveram sua graduação elevada após a revisão enquanto 33% tiveram diminuída sua classificação (grafico 7). Nesse sentido seis amostras classificadas como Gleason 5, 12 classificadas como Gleason 6, 14 classificadas como Gleason 7, quatro classificadas como Gleason 8 e três classificadas como Gleason 9 tiveram seu escore alterado. Cabe salientar que foi encontrado casos de discordância que não levaram a alteração no escore final de Gleason. Dito isso, torna-se necessária a análise em separado dos escores primário e secundário.

Nesse sentido, foi verificado que a discordância foi maior em pacientes classificados como Gleason mais baixos (gráfico 8). Em 22(34,9%) casos essa discordância se deu no Gleason primário (gráfico 9) e em 41 (65,1%)no Gleason secundário (gráfico 10).

Característica		N
		N=150
Idade (anos)	média (mínimo - máximo)	67,4 (47-85)
Escore ASA*	1	33
	2	38
	3	17
	4	2
PSA	mediana (mínimo – máximo)	10,55 (1,57 – 508,0)
Estadiamento clínico**	T1	52
	T2	43
	T3	50
	T4	2
	N+	7
	M+	10
Estadiamento patológico	T1	2
	T2	33
	T3	10
	T4	0
	N+	2
	M+	0

Tabela 3 - Variáveis demográficas e dados clínico laboratoriais

* Somente foram submetidos a classificação ASA aqueles pacientes que foram submetidos a algum tipo de tratamento cirúrgico

** Houveram 3 casos de não câncer

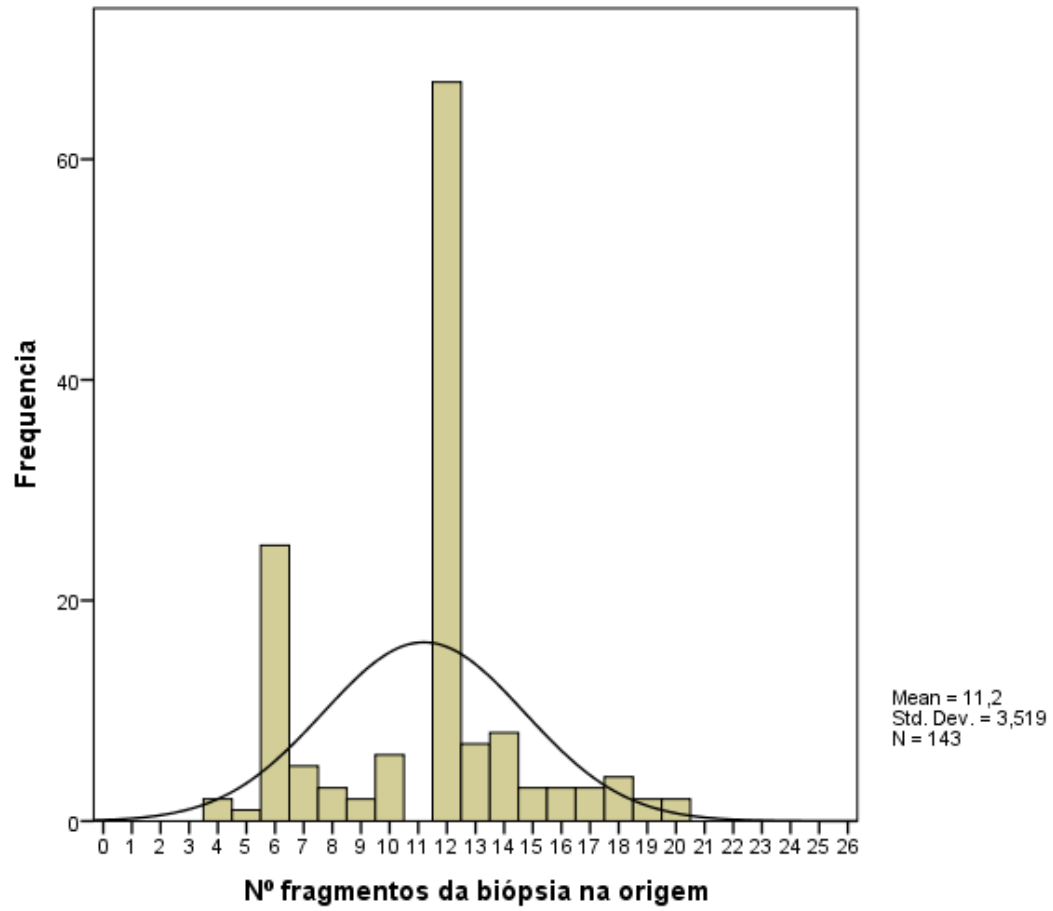


Gráfico 1 - Frequência e número de fragmentos coletados na biópsia realizada na origem

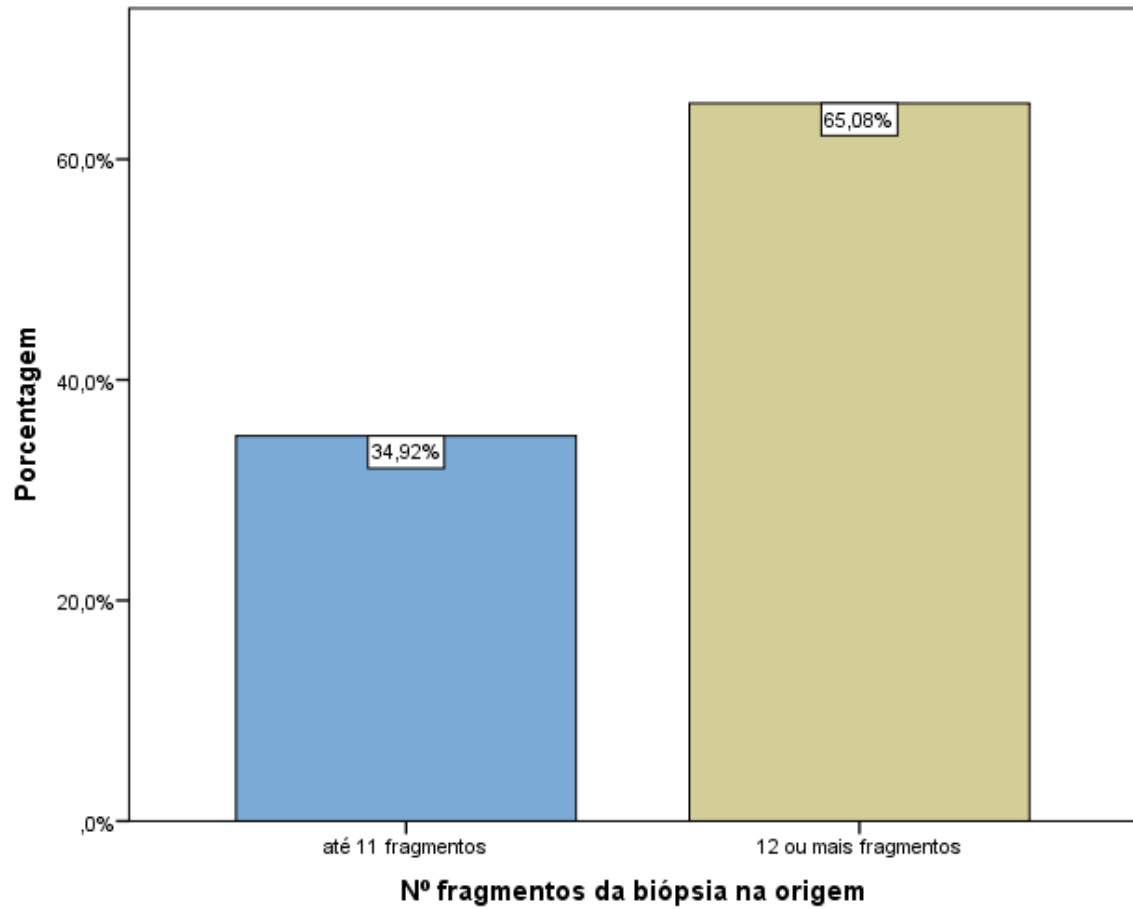


Gráfico2 - Porcentagem dos casos de biópsias com até 11 fragmentos e porcentagem dos casos de biópsias de 12 ou mais fragmentos colhidos na origem

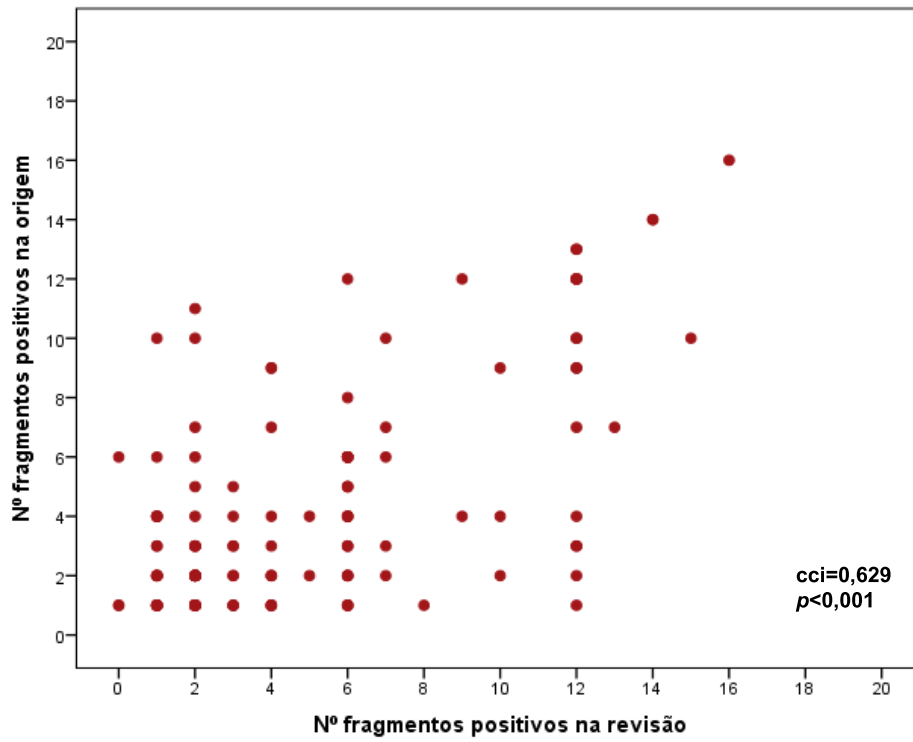


Gráfico 3 - Dispersão dos fragmentos positivos na origem em relação aos fragmentos positivos na revisão cci: coeficiente de relação intraclasse; IC95% (0,51- 0,72)

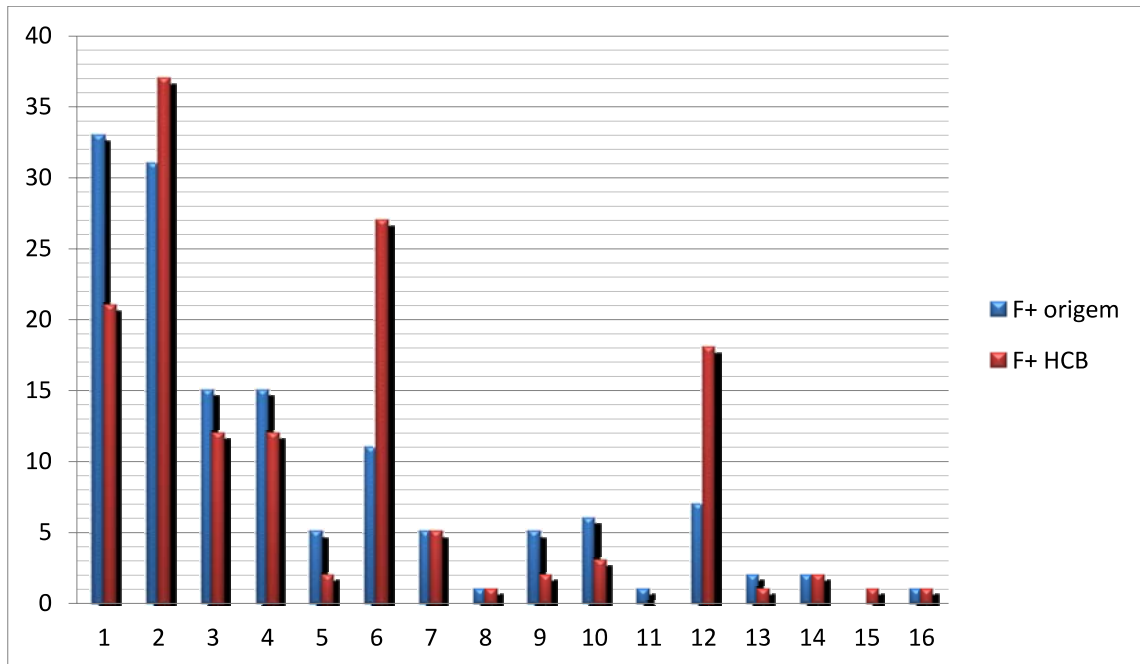


Gráfico 4 -Número de fragmentos positivos na origem versus Hospital do câncer de Barretos. Em azul visualizamos os fragmentos positivos da origem e em vermelho aqueles observados na revisão. Notamos um aumento no número médio de fragmentos positivos da revisão em relação a origem ($p=0,006$)

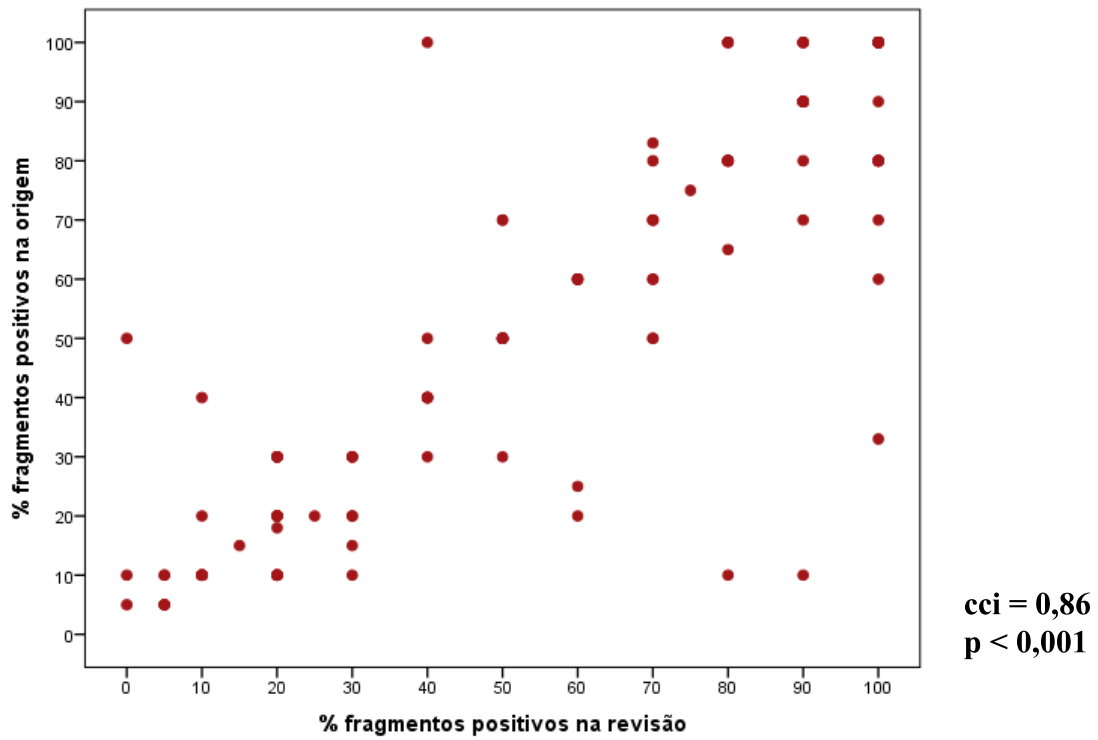


Grafico 5 - Dispersão da porcentagem de acometimento dos fragmentos da biópsia na origem e sua relação com a porcentagem de acometimento na revisão
cci: coeficiente de relação intraclasse; IC95%(0,81 – 0,90)

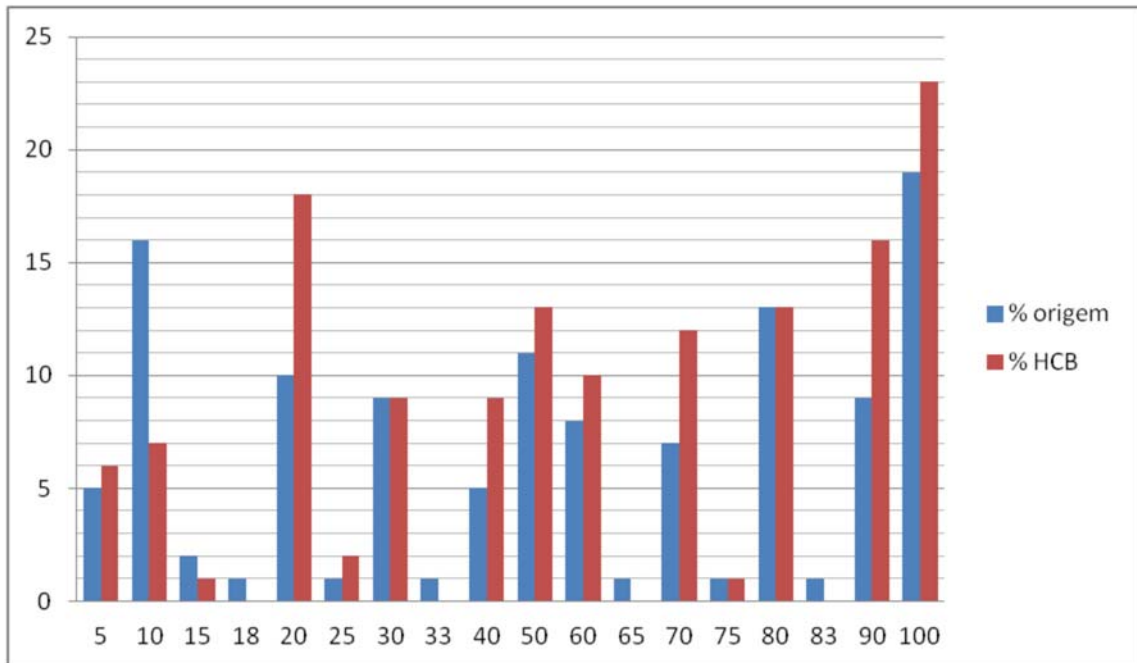


Gráfico 6 - Maior porcentagem de acometimento dos fragmentos da origem versus Hospital do câncer Barretos. Em azul os dados da origem e em vermelho dados de revisão. A porcentagem média de acometimento na origem foi menor que a encontrada na revisão. ($p=0,02$)

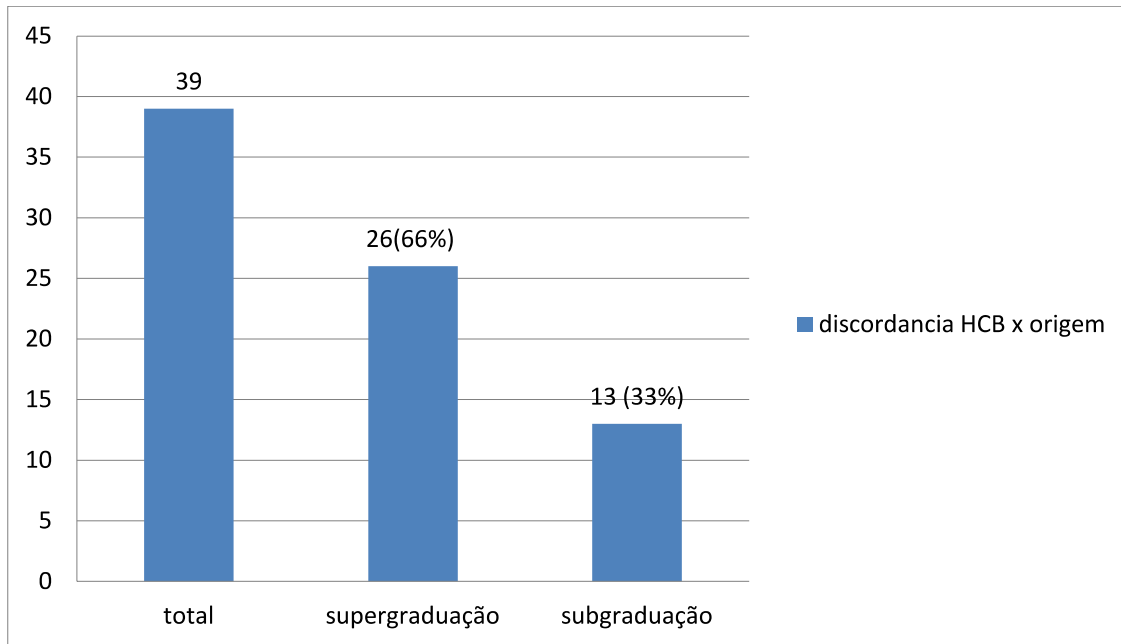


Gráfico 7 - Número de casos discordantes que levaram a uma alteração no escore de Gleason e sua distribuição em supergradação e subgradação após a revisão

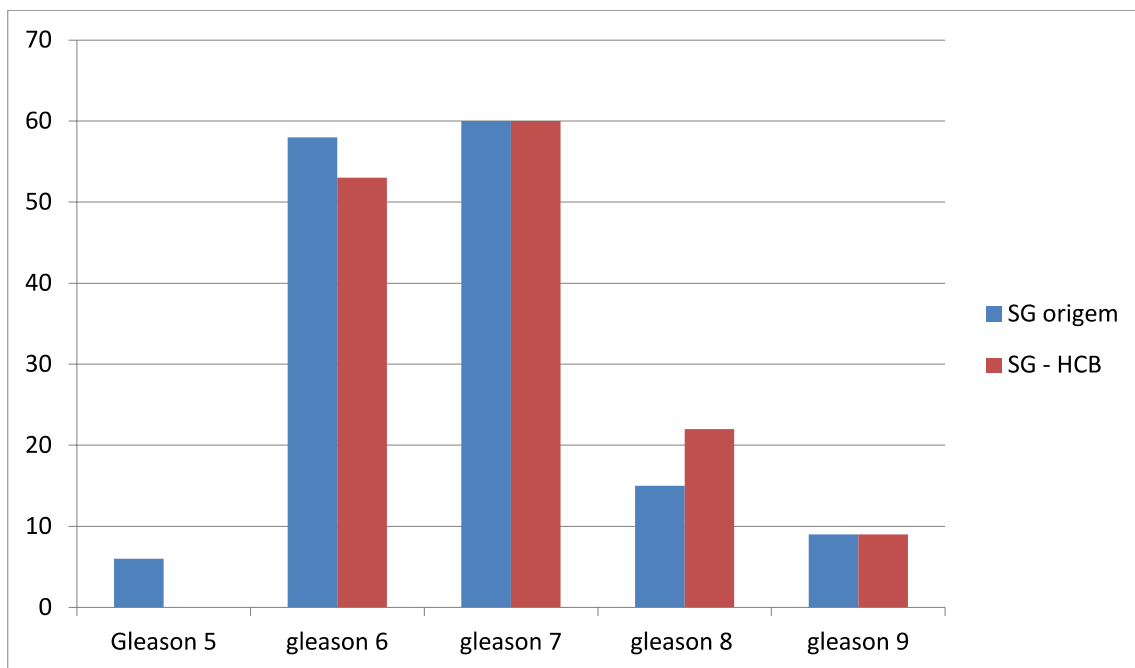


Gráfico 8 - Concordância entre o escore de Gleason da origem versus Hospital do câncer de Barretos. Em azul a avaliação da origem e em vermelho a revisão Kappa = 0,62; IC95% (0,52 – 0,71)

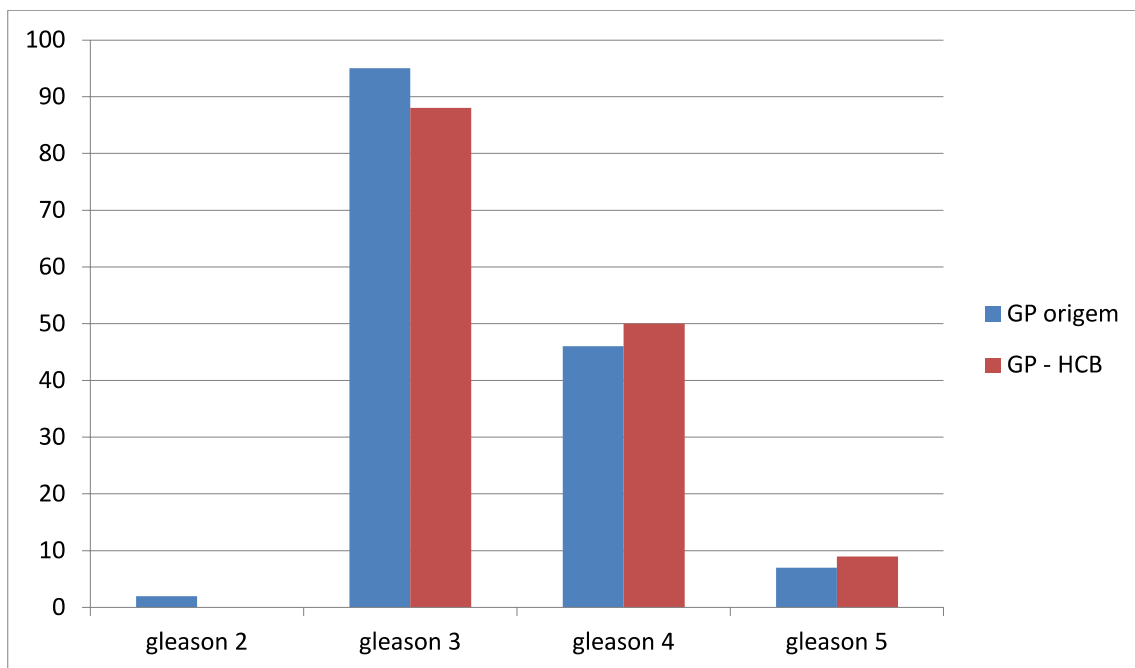


Gráfico 9 - Escore primário de Gleason (GP) da origem versus Hospital do câncer de Barretos. Em azul a avaliação da origem e em vermelho a revisão.

Kappa=0,71; IC95%(0,60 – 0,82)

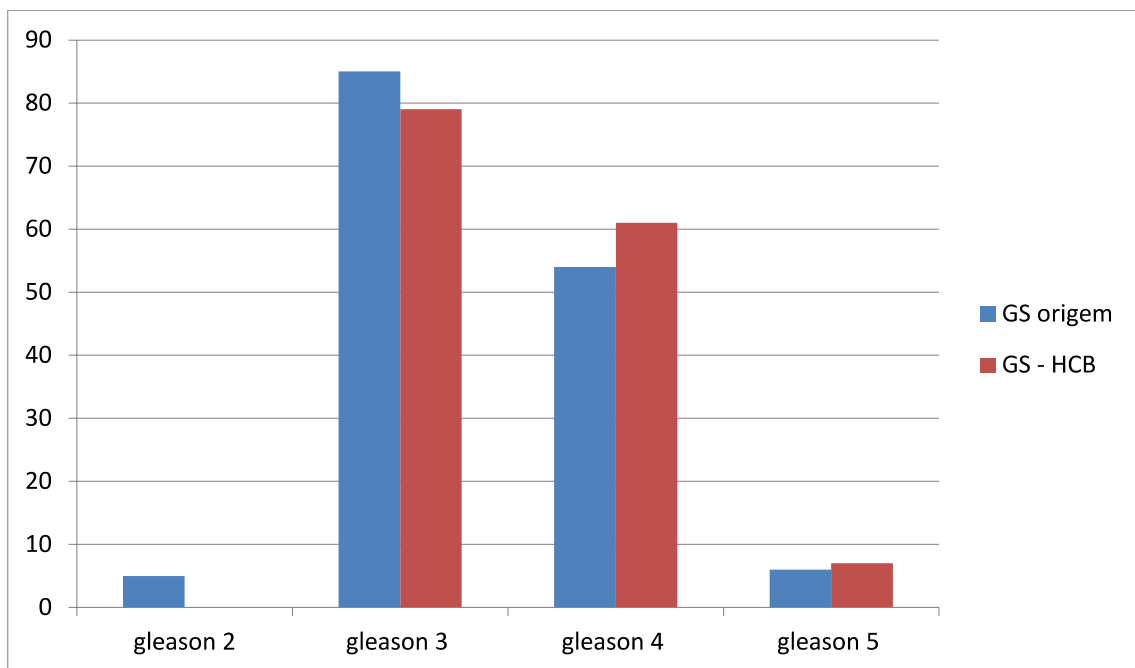


Gráfico 10 - Escore secundário de Gleason (GS) na origem versus Hospital do câncer de Barretos. Novamente em azul a análise da origem e em vermelho a revisão.
Kappa = 0,48; IC95% (0,35 – 0,61)

Dentre as variáveis clínicas e laboratoriais somente o PSA mostrou-se relevante estatisticamente para prever discordância entre os achados histopatológicos da origem em relação ao centro especializado. Na nossa casuística quando houve concordância no escore de Gleason a média do PSA foi de 16,48 enquanto que na discordância o PSA médio foi de 34,75. A idade, o escore ASA e os estadiamentos clínicos e patológicos não foram capazes de prever discordância entre os achados locais e especializados (tabela 4).

Com relação ao tratamento o que notamos foi que houve mudança entre o proposto inicialmente e o realizado após a revisão das lâminas. Sendo assim dos 60 pacientes submetidos a castração farmacológica ou cirúrgica somente 43 tiveram sua indicação proposta com o diagnóstico da origem. Em relação a prostatectomia 61 pacientes foram selecionados inicialmente no entanto somente 46 foram operados após a revisão de seu anatomopatológico. Foram 49 os pacientes triados inicialmente para radioterapia sendo que esse número subiu para 64 após a revisão. Dos quatro pacientes inicialmente convidados para vigilância apenas dois seguiram nessa modalidade após a revisão e, três pacientes foram poupados de qualquer um dos esquemas de tratamento, uma vez que na revisão não foi encontrado câncer em suas biópsias.

Variáveis		Concordante	Discordante	P
Idade (anos)	média	66,69	67,68	p=0,50*
PSA (ng/dl)	mediana	34,75	16,48	p=0,03 [#]
Escore ASA				p=0,91 ^c
	1	25	8	
	2	26	12	
	3	12	5	
	4	2	0	
Estadiamento clínico				p=0,62 [€]
	I	41	11	
	II	32	11	
	III	25	12	
	IV	14	2	
Estadiamento patológico				p=0,63 [€]
	T1	2	0	
	T2	25	8	
	T3	7	3	
	T4	0	0	
Total		111	39	

Tabela 4 - Variáveis clínico laboratoriais segundo os grupos de concordância e discordância

*teste t-student

[#]teste Mann-Whitney

^c teste chi-quadrado

[€]teste exato de Fisher

7. DISCUSSÃO

Há um consenso de que variabilidade interobservador das características do espécime da biópsia pode afetar a acurácia prognóstica e terapêutica dos pacientes. *De las Morenas et al* demonstraram que o escore de Gleason é o menos reprodutível dentre todos os sistemas de graduação histopatológica de próstata com reprodutibilidade na casa de 66%⁴⁵. *Wayment et al* revisaram 117 biópsias notando uma taxa de discordância de 10%⁴⁶. *Wurzer et al* demonstraram uma taxa de discordância de 40 % em relação ao escore de Gleason, sendo que em 13% essa variação era maior que dois pontos no escore⁴⁷. Neste estudo a taxa de discordância encontrada foi de 42%, sendo que em 26% essa alteração levou a uma reclassificação no escore de Gleason. Esse achado se compara com os achados de *Thomaz et al* que em estudo de revisão de lâminas de biópsias prostáticas antes de baquiterapia mostrou discordância em 25,2% dos casos⁴⁸.

Cabe ressaltar que, nessa casuística, houve uma extrema falta de uniformidade em relação ao número de fragmentos coletados nas biópsias realizadas na origem sendo que cerca de 35% da amostra não tinha os 12 fragmentos preconizados para uma análise fidedigna do espécime. Isso pode ocasionar uma análise errônea na classificação tanto do escore de Gleason por não ser uma amostra que reproduza as características totais do tumor como também na análise do volume tumoral em questão que depende diretamente do número de fragmentos acometidos e da porcentagem de acometimento dos mesmos. Além disso, já foi demonstrado em estudo que biópsias com menos de 12 fragmentos podem gerar um falso negativo em 30% dos casos¹³.

Esse trabalho mostra que a revisão detecta maiores volumes tumorais que centros não especializados sendo que o número médio de fragmentos comprometidos assim como a porcentagem de acometimento de cada fragmento foram maiores no grupo da

revisão sendo esses valores estatisticamente relevantes. Talvez isso se deva as diferentes técnicas de avaliação do volume tumoral encontrada nos diversos locais de origem das lâminas, principalmente na análise da porcentagem de acometimento de cada fragmento na qual a avaliação de focos descontínuos pode ser um fator confusional como demonstrado por *Brimo et al*³⁷.

Nesse estudo foi encontrado maior divergência em tumores de menor escore de Gleason sendo o valor secundário o maior responsável pelas mudanças no escore. Esse dado contrasta com a literatura uma vez que em estudo realizado por Wayment et al a divergência foi maior em lâminas com tumores de mais alto escore⁴⁶. Acreditamos que ao menos em parte esse achado se deva a mudança na classificação de Gleason após consenso da ISUP 2005 as quais alguns patologistas não estariam totalmente afeitos³². Fora os 6 casos (4%) que recebemos para revisão que tiveram escore 5 de Gleason na origem o que não é recomendado segundo o novo Consenso da ISUP, boa parte dos casos tiveram o escore final aumentado, principalmente as custas do aumento do escore secundário de 3 para 4. Esse fato também é decorrente à não aplicação do Consenso da ISUP 2005 onde se refere que glândulas de tamanho muito reduzido (microglândulas) devem ser consideradas como escore 4 e não 3.

Em 66% dos casos nossa reclassificação nos levou a um aumento no escore final das lâminas Esse dado encontrado é um pouco maior daquele encontrado na literatura uma vez que em artigo publicado, Wurzer e col. demonstraram aumento do grau histológico em 128 de 212 casos revisados (60%)⁴⁷. Thomaz e col em estudo semelhante encontraram uma taxa de aumento do grau histológico de 21%⁴⁸.

Dentre as variáveis avaliadas apenas o PSA pode prever, na análise univariada, divergência entre os achados histopatológicos das lâminas ($p < 0,03$). Quando o valor de PSA se aproxima de 16 há tendência a discordância sendo que em valores próximos a 35 eles tendem a concordância. Talvez isso se deva ao fato de que nossas discordâncias foram maiores em pacientes de Gleason mais baixos o que justificaria encontrá-las em pacientes com menor valor de PSA. Idade, escore de ASA, estadiamento clínico e patológico não foram estatisticamente relevantes para prever discordância.

Com relação ao tratamento o que notamos foi que houve mudança entre o proposto inicialmente e o realizado após a revisão das lâminas. Cabe dizer que a mudança no tratamento ao qual o paciente foi submetido não deve ser somente creditada aos critérios histopatológicos. Sabemos que muitas outras variáveis podem influenciar tanto o médico como o paciente na escolha do tratamento definitivo.

Temos que salientar que se trata de um estudo retrospectivo o que nos remete a todas as limitações desse tipo de estudo. Declaramos conflito de interesse uma vez que trabalhamos numa instituição tida como referência para a análise final do espécime.

8. CONCLUSÃO

Esse estudo encontrou uma discordância da ordem de 42% entre as lâminas avaliadas em locais não especializados em relação ao centro oncológico sendo que em 26% dos casos essa reclassificação alterou o escore final de Gleason.

Essa discordância é maior em escores menores de Gleason sendo a análise do Gleason secundário a maior determinante de discordância entre a avaliação inicial da biópsia e sua revisão. A revisão das lâminas determinou aumento no volume tumoral nas biópsias avaliadas.

Somente o PSA mostrou estar relacionado com a discordância. Não existem parâmetros clínicos confiáveis para prever essa discordância.

Foi encontrada mudança no tratamento final de diversos pacientes mas essa mudança não deve ser creditada unicamente as alterações reveladas pela revisão das lâminas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-249.
2. INCA/Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Rio de Janeiro, Instituto Nacional do Câncer, 2009, vol. 2009. Available from: www.inca.gov.br. Accessed on November 15, 2009.
3. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:27-41.
4. Makinen T, Tammela TL, Stenman UH, Maattanen L, Rannikko S, Aro J, et al. Family history and prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2002;20:2658-63.
5. American Urological Association. Prostate-specific antigen Best Practice Statement: 2009 Update 2009. [citado nov 2010]. Disponível em: <http://www.auanet.org/content/media/psa09.pdf>
6. Mohler J, Bahnon RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:162-200.
7. Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. *Urology.* 2010; 76(5):1052-7.
8. Smith DS, Carvalhal GF, Mager DE, Bullock AD, Catalona WJ. Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. *J Urol.* 1998;160:1734-8.
9. Klein EA, Kupelian PA, Witte JS. Does a family history of prostate cancer result in more aggressive disease? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998;1:297-300.
10. Hoffman KE, Nguyen PL, Ng AK, D'Amico AV. Prostate cancer screening in men 75 years old or older: an assessment of self-reported health status and life expectancy. *J Urol.* 2010;183:1798-802.
11. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1817-23.
12. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 1994;271:368-74.
13. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved

detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol.* 2004;171:1089-92.

14. PIIRONEN, T.; NURMI, M.; IRJALA, K.; HEINONEN, O.; LILJA, H.; LOVGREN, T.; PETTERSSON, K. Measurement of circulating forms of prostate-specific antigen in whole blood immediately after venipuncture: implications for point-of-care testing. *Clin. Chem., New York*, v.47, p.703-711, 2001.

15. QIU, S.D.; YOUNG, C.Y.; BILHARTZ, D.L.; PRESCOTT, J.L.; FARROW, G.M.; HE, W.W.; TINDALL, D.J. In situ hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate. *J. Urol.*, Baltimore, v.144, p.1550-1556, 1990.

16. STAMEY, T.A.; JOHNSTONE, I.M.; MCNEAL, J.E.; LU, A.Y.; YEMOTO, C.M. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng./ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng./ml. *J. Urol.*, Baltimore, v.167, p.103-111, 2002.

17. STEUBER, T.; O'BRIEN, M.F.; LILJA, H. Serum markers for prostate cancer: a rational approach to the literature. *Eur. Urol.*, Basel, v.54, p.31-40, 2008.

18. CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.; RATLIFF, T.L.; DODDS, K.M.; COPLEN, D.E.; YUAN, J.J.; PETROS, J.A.; ANDRIOLE, G.L. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.324, p.1156-1161, 1991.

19. GANN, P.H.; HENNEKENS, C.H.; STAMPFER, M.J. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*, Chicago, v.273, p.289-294, 1995.

20. FOWLER Jr., J.E.; BIGLER, S.A.; KILAMBI, N.K.; LAND, S.A. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. *Urology*, Ridgewood, v.53, p.1175-1178, 1999.

21. MOUL, J.W.; DOUGLAS, T.H.; McCARTHY, W.F.; McLEOD, D.G. Black race is an adverse prognostic factor for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy in an equal access health care setting. *J. Urol.*, Baltimore, v.155, p.1667-1673, 1996.

22. FREEDLAND, S.J.; ISAACS, W.B. Explaining racial differences in prostate cancer in the United States: sociology or biology? *Prostate*, New York, v.62, p.243-252, 2005.

23. BAILLARGEON, J.; POLLOCK, B.H.; KRISTAL, A.R.; BRADSHAW, P.; HERNANDEZ, J.; BASLER, J.; HIGGINS, B.; LYNCH, S.; ROZANSKI, T.; TROYER, D.; THOMPSON, I. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer*, Philadelphia, v.103, p.1092-1095, 2005.

24. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, Fitzsimons NJ, Polascik TJ, Robertson CN, et al. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. *J Urol.* 2007;177:499-503.

25. Pelzer AE, Volgger H, Bektic J, Berger AP, Rehder P, Bartsch G, et al. The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU Int.* 2005;96:995-8
26. Gustafsson O, Mansour E, Norming U, Carlsson A, Tornblom M, Nyman CR. Prostate-specific antigen (PSA), PSA density and age-adjusted PSA reference values in screening for prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. *Scand J Urol Nephrol.* 1998;32:373-7.
27. Lujan M, Paez A, Llanes L, Miravalles E, Berenguer A. Prostate specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2001;4:146-9.
28. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993;42:365-74.
29. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008;71:191-5.
30. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two Consecutive Sets of Transrectal Ultrasound Guided Sextant Biopsies of the Prostate for the Detection of Prostate Cancer *J Urol.* 1998;159(2):471-775.
31. Diretrizes de Câncer de Próstata/ Marco F. Dall'Oglio (Coord.); Alexandre Crippa, Eliney Ferreira Faria, Gustavo Franco Cavalhal et al. - Rio de Janeiro : SBU - Sociedade Brasileira de Urologia, 2011
32. Epstein JI, 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
33. Shevchuk M, Mudaliar K, Douaihy Y, Peters D, Srivastava A, Grover S, et al. Global Gleason score on prostate needle biopsies is the best predictor of prostatectomy gleason score. [Abstract 2038] *J Urol.* 2010;183(4 Suppl):e791
34. Epstein JI, Walsh PC and Sanfilippo F: Clinical and cost impact of second-opinion pathology. Review of prostate biopsies prior to radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 1996; **20**: 851
35. Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion,

Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 2001;91:2196-204.

36. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer*. 2007;110:1417-28

37. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J et al: Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008; 53: 177

38. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, Mason MD. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer*. 2007;109:13-24

39. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Schnall, M., Tomaszewski, J.E. et al. (1995) A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 154: 131–138

40. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol*. 1998;160(6 Pt 2):2407-2411

41. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA*. 1993;269:2650-8

42. Partin AW, Kattan MM, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445–51.

43. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: General pathologist. *Hum Pathol* 2001;32:81e88.

44. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001;32:74e80.

45. De Las Morenas A, Siroky M, Merriam J, Stilmant MM. Prostatic adenocarcinoma: reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems. *Hum Pathol* 1988;19:595–7.

46. Wayment RO, Bourne A, Kay P et al: Second opinion pathology in tertiary care of patients with urologic malignancies. *Urol Oncol* 2009; Epub ahead of print.

47. Wurzer JC, Al-Saleem TI, Hanlon AL et al: Histopathologic review of prostate biopsies from patients referred to a comprehensive cancer center: correlation of pathologic findings, analysis of

cost, and impact on treatment. *Cancer* 1998; **83**:753

48. Thomas CW, Bainbridge TC, Thomson TA et al: Clinical impact of second pathology opinion: a longitudinal study of central genitourinary pathology review before prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007; **6**: 135

49. Gupta D and Layfield LJ: Prevalence of interinstitutional anatomic pathology slide review: a survey of current practice. *Am J SurgPathol* 2000; **24**: 280.

50. Latour M, Amin MB, Billis A et al: Grading of invasive cribriform carcinoma on prostate needle biopsy: an interobserver study among experts in genitourinary pathology. *Am J SurgPathol* 2008; **32**: 1532.

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

52. Kronz JD, Westra WH and Epstein JI: Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer* 1999; **86**: 2426.

53. Rosen PP: Review of 'outside' pathology before treatment should be mandatory. *Am J SurgPathol* 2002; **26**: 1235.

54. Weir MM, Jan E and Colgan TJ: Interinstitutional pathology consultations. A reassessment. *Am J ClinPathol* 2003; **120**: 405.

55. Silverberg SG: The institutional pathology consultation. Documentation of its importance in patient management. *Arch Pathol Lab Med* 1995; **119**: 493.

56. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008; **149**:185-91.

57. Hoffman KE, Nguyen PL, Ng AK, D'Amico AV. Prostate cancer screening in men 75 years old or older: an assessment of self-reported health status and life expectancy. *J Urol.* 2010; **183**:1798-802.

50. Partin AW, Kattan MM, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; **277**(18):1445-51

58. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993; **42**:365-74

59. Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ, Mostofi FK. Grading of prostatic cancer III: multivariate analysis of prognostic parameters. *Prostate* 1985; **7**:13-20

APÊNDICE

Formulário de dados para revisão de lâminas de biópsia prostática

Nome		
Rh		
Idade ao diagnóstico		
Data da primeira consulta no HC DD/MM/AA		
Valor do PSA HC total		
Relação PSA HC livre/total (%)		
USG trans – retal – volume prostático		
Data biópsia da origem		
Número de fragmentos da biópsia da origem		
Gleason origem (= +)		
Numero total de fragmentos positivos origem		
Maior percentagem de fragmentos positivos origem		
Data da revisão de lâminas		
Gleason total revisão (= +)		
Números de fragmentos acometidos revisão		
Maior porcentagem de acometimento revisão		
Foi necessária IHQ ? 0 – não 1 - Sim		
Na CTG óssea 0 - negativa; 1- positiva; 99- ignorado		
Estadia mento cT 1 – T1 2 – T2 3 - T3 4 – T4 99 – Tx, IGN		
Estadia mento cN 0 – N0 1 – N1 99 – Nx . IGN		
Estadia mento cM 0-M0 1 - M1; 99- não avaliado / ignorado		
ASA 0-I;1-II;2-III;3-IV;99-ignorado		

Tratamento

	1º tratamento proposto 1- PTR 2-RDT 3-HT 4 – Orquiectomia 5 - vigilancia		
	Tratamento realizado		

Informações patológicas (peça PTR)

	Gleason (+ =)		
	Próstata 0-adenocarcinoma;1-carcinoma ductal;2-carcinosarcoma; 3-outro;99-ignorado		
	Vesícula seminal 0-negativo;1-positivo;99-ignorado		
	Colo vesical 0-negativo;1-positivo;99-ignorado		
	Margem apical 0-negativo;1-positivo;99-ignorado		
	Envolvimento apical 0-negativo;1-positivo;99-ignorado		
	Invasão capsular (EEC) 0-negativo;1-positivo;99-ignorado		
	Invasão perineural 0-negativo;1-positivo;99-ignorado		
	Margens cirúrgicas positivas 0 -margem negativa 1 - ápice;2-lateral; 3-posterolateral; 4-posterior; 5-anterior; 6-colo vesical;99-ignorado		
	Diferenciação neuroendócrina 0-negativo;1-positivo;99-ignorado		
	Linfonodos 0-negativo;1-positivo;99-ignorado		