

THAÏS RUANO LAZZARINI PAES

**CÂNCER DA PRÓSTATA:
estudo das margens cirúrgicas comprometidas e invasão do colo
vesical em espécimes de prostatectomias radicais**

CAMPINAS

Unicamp

2008

THAÏS RUANO LAZZARINI PAES

**CÂNCER DA PRÓSTATA:
estudo das margens cirúrgicas comprometidas e invasão do colo
vesical em espécimes de prostatectomias radicais**

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

ORIENTADOR: PROF. DR. ATHANASE BILLIS

CAMPINAS

Unicamp

2008

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

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

P138c Paes, Thaís Ruano Lazzarini
Câncer da próstata: estudo das margens cirúrgicas comprometidas e
invasão do colo vesical em espécimes de prostatectomias radicais /
Thaís Ruano Lazzarini Paes. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

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

1. Próstata. 2. Prostatectomia. I. Billis, Athanase. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

**Título em inglês : Prostate cancer : study of surgical margins and bladder
neck invasion in radical prostatectomies**

Keywords: • Prostate
• Prostatectomy

Titulação: Mestre em Ciências Médicas
Área de concentração: Anatomia Patológica

Banca examinadora:

Prof Dr Athanase Billis
Prof Dr Antonio Gugliotta
Profa. Dra. Patrícia Sabino de Matos

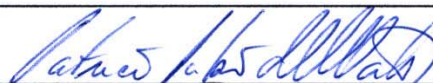
Data da defesa: 18 - 02 - 2007

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

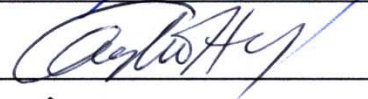
Orientador: Prof. Dr. Athanase Billis

Membros:

1. Profa. Dra. Patrícia Sabino de Matos



2. Prof. Dr. Antonio Gugliotta



3. Prof. Dr. Athanase Billis



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

Data:

18/02/2008

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, e a minha pequena Paolla que veio iluminar o meu caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor mestre e doutor Athanase Billis, pela tranquilidade, compreensão e dedicação durante este processo de desenvolvimento e busca pelo conhecimento, com enfoque prático e objetivo.

Agradeço a paciência e ajuda de Maria do Carmo que sempre esteve presente me orientando nas atividades de tese.

Ao Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Estadual de Campinas, onde conclui minha formação pessoal e profissional.

E à minha família (mãe, irmãos, avó, primas, tios, e “*in memoriam*” meu pai) a tudo que sou e pela confiança e credibilidade de mais uma conquista.

A meu esposo, amigo e companheiro Marcus Vinícius, que durante todo este tempo, esteve sempre presente e muito paciente e compreensível, além de me dar um presente maravilhoso, hoje nossa riqueza... nossa filha Paolla.

“Leva tempo para se ter sucesso porque o sucesso é meramente a recompensa natural de se usar o tempo para se fazer bem qualquer coisa”

(Joseph Ross)

	PÁG.
RESUMO	<i>xxv</i>
ABSTRACT	<i>xxix</i>
1- INTRODUÇÃO	33
1.1- Frequência	35
1.2- Epidemiologia	35
1.3- Comportamento biológico	36
1.4- Diagnóstico	37
1.5- Estadiamento	38
1.6- Tratamento	41
1.7- Progressão pós prostatectomia radical	42
1.8- Margens cirúrgicas como fator preditivo de progressão pós prostatectomia radical	45
1.9- Invasão do colo vesical em prostatectomias radicais	46
2- OBJETIVOS	49
3- MATERIAL E MÉTODOS	53
3.1- Processamento do material cirúrgico	55
3.2- Diagnóstico de carcinoma	56
3.3- Graduação histológica	57
3.4- Extensão tumoral	58
3.5- PSA pré-operatório	59
3.6- Comprometimento das margens cirúrgicas	60

3.7- Invasão do colo vesical.....	60
3.8- Estadiamento patológico.....	62
3.9- Progressão pós-prostatectomia radical.....	62
3.10- Análise estatística.....	62
4- RESULTADOS.....	63
4.1- Idade.....	73
4.2- Graduação histológica.....	74
4.2.1- Nas biópsias prostáticas.....	74
4.2.2- Nas prostatectomias radicais.....	76
4.3- Margens cirúrgicas comprometidas.....	77
4.4- Invasão do colo vesical.....	80
4.5- Invasão da vesícula seminal.....	84
5- DISCUSSÃO.....	87
5.1- Correlação das margens cirúrgicas com variáveis clínico-patológicas.....	89
5.2 - Correlação da invasão do colo vesical com variáveis clínico-patológicas.....	90
5.3- Correlação da invasão da vesícula seminal com variáveis clínico-patológicas.....	92
6- CONCLUSÕES.....	93
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
8- APÊNDICE.....	115

LISTA DE ABREVIATURAS

PSA	Antígeno Prostático específico
TNM	Tumor, Node, Metastasis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
UICC	Union Internacionale Contre La Cancer

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1- Estadiamento de acordo com o sistema TNM.....	40
Tabela 2- Idade.....	73
Tabela 3- Contagem final de Gleason nas biópsias.....	75
Tabela 4- Contagem final de Gleason na prostatectomia radical.....	76
Tabela 5- Relação de PSA pré-operatório com margens cirúrgicas.....	77
Tabela 6- Relação de contagem final de Gleason no espécime cirúrgico com margens cirúrgicas.....	78
Tabela 7- Relação da contagem final de Gleason nas biópsias com margens positivas.....	78
Tabela 8- Relação entre extensão tumoral com margens cirúrgicas.....	78
Tabela 9- Relação entre extensão extraprostática com margens positivas..	79
Tabela 10- Relação da invasão da vesícula seminal com margens cirúrgicas.....	79
Tabela 11- Relação do PSA pré-operatório com invasão do colo vesical.....	81
Tabela 12- Contagem final de Gleason no espécime cirúrgico com invasão do colo vesical.....	81
Tabela 13- Contagem final de Gleason nas biópsias com invasão do colo vesical.....	81
Tabela 14- Extensão tumoral com invasão do colo vesical.....	82
Tabela 15- Extensão extraprostática com invasão do colo vesical.....	82
Tabela 16- Invasão da vesícula seminal com invasão do colo vesical.....	82
Tabela 17- Margens cirúrgicas com invasão do colo vesical.....	83

LISTA DE PLANILHAS

	PÁG.
Planilha 1- Dados clínicos.....	66

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1- Cone do colo vesical.....	55
Figura 2- Cortes transversais subdivididos em quadrantes.....	56
Figura 3- Padrões histológicos de Gleason.....	58
Figura 4- Extensão tumoral com contagem de pontos.....	59
Figura 5- Margem cirúrgica comprometida.....	60
Figura 6- Colo vesical com invasão tumoral.....	61
Figura 7- Colo vesical com invasão tumoral e margem cirúrgica positiva.....	61
Figura 8- Idade.....	73
Figura 9- Histograma da idade.....	74
Figura 10- Percentagem da contagem final de Gleason na biópsia.....	75
Figura 11- Contagem final de Gleason na biópsia.....	75
Figura 12- Percentagem da contagem final de Gleason na prostatectomia radical.....	76
Figura 13- Contagem final de Gleason na prostatectomia radical.....	77
Figura 14- Evolução livre de progressão bioquímica em relação a margens cirúrgicas.....	80
Figura 15- Evolução livre de progressão bioquímica em relação a invasão do colo vesical.....	84
Figura 16- Evolução livre de progressão bioquímica em relação a invasão da vesícula seminal.....	85

RESUMO



Carcinoma da próstata é uma neoplasia maligna constituída por células que se originam de ácinos e/ou ductos prostáticos, com arranjo, graus de diferenciação e comportamento biológico variáveis. A prostatectomia radical como tratamento primário para câncer prostático clinicamente localizado tem aumentado dramaticamente nesta última década devido ao PSA.

A identificação de margens cirúrgicas positivas é um fator adverso no prognóstico dos pacientes submetidos à prostatectomia radical por câncer prostático. Muitos autores relatam que margens cirúrgicas positivas são fatores preditivos significantes na progressão da doença. Já outros, afirmam que a sobrevida não é afetada pelas margens cirúrgicas. O significado do envolvimento somente microscópico do colo vesical é controverso na literatura. Para alguns autores há um menor risco de progressão quando comparado ao comprometimento das vesículas seminais e para outros o risco de recorrência é maior.

Os objetivos deste trabalho foram: correlacionar **margens cirúrgicas comprometidas e invasão do colo vesical** em espécimes de prostatectomias radicais com variáveis clínico-patológicas.

Foram estudados 230 pacientes submetidos consecutivamente a prostatectomia radical no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de janeiro de 1997 a julho de 2005. Todo o espécime cirúrgico obtido foi previamente processado por inteiro para exame histopatológico. Cada peça cirúrgica foi pesada e medida, e a superfície foi totalmente coberta por tinta Nankim. O colo vesical e a margem apical foram amputados. Os valores séricos de PSA $\geq 0,2$ ng/mL foram considerados como progressão bioquímica. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando-se o teste de Mann-Whitney para comparação de amostras independentes e o teste exato de Fisher para avaliação de diferenças entre proporções. O tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica foi baseado na análise do produto-limite de Kaplan-Meier e a comparação entre os grupos foi feita usando o teste do long-rank, sendo considerado significativo o valor de $p \leq 0,05$.

Os resultados obtidos mostraram que as **margens cirúrgicas comprometidas têm** relação significativa com PSA pré-operatório, contagem final de Gleason (no espécime cirúrgico), extensão tumoral, estágio patológico, e tempo de progressão bioquímica (PSA)

pós-prostatectomia radical. Pacientes com **invasão do colo vesical** apresentaram relação significativa com PSA pré-operatório; contagem final de Gleason tanto no espécime cirúrgico quanto na biópsia prostática de agulha correspondente; extensão tumoral; estágio patológico e margens cirúrgicas uretral e circunferencial, porém sem relação estatística com tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical. Ao compararmos a evolução livre de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical entre pacientes com invasão do colo vesical, e pacientes com invasão da vesícula seminal, os achados não apóiam considerar invasão microscópica do colo vesical como sendo pT4.

ABSTRACT



Prostate cancer is a malignant neoplasia composed by cells with origin in prostatic acini and/or ducts that present variable arrangement, biologic behavior and differentiation. Radical prostatectomy as primary treatment for localized prostate cancer has been increased dramatically in the last years due to PSA.

Positive surgical margin identification is an adverse prognostic factor in patients submitted to radical prostatectomy. Many authors mention that positive surgical margins are a significant predictive factor for disease progression. Others affirm that positive surgical margins or other variables do not affect prognosis. The significance of microscopic involvement of bladder neck is controversial in the literature. For some authors biochemical progression in patients with bladder neck invasion is less important than seminal vesicle involvement but not for others.

The purpose of the study was to find any possible relationship of surgical margins and bladder neck invasion in radical prostatectomies to several clinicopathological variables.

This study consisted in 230 patients submitted consecutively to radical prostatectomy in the University Hospital, School of Medicine, State University of Campinas (Unicamp), between January 1997 and July 2005. All specimens were whole processed for pathological examination. Each surgical fragment was weighted, measured, and painted with Nankim's ink. Bladder neck and apex were separately processed. Biochemical (PSA) progression following radical prostatectomy was considered as being $\geq 0,2$ ng/mL. The data were statistically analysed using Mann-Whitney test to compare independent samples and exact Fisher test to evaluate differences between proportions. The time to biochemical (PSA) progression was analysed by the Kaplan-Meier product-limit analysis and the comparison between groups was done using the log-rank test. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

The results showed that patients with positive surgical margins had higher preoperative PSA, higher Gleason score on the specimen, and more extensive tumors and pathologic stage. Patients with bladder neck invasion had higher preoperative PSA, higher Gleason score in biopsies and specimens, higher number of apical and circumferential positive surgical margins, and more extensive tumors and pathological stage. The time to

biochemical (PSA) progression following radical prostatectomy was not statistically significant comparing patients with and without bladder neck invasion, but statistically significant when comparing patients with and without vesicle seminal invasion. This latter finding do not support considering bladder neck invasion as stage pT4.

1- INTRODUÇÃO

Carcinoma da próstata é uma neoplasia maligna constituída por células que se originam de ácinos e/ou ductos prostáticos, com arranjo, graus de diferenciação e comportamento biológico variáveis (BILLIS, 2003).

1.1- Freqüência

É a segunda neoplasia mais freqüente nos Estados Unidos e a terceira mais freqüente em óbitos, após câncer de pulmão e câncer colorretal em pacientes acima de 55 anos de idade. Acima de 75 anos de idade é a principal causa de óbito. Segundo RO et al (2001), o câncer prostático atinge 14% das mortes por câncer.

No Brasil a freqüência do carcinoma clínico prostático é alta, sendo a terceira neoplasia mais freqüente do sexo masculino, logo após neoplasias malignas de pele e de estômago, em peças cirúrgicas (BILLIS, 2003). É a mais freqüente do trato geniturinário com nítido predomínio das manifestações clínicas na sétima e oitava décadas. Em autópsias, o carcinoma da próstata ocupa o sexto ou sétimo lugar das neoplasias malignas no sexo masculino. A freqüência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias é muito maior do que o carcinoma clínico.

O câncer de próstata é a neoplasia mais prevalente em homens, com estimativa de cerca de 46.330 novos casos para o Brasil em 2005, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Esses valores correspondem a um risco estimado de 51 casos novos a cada 100 mil homens. Estima-se cerca de 1,5 milhão de homens com diagnóstico de câncer de próstata no mundo nos últimos cinco anos.

1.2- Epidemiologia

A epidemiologia do câncer prostático e seus precursores, segundo SAKR (2004), são caracterizados por peculiaridades geográficas e tendência étnica que afeta detecção precoce bem como taxas de incidência e mortalidade no mundo e entre diferentes etnias dentro dos Estados Unidos. De acordo com os dados epidemiológicos, uma abordagem mais fundamentada para prevenção do câncer pode ser desenvolvida baseada numa melhor definição tanto do grupo de alto risco como do potencial variável progressivo do câncer prostático.

EASTHAM et al (2004), em trabalho recentemente publicado, relatam que a incidência do câncer prostático no negro é de 50 a 70% maior que entre brancos com a mesma faixa etária. Os negros têm o dobro da taxa de mortalidade e todos tendem a ter os níveis de PSA maiores que dos brancos. Segundo os autores, a influência racial na taxa de incidência e mortalidade do câncer prostático é bem conhecida, mas diferenças nos achados clínicos e patológicos entre brancos e negros com carcinoma prostático somente baseado na elevação do PSA sérico com resultados negativos do toque retal (estádio clínico T1c) são poucos estudados. Concluindo em seu trabalho que homens portadores de carcinoma prostático, no estágio T1c têm achados clínicos e patológicos independentes da raça. Estes resultados sugerem que programas de detecção precoce usando dosagem de PSA para câncer prostático no negro podem resultar em melhoria nos resultados terapêuticos deste grupo de alto risco.

No Brasil, o carcinoma clínico da próstata é mais freqüente em pacientes não brancos (negros ou pardos) e o carcinoma histológico ocorreu igualmente em brancos e não brancos, indicando uma não influência do fator racial na sua gênese (BILLIS, 2003). A freqüência do carcinoma histológico sofre influência da idade, mas não da raça, sendo possível que na sua gênese, fatores carcinógenos teriam influência e teriam seu efeito potenciado com aumento da idade. A etiologia é desconhecida, mas deve-se levar em consideração alguns fatores predisponentes: idade (sétima e oitava décadas), raça (mais freqüente em brancos e negros que em amarela), fator genético (responsável por 90% dos carcinomas que ocorrem em indivíduos com menos de 55 anos de idade em alguns casos com herança autossômica dominante) e hormônios (andrógenos são necessários para o crescimento e desenvolvimento da próstata, hiperplasia nodular prostática e carcinoma prostático).

1.3- Comportamento biológico

BILLIS (2003) relata que em relação ao seu comportamento biológico o carcinoma da próstata pode ser classificado como clínico ou latente (dormente ou indolente). O primeiro, com manifestações clínicas, correspondendo aos estádios B, C ou D

(sistema Whitmore- Jewett) e T2, T3 ou T4 (sistema TNM). O latente não evolui para forma clínica ou evolui de forma muito mais lenta que o carcinoma clínico.

SCARDINO (1992); WHITMORE (1994) e BILLIS (2003) relatam que a idéia de um comportamento latente, dormente ou indolente do carcinoma da próstata tem bases epidemiológicas. Comparando-se a frequência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias com a prevalência e a taxa de mortalidade do câncer clínico nota-se uma grande discrepância. Um homem com 50 anos de idade e uma expectativa de vida de mais 25 anos, tem um risco de 42% de ter um carcinoma histológico incidentalmente encontrado, de 9,5% de ter um carcinoma clínico e 2,9% de morrer deste câncer (SCARDINO, 1992; WHITMORE, 1994). Concluindo-se destes dados que a maior parte dos carcinomas da próstata não deve evoluir para as formas clínicas ou evoluem de forma muito lenta, morrendo os pacientes com o carcinoma histológico, mas não do carcinoma clínico.

1.4- Diagnóstico

A maioria dos casos de carcinoma origina-se na zona periférica sendo o toque retal o único meio para o diagnóstico de carcinoma clínico inicial quando este se apresenta em forma de um nódulo endurecido. O diagnóstico também se faz por exame laboratorial, através da detecção do antígeno específico prostático (PSA) no soro dos pacientes e por ultra-som (revelando nódulo hipoecóico na zona periférica).

O PSA se eleva já em fases iniciais da doença e os níveis séricos são proporcionais à extensão da neoplasia, tornando o PSA de grande utilidade clínica. O tecido prostático normal libera na circulação pequenas quantidades de PSA (cerca de 0,3 ng/ml/g de tecido) o que faz com que o mesmo se eleve em cerca de 20% dos pacientes com hiperplasia nodular havendo relação, também com o volume prostático. É produzido pelas células glandulares. Outras condições como prostatites, infarto, e ressecção transuretral da próstata também podem elevar o PSA. (BILLIS, 2003).

O antígeno parece não detectar neoplasia intraepitelial prostática ou mesmo carcinoma incidental estágio A1 ou pT1a. As elevações de PSA que eventualmente são observadas nestes casos parecem decorrer mais da concomitância de HNP. A densidade do PSA leva em conta o volume prostático e a velocidade de PSA com o tempo decorrente para variações nos valores de PSA. A relação PSA livre/PSA total é uma outra tentativa para uma maior especificidade do PSA. O PSA total está conjugado com a α -1-quimio-tripsina que tem a função de inativar o PSA no sangue. Em casos de carcinoma há uma elevação preferencial do PSA total enquanto que em casos de hiperplasia nodular ou prostatite, a elevação preferencial é do PSA livre (não conjugado à α -1-quimio-tripsina). Porém, há descrição de pacientes com carcinoma avançado e valores normais de PSA (BILLIS, 2003).

A dosagem do PSA sérico como método para detecção precoce do câncer prostático tem aumentado a detecção do câncer localizado clinicamente e patologicamente, segundo relato de POUND et al (1997). A porcentagem de PSA livre intensifica a especificidade da dosagem do PSA para detecção do câncer prostático (SOUTHWICK et al, 1999).

1.5- Estadiamento

O sistema Whitmore, posteriormente modificado por Jewett teve ampla utilização nos Estados Unidos sendo progressivamente substituído pelo sistema TNM (WHITMORE, 1956; JEWETT, 1975; GRAHAM, 1992; BILLIS, 2003). (Tabela 1A). A partir da versão de 1992, o sistema TNM introduziu o estágio T1c designado para pacientes com câncer clinicamente inaparente (não palpável, não visível), detectado por biópsia prostática por aumento de PSA (Ro et al, 2001). Com a possibilidade de se dosar no soro o PSA, este exame passou a ser feito de forma mais rotineira. O estágio T1c corresponde, portanto, a casos de carcinomas diagnosticados em biópsias de agulha de pacientes com PSA elevado, porém não palpáveis ao toque retal e não visualizados em ultra-sonografia.

O número de casos de carcinoma prostático no estágio T1c tem crescido dramaticamente desde a introdução da dosagem de PSA. Os pacientes com câncer prostático estágio T1c são usualmente tratados por prostatectomia radical (segundo trabalho de SHICHIRI et al, 2000).

O trabalho realizado por OHORI et al (2003), mostra que os cânceres impalpáveis correntemente detectados têm achados patológicos e prognósticos similares visíveis ou não pelo ultra-som, concluindo ser racional caracterizar cânceres impalpáveis como estágio T1c e analisar a resposta ao tratamento independentemente do resultado de ultra-som.

FURUYA et al (2002) relatam que os cânceres T1c são clinicamente significantes e os achados clinicopatológicos dos tumores T1c são similares ao dos tumores T2.

Segundo VELTRI et al (2002) o biomarcador do grau nuclear quantitativo foi um fator preditivo fortemente independente do estágio patológico em homens com câncer prostático estágio T1c quando combinado com o escore Gleason na biópsia e os dados da densidade do PSA.

De acordo com TAKASHIMA et al (2002), a extensão primária dos tumores não palpáveis mostra-se predominantemente em metade anterior da glândula, no ápice a níveis médios prostáticos. Estes autores sugerem que biópsias adicionais de regiões anteriores da glândula pode elevar a detecção de câncer não palpável.

Tabela 1- Estadiamento de acordo com o sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 2002)

Tumor Primário (T)

TX: Tumor não pode ser avaliado

T0: Não há evidência de tumor primário

T1: Tumor é um achado histológico incidental, não é palpável ao toque retal ou visualizado por técnicas de imagem

T1a: tumor presente em 5% ou menos do tecido ressecado

T1b: tumor presente em mais de 5% do tecido ressecado

T1c: tumor identificado em biópsia de agulha (PSA elevado, porém tumor não palpável ou visualizado à ultra-sonografia)

T2: Tumor confinado à próstata

T2a: tumor compromete até metade de um lobo ou menos

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

T2c: tumor compromete ambos os lobos.

T3: Extensão extraprostática

T3a: extensão extraprostática (unilateral ou bilateral)

T3b: tumor invade vesícula (s) seminal (ais)

T4: tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes outras que não a vesícula seminal: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica.

Linfonodos Regionais (N)

NX: Linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0: Ausência de metástases em linfonodos regionais.

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

N1(mi): micrometástases de até 0,2 cm

Metástases À Distância (M)

MX: Presença de metástases à distância não pode ser avaliada

M0: Ausência de metástases à distância

M1: Metástases à distância

M1a: linfonodo (s) não regional (ais)

M1b: osso (s)

M1c: outra (s) localização (ões)

1.6- Tratamento

A prostatectomia radical como tratamento primário para câncer prostático clinicamente localizado tem aumentado dramaticamente nesta última década devido ao PSA (MOUL et al, 2002). MARTORANA et al (2004) definem a prostatectomia radical como “gold-standard” no tratamento para carcinoma prostático localizado.

A prostatectomia pode ser curativa em tumores confinados localmente (**T1 e pT2**). Há discussão se a prostatectomia radical é superior à radioterapia. Em prostatectomias radicais, a via de acesso preferida pelos urologistas é a retropúbica com preservação dos feixes vâsculo-nervosos numa tentativa de se evitar a perda da potência sexual pós-cirurgia. Entre as razões para a preferência desta via de acesso citam-se: maior familiaridade dos urologistas com a anatomia retropúbica, oportunidade de ser feita concomitantemente linfadenectomia pélvica para estadiamento e obtenção de margens de ressecção mais amplas (Billis, 2003).

No estágio **T1b**, muitos urologistas preconizam uma linfadenectomia pélvica para fins de estadiamento. Não existindo metástases nos linfonodos estaria indicada a prostatectomia radical. O sistema Gleason parece ter valor na predição quanto à existência de metástases: 87% dos pacientes com contagem final < 5 não mostravam metástases nos linfonodos enquanto que 100% dos pacientes com contagem final 9 ou 10 tinham metástases (PAULSON, 1980). Observações posteriores, entretanto, mostraram que alguns pacientes mesmo com contagem final 9 ou 10 não tinham metástases nos linfonodos (PAULSON, 1983).

Trabalhos recentes com acompanhamento clínico mais prolongado (5 a 10 anos), mostram que 8 a 27% dos pacientes com estágio **T1a** podem progredir para carcinoma clínico (BILLIS, 2003). LARSEN et al (1991) mostraram que 20% de pacientes neste estágio mostravam nas prostatectomias radicais, carcinoma substancial definido como tendo 1cm³ ou mais de volume, extensão extraprostática ou Gleason com contagem final igual ou superior a 8. Por causa disto os autores preconizam prostatectomia radical, mesmo que o estágio seja T1a, em pacientes mais jovens (BILLIS, 2003).

SCHMIDT et al (1998) afirma que a prostatectomia radical é considerada padrão ouro para tratamento de câncer prostático localizado, tanto como terapia primária ou de salvação.

A combinação dos parâmetros diagnósticos como PSA ou graduação histológica pelo Gleason permite uma predição segura do estágio patológico e prognóstico da doença (GRAEFEN et al, 2003).

A prostatectomia radical é de maior interesse especialmente considerando a incidência e a significância clínica do câncer prostático (HOZMEK et al, 2002).

Segundo JACQMIN (1997) e ZHANG et al (2004), a prostatectomia radical é o tratamento cirúrgico curativo no câncer prostático localizado. JACQMIN (1997) relata ainda que a sobrevida é boa nos pacientes jovens (<70anos) com tumor T2N0M0 e mais de 10 anos de vida.

BILLIS (2003) resume bem os demais tratamentos, como radioterapia, hormonioterapia, castração e outros. Segundo ele, a radioterapia é uma alternativa para a prostatectomia radical em casos confinados à próstata (**estádios T1 e pT2**); terapêutica adjuvante em casos de recidiva local pós-prostatectomia radical; e modalidade substitutiva à cirurgia em casos com extensão local inoperável. Já o tratamento hormonal é empregado nos casos de moléstia avançada (**estádios pT3, pN, pM**). A castração é ainda considerada o tratamento endócrino principal no carcinoma da próstata.

1.7- Progressão pós-prostatectomia radical

Segundo BIANCO et al (2003), o estágio patológico é o fator prognóstico mais importante em pacientes com câncer prostático clinicamente localizado, entretanto, recorrência da doença ocorre mesmo em pacientes com doença confinada ao órgão. Com o advento do teste do PSA, a percentagem de pacientes com tumores patologicamente confinados ao órgão tem crescido significativamente. Sabe-se que, o PSA é extensamente usado em casos selecionados na avaliação prognóstica após tratamento de câncer prostático

localizado clinicamente. (KUPELIAN et al, 1997) Segundo estes autores, o PSA pré-tratamento é o fator clínico mais potente, preditivo independente, de relapso bioquímico. Entretanto, é desconhecida a devida explicação pela qual o homem, após prostatectomia radical por câncer confinado ao órgão, desenvolve recorrências de PSA (FREEDLAND et al, 2003). Portanto, a progressão do PSA acompanhada após tratamento radical do câncer prostático é um problema comum que preocupa tanto urologistas como pacientes (DJAVAN et al, 2003).

Falha bioquímica é definida como a detecção de níveis de PSA após prostatectomia radical ou pelo aumento de níveis de PSA após um período de normalização (DJAVAN et al, 2003). HENNEQUIM et al (2002) relatam que a falência bioquímica após prostatectomia radical não é excepcional, atingindo de 10 a 40% na literatura, e para preveni-la, radioterapia adjuvante é proposta em pacientes com alto risco de falência. Ressaltam ainda, que as melhores indicações de radiação adjuvante são em pacientes com extensão extraprostática extensa ou múltiplas margens positivas. Segundo MATSUZAKI et al (2001), a meia-vida do PSA pós-operatório é significativamente prolongada nos casos de adenocarcinoma pouco diferenciado ou envolvimento linfonodal, podendo ser um fator preditivo de falência do PSA.

KERNEK et al (2004), postulam que a elevação do PSA sérico após níveis indetectáveis iniciais seguidos da prostatectomia radical é geralmente considerado marcador de doença recorrente.

Quanto à progressão da doença, WATSON et al (1996) definiu como nível do PSA sérico maior que 0,1ng/mL e crescendo. Em seguida outros autores passaram a admitir como recorrência nível sérico de PSA de 0,2 ng/ml (BLUTE et al, 1997 e 1998; CHENG et al, 1999; OBEK et al, 1999; OU et al, 2002; e JHONSON et al, 2004. Por outro lado, RAMSDEN et al, 2004 definiram como recorrência, nível sérico de PSA de 0,4 ng/mL. Já TEFILLI et al (1998) definiram falência bioquímica como aumento único de PSA sérico maior que 0,4 ng/ml; e ZIMMERMAN et al (2003), maior que 0,4ng/ml após prostatectomia ou uma duplicação rápida do PSA num seguimento de 10anos. VALICENTI et al (2004) define como livre de recorrência do PSA a ausência de dois consecutivos aumentos > 0,2ng/mL, assim como HAN et al (2003), com PSA maior ou

igual a 0,2ng/mL. Segundo ANDERSON et al (2001), o nível de PSA maior ou igual a 0,6 ng/mL é designado como falência de tratamento. GRAEFEN et al (1998) também definem como progressão, nível de PSA maior que 0,4ng/ml no natural e maior que 0,025ng/mL no teste sanguíneo supra-sensitivo pós-operatório. YU et al (1997) afirmam em seu trabalho que nível sérico pós-operatório de PSA de 0,001 a 0,1 micrograma/ml após prostatectomia radical está associado a achados patológicos de pior prognóstico. Finalmente, segundo recente recomendação da Associação Americana de Urologia (COOKSON et al, 2007), a progressão bioquímica do câncer prostático é definida por valores de PSA séricos iguais ou maiores a 0,2 ng/ml.

Segundo SAN FRANCISCO et al (2004) o escore Gleason e estágio patológico/margens cirúrgicas são fatores preditivos de recorrência do câncer após prostatectomia radical, já SALOMON et al (2003) e FREEDLAND et al (2002) concordam que além destes, o PSA pré-operatório são fatores independentes para progressão da doença. O estágio tumoral e margens cirúrgicas após prostatectomia radical são fatores preditivos importantes na recorrência bioquímica, por BERGER et al (2003). TEFILLI et al (1999), já consideram que as margens cirúrgicas e nível de PSA sérico pré-operatório são fatores preditivos independentes de doença livre para pacientes com alto escore Gleason tratado por prostatectomia radical como monoterapia, a ponto de considerarem pacientes com câncer prostático pouco diferenciado, tratados cirurgicamente numa fase precoce, com prognóstico favorável, especificamente se as margens cirúrgicas forem negativas. KUPELIAN et al (1996) relataram que PSA pré-tratamento é o fator clínico mais potente, preditivo independente de relapso bioquímico, e que escore Gleason, extensão extracapsular e margem cirúrgica envolvida são também fatores preditivos independentes de relapso bioquímico. Margens negativas, mesmo em doença relativamente avançada, fornecem excelente controle local.

FREEDLAND et al, (2002) afirmaram que todas as variáveis pré-operatórias, incluindo PSA sérico, score Gleason e estágio clínico, percentagem de tecido da biópsia com câncer, são fatores preditivos de recorrência bioquímica, invasão de vesícula seminal e doença não confinada ao órgão.

1.8- Margens cirúrgicas comprometidas como fator preditivo de progressão pós prostatectomia radical

A identificação de margens cirúrgicas positivas é um fator adverso no prognóstico de pacientes submetidos à prostatectomia radical por câncer prostático, assim como sua extensão varia e sua influência, na evolução clínica é incerta (EMERSON et al, 2004; KLEIN et al, 1998).

BLUTE et al, 1997, também afirmaram que o impacto da margem cirúrgica positiva no câncer confinado à próstata após prostatectomia radical permanece não muito claro. Por outro lado, EASTHAM et al, 2003, consideraram que margem cirúrgica positiva após prostatectomia radical está associada a um aumento no risco de recorrência mesmo após controle de outros fatores de riscos, incluindo PSA pré-tratamento, estadió clínico, grau e estadió patológico (nível de extensão extraprostática, invasão de vesícula seminal, e comprometimento de linfonodos pélvicos). Vale lembrar, que estes autores definiram como margem cirúrgica positiva, câncer marcado na área de ressecção cirúrgica.

Margem cirúrgica após prostatectomia radical é o fator chave preditivo para evolução pós-operatória (THEODORESCU et al, 1999), com também SERNI et al (2004), BULBUL et al (1995), BOTT e KIRBY (2002), e CONNOLLY et al (2004).

A correlação de margem cirúrgica prostática e extensão extraprostática com progressão é incerta em pacientes tratados por carcinoma prostático (CHENG et al, 1999), já FREEDLAND et al (2003), concluíram que o achado de margem cirúrgica positiva associada à extensão extracapsular na prostatectomia radical é um fator de pior prognóstico.

O valor preditivo de margens cirúrgicas positivas, envolvimento de vesículas seminais e espaços perineurais tanto quanto score Gleason para falência biológica (PSA persistente ou recorrente) tem sido relatado (RAVERY et al, 1994).

ARAI et al (1996) afirmam que extensão tumoral extraglandular e margens cirúrgicas positivas são achados comuns de espécimes por prostatectomia radical.

O prognóstico é adversamente afetado por margens cirúrgicas positivas somente em cânceres moderadamente diferenciados com apenas, extensão extraprostática OHORI et al (1995), e KAUSIK et al (2002), margens cirúrgicas positivas são fatores

preditivos significantes de recorrência em pacientes com carcinoma prostático pT3a/b N0, sendo este um achado independente de PSA, escore Gleason, e ploidia de DNA. TEFILLI et al (1998) afirmam que margem cirúrgica é um fator preditivo independente de recorrência de doença com envolvimento de vesícula seminal e linfonodos negativos após prostatectomia radical; o PSA sérico maior ou igual a 10ng/ml e escore Gleason 7 ou mais tem fator prognóstico adverso. WIEDER et al (1998) sugerem que margem cirúrgica positiva pode resultar de artefatos produzidos pelo processamento do tecido, incidindo no tumor extraprostático que se estende ao lado do limite de ressecção. Pacientes com PSA pré-operatório maior ou igual a 10ng/ml, escore Gleason 7, múltiplas biópsias positivas ou estadio clínico T2b, T2c ou T3 têm alto risco de margens positivas.

CRANE et al (1997) relataram que a sobrevida livre de doença recorrente não é afetado pelo nível de PSA pré-operatório, estadio clínico, escore Gleason, estadio patológico, margens cirúrgicas, presença de PSA indetectável após cirurgia, cirurgia a intervalo de irradiação, dose total ou presença de doença clínica local. Acreditam que sobrevida livre de doença bioquímica após radiação pós prostatectomia está relacionada com o PSA na hora da irradiação.

Já DOUGLAS et al (1997) afirmaram que alto nível de PSA sérico pré-operatório está associado com alto estágio patológico e grau nos pacientes submetidos à prostatectomia radical e POWELL et al (1997) afirmaram que o risco de margem cirúrgica positiva aumenta notavelmente quando PSA é maior que 10ng/mL.

1.9- Invasão de colo vesical em prostatectomias radicais

Segundo OHORI et al (2004) a invasão do carcinoma prostático no colo vesical tem sido definido como estágio T4, de acordo com a UICC/AJCC. Entretanto, o sistema de estadiamento clínico foi baseado nos achados de invasão macroscópica do colo vesical ou esfíncter externo, de acordo com urologistas, no qual elevaria o estágio clínico do paciente, será IV. A significância do envolvimento somente microscópico destas estruturas é controversa. De acordo com o protocolo do Colégio Americano de patologistas, especificamente relacionado à próstata o envolvimento microscópico do colo vesical não

deveria ser considerado como pT4. Com isso, um estudo recente combinado de pacientes do Memorial Center Sloan Kettering Cancer e do Colégio de Medicina Baylor tem indicado claramente que a invasão microscópica do colo vesical não é um fator preditivo independente da progressão do PSA após prostatectomia radical, e o prognóstico dos pacientes com invasão do colo vesical é mais dependente de outros achados patológicos como extensão extraprostática, invasão de vesículas seminais, comprometimento de linfonodos e margens cirúrgicas positivas. Assim, o prognóstico dos pacientes com invasão microscópica do colo vesical é mais semelhante ao pT3 do que pT4 (OHORI et al, 2004). YOSSEPOWITCH et al concluíram em um de seus estudos, que o envolvimento do colo vesical apresentou menor risco de progressão que o envolvimento de vesículas seminais (2000).

Invasão do colo vesical no câncer prostático nas prostatectomias radicais é incomum. A influência na recorrência da doença não tem sido bem definida, segundo YOSSEPOWITCH et al (2002). Os autores concluem que a classificação da invasão do colo vesical no sistema TNM é controversa. Em outro estudo dos autores, concluíram que o envolvimento do colo vesical na peça cirúrgica indica menor risco de progressão que invasão de vesículas seminais (YOSSEPOWITCH, 2000).

No trabalho realizado por OBEK et al (1999), pacientes com margens cirúrgicas positivas, aqueles com múltiplas margens positivas, ou margem envolvendo o colo vesical ou superfície pósterolateral apresentaram alto risco de progressão. Margem positiva no colo vesical parece ser o indicador prognóstico adverso mais significante.

Preservação do colo vesical durante prostatectomia radical retropúbica não compromete significativamente a total extirpação do processo maligno. Tecido prostático benigno na margem do colo vesical é relativamente comum. Exame da peça cirúrgica tem sensibilidade limitada, e valores preditivos negativos e positivos na presença de tecido prostático benigno na margem do colo vesical (LEPOR et al, 1998).

DASH et al (2002) descrevem que o envolvimento do colo vesical no câncer prostático, de acordo com o sistema TNM, é considerado de alto risco de recorrência, porém o risco de recorrência com a invasão patológica do colo vesical não tem sido comparado àquele com doença extraprostática.

Segundo POULOS et al (2004), apesar de recentes trabalhos sugerirem que o envolvimento microscópico do colo vesical não apresenta significância prognóstica independente nem piora na evolução clínica comparativamente à extensão extraprostática ou invasão de vesículas seminais, (ambas incluídas no estágio pT3), a invasão do colo vesical é um fator preditivo independente para recorrência do PSA.

SALOMON et al (2003) relatam em seu trabalho que margem cirúrgica positiva no ápice está associada a um pior prognóstico clínico comparado à de localização do colo vesical ou posterolateral.

MARCOVICH et al (2000) em seu trabalho afirmam que as modificações no escasso colo vesicais de prostatectomias radicais podem estar associadas a um aumento na taxa de margens cirúrgicas positivas especificamente nos cânceres com infiltração focal da margem (pT3a), com decréscimo de PSA livre.

BILLIS et al (2004) em estudo recente ao correlacionar ao escore Gleason, extensão tumoral e margens cirúrgicas positivas, obtiveram como resultados uma correlação significativa com escore Gleason ($p=0,04$), com PSA pré-operatório ($P < 0,001$), e extensão tumoral ($P = 0,04$). Concluindo que o envolvimento do colo vesical com achados não favoráveis nas peças de prostatectomias, tanto quanto níveis de PSA pré-operatório.

Num estudo de FREEDLAND et al (2003), com objetivo de definir o valor ideal para recorrência de PSA após prostatectomia radical, concluindo que PSA e escore Gleason são fatores preditivos significantes de recorrência bioquímica. Pacientes com valores de PSA pós-operatório $> 0,2$ ng/mL tem maior risco de desenvolverem um aumento adicional no PSA.

2- OBJETIVOS

1. Correlacionar **margens cirúrgicas comprometidas** com:

- a) PSA pré-operatório;
- b) contagem final de Gleason no espécime cirúrgico e na biópsia prostática de agulha correspondente;
- c) extensão tumoral;
- d) estágio patológico;
- e) progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.

2. Correlacionar **invasão do colo vesical** com:

- a) PSA pré-operatório;
- b) contagem final de Gleason no espécime cirúrgico e na biópsia prostática de agulha correspondente;
- c) extensão tumoral;
- d) estágio patológico;
- e) margens cirúrgicas uretral e circunferencial comprometidas;
- f) progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.

3. Comparar o *risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical* da invasão do colo vesical com a invasão da vesícula seminal.

3- MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é retrospectivo sendo os dados obtidos de 230 pacientes submetidos consecutivamente a prostatectomia radical no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de janeiro de 1997 a julho de 2005.

3.1- Processamento do espécime cirúrgico

Todo o espécime cirúrgico obtido foi previamente processado por inteiro para exame histopatológico no serviço de Anatomia Patológica desta instituição. Cada peça cirúrgica foi pesada e medida, e a superfície foi totalmente coberta por tinta Nankim. O colo vesical e a margem apical foram amputados (Figura 1). De cada margem cônica amputada, 8 fragmentos foram processados em cortes perpendiculares às margens. O restante da próstata foi cortado serialmente, em cortes transversais, a intervalos de 3 a 5 mm. Os cortes da próstata foram subdivididos em quadrantes e rotulados para permitir a reconstrução em secções inteiras (Figura 2). Os blocos foram embebidos em parafina, cortados com espessura de 6 μ m, e um corte de cada bloco foi corado com hematoxilina e eosina.

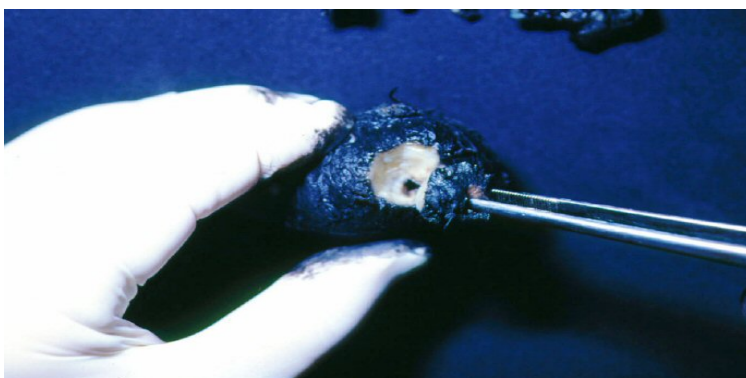


Figura 1- Cone do colo vesical.

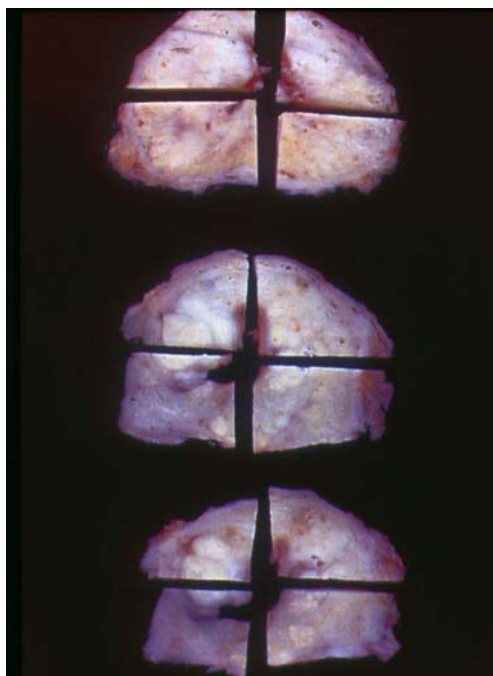


Figura 2- Cortes transversais subdivididos em quadrantes.

3.2- Diagnóstico de carcinoma

A presença de carcinoma foi diagnosticada de acordo com os critérios descritos por BILLIS (2003) que se fundamentam em características arquiteturais, citológicas ou outras diversas.

Os critérios arquiteturais para o diagnóstico de carcinoma prostático são o desarranjo acinar e a infiltração do estroma, enquanto que os citológicos são a presença de núcleos volumosos com nucléolos evidentes e a ausência de células basais.

Outros critérios secundários são a secreção intraluminal basófila e/ou eosinófila, a presença de cristalóides, os espaços periacinares e a hiperplasticidade da parede dos vasos próximos ao carcinoma. Micronódulos colágenos e o aspecto glomerulóide acinar são considerados patognomônicos do câncer prostático.

3.3- Graduação histológica

O carcinoma foi graduado de acordo com o sistema GLEASON (1992), o qual se baseia na diferenciação glandular e no padrão de crescimento da neoplasia em relação ao estroma, considerando-se, para a graduação final, tanto o padrão predominante como o padrão secundário (figura 3).

Para a obtenção da contagem final foram considerados os cinco graus descritos por GLEASON (1974).

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

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

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

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

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

Carcinomas com contagem final 2-6 serão considerados de grau baixo/intermediário e com contagem final 7-10 serão considerados grau alto de acordo com proposta de GLEASON (1992).

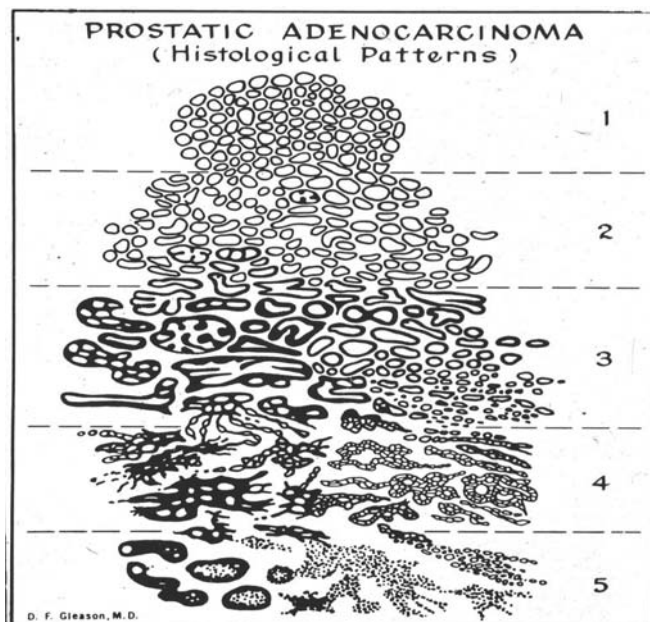


Figura 3- Padrões histológicos de Gleason

3.4- Extensão tumoral

A extensão tumoral foi estimada por um método semiquantitativo de contagem de pontos (BILLIS et al, 2003; BILLIS et al, 2004). Desenhado numa folha de papel, cada quadrante das fatias transversais contém oito pontos equidistantes. Durante o exame microscópico, a área tumoral é desenhada no quadrante correspondente da folha de papel (Fig.4). Ao fim do exame microscópico a quantidade de pontos positivos representa uma estimativa da extensão tumoral.

De acordo com a extensão, os tumores foram classificados em 5 grupos:

- 1) muito limitados: ≤ 10 pontos positivos;
- 2) limitados: 11-19 pontos positivos;
- 3) moderadamente extensos 20-35 pontos positivos;
- 4) extensos: 36-69 pontos positivos; e,
- 5) muito extensos: ≥ 70 pontos positivos.

Esta classificação foi baseada numa análise prévia da extensão tumoral em 109 prostatectomias radicais. O número de pontos positivos nestes casos variou de 0 a 225 pontos (média 34, mediana 26). A distribuição foi quase normal até 69 pontos positivos, mas foi assimétrica acima deste número. Considerando este tipo de distribuição a melhor classificação foi considerar os quartis até 69 pontos positivos e um quinto grupo acima deste valor.

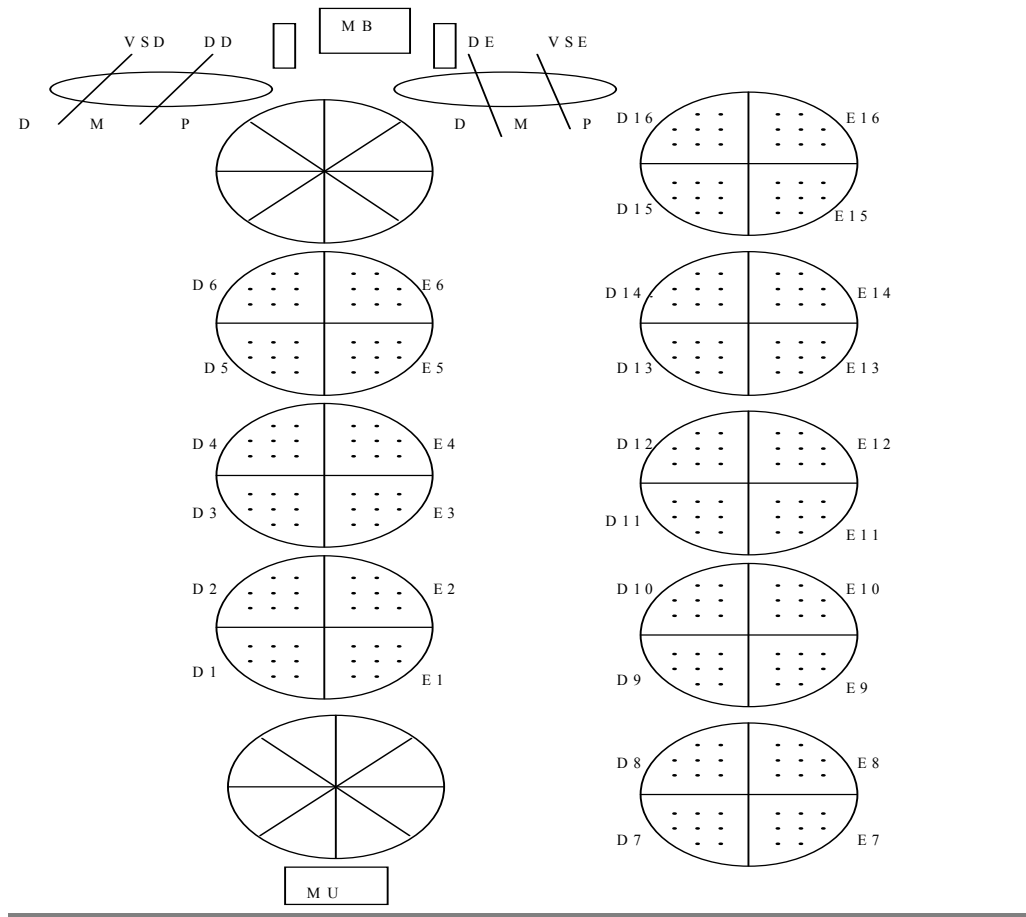


Figura 4- Extensão tumoral com contagem de pontos

3.5- PSA pré-operatório

Foi considerado no estudo o maior valor de PSA precedendo a cirurgia de prostatectomia radical.

3.6- Comprometimento de margens cirúrgicas

O comprometimento das margens cirúrgicas (vesical, uretral e circunferencial) foi estabelecido quando células cancerosas estiverem tingidas pela tinta Nankim (Figura 5).

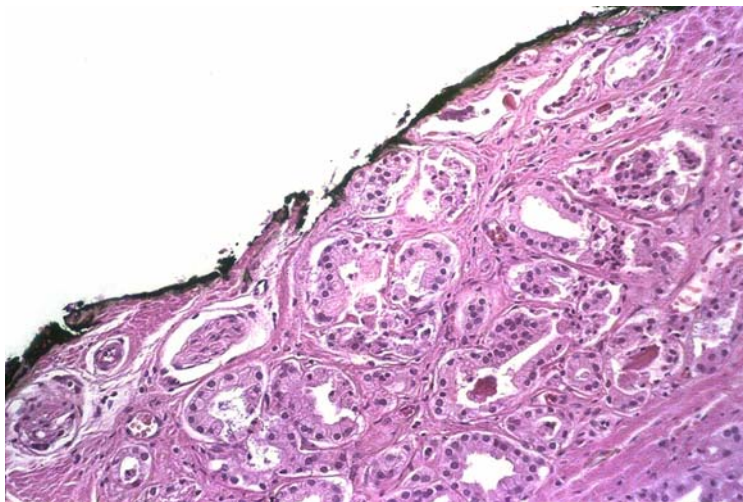


Figura 5- Margem cirúrgica comprometida.

3.7- Invasão do colo vesical

Sendo considerado quando a neoplasia infiltrar os feixes musculares do cone vesical obtido no processamento do espécime cirúrgico (Figura 6) podendo haver ou não concomitantemente margens cirúrgicas positivas (Figura 7).

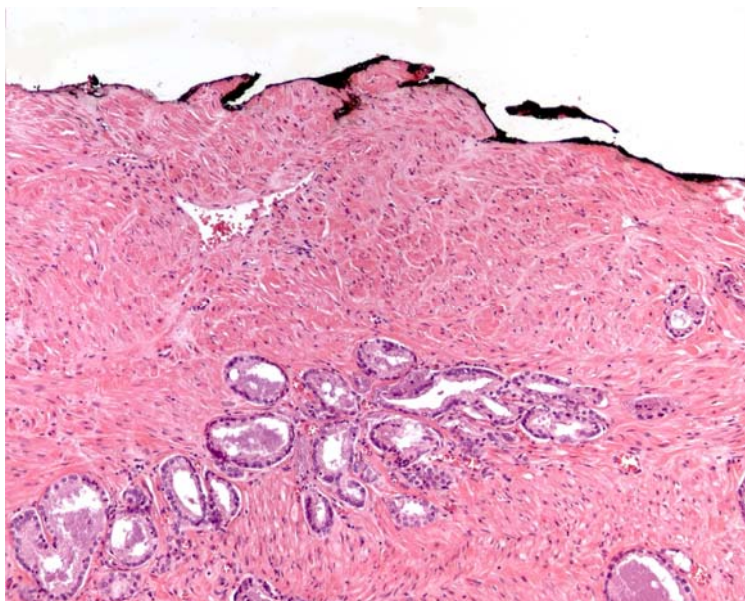


Figura 6- Colo vesical com invasão tumoral.

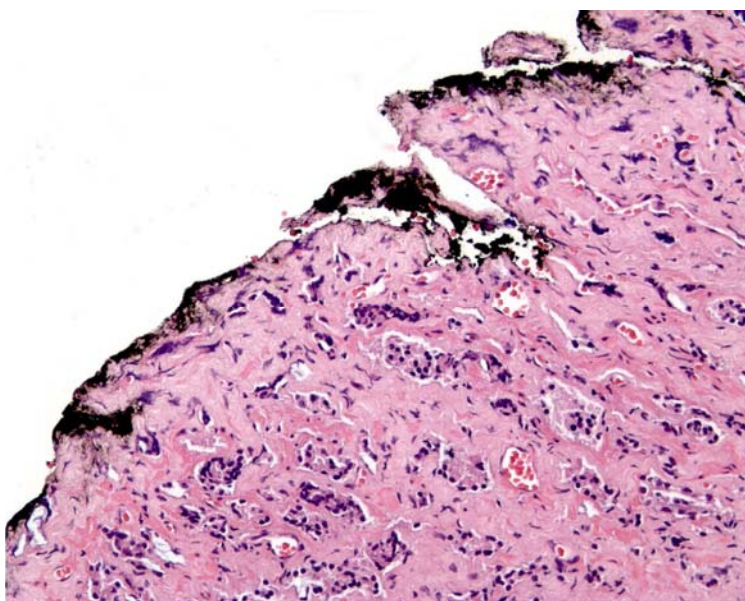


Figura 7- Colo vesical com invasão tumoral e margem cirúrgica positiva.

3.8- Estadiamento patológico

Os estádios patológicos foram determinados através do sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 2002). Vide tabela 1.

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

Estádio pT3a Há extensão extraprostática definida de acordo com BOSTWICK e MONTIRONI (1997) quando o câncer infiltrar tecido adiposo.

Estádio pT3b Invasão da vesícula seminal será definida como invasão da parede muscular, como descrito por EPSTEIN et al (1993), e corresponderá ao estágio pT3b no sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 1992).

3.9- Progressão pós-prostatectomia radical

A progressão pós-prostatectomia radical foi avaliada através da dosagem do PSA. A progressão bioquímica do câncer prostático definida por valores de PSA séricos iguais ou maiores a 0,2 ng/ml de acordo com recente recomendação da Associação Americana de Urologia (COOKSON et al, 2007).

3.10- Análise estatística

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando-se o teste de Mann-Whitney para comparação de amostras independentes e o teste exato de Fisher para avaliação de diferenças entre proporções. O tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica estudado usa a análise do produto-limite de Kaplan-Meier; a comparação entre os grupos é feita usando o teste do long-rank. Sendo considerado significativo o valor de $p \leq 0,05$.

4- RESULTADOS

Os resultados deste trabalho basearam-se em estudo retrospectivo de 230 pacientes submetidos à prostatectomia radical, no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, de janeiro de 1997 a julho de 2005. As variáveis estudadas foram idade do paciente, PSA pré-operatório, Gleason na biópsia e na prostatectomia, margens cirúrgicas (vesical, uretral e circunferencial), estágio patológico (pT2, pT3a - extensão extraprostática, pT3b – invasão de vesícula seminal). Vide planilha 1.

N	EVOL	PB	PSA	VS+	GL-BTR	GL-PR	3G-PR	P-P	COLO +	M+ TODAS	M+ U e C	pT3a
001	3	1	29,7	1	6	7	2		0	1	1	1
002	2	1	10	0	6	5	1		0	0	0	0
003	4	0	8	0	7	7	2		0	0	0	1
004	8	1	8,4	0	9	7	2		0	0	0	0
005	18	1	11	1	6	7	2		0	0	0	1
006	55	1	11,5	0		7	2		0	0	0	0
007	10	1	10	0	6	6	1		0	1	1	0
008	1	1	50	1	6	7	2		1	1	1	1
009	3	1	10,0	0	6	7	2		1	1	0	0
010	11	1	9,3	0	6	7	2		0	0	0	0
011	99	1	44	1	8	7	2		1	0	0	1
012	20	0	3,6	0	4	5	1		0	0	0	0
013			13	0	6	7	2		0	0	0	0
014	81	1	4,3	0	6	7	2		0	0	0	0
015	7	1	16,5	1	7	8	3		1	1	0	1
016	13	1	25	0	6	6	1		0	0	0	0
017	6	0	21	1	6	7	2		1	1	0	1
018	6	1	18	0	6	6	1		0	1	1	1
019	26	0	12	0	6	6	1	11	0	1	1	0
020	16	1	10,9	0	6	7	2	13	0	1	1	0
021	5	1	12,8	0	6	5	1		0	1	1	0
022	8	1	20,0	1	7	9	3	225	1	1	1	1
023	6	0	3,2	0	6	6	1	29	0	0	0	0
024	3	1	0,9	0	6	6	1	13	0	1	1	0
025	77	0	16	0	6	7	2	50	0	1	1	1
026	12	1	35	0	6	7	2	24	1	1	0	0
027	6	0	8,5	0	6	6	1	1	0	0	0	0
028	14	1	5,9	1	7	7	2	40	1	0	0	1
029	49	0	2,7	0	6	6	1		0	0	0	0
030	97	0	0,28	0	6	7	2		0	1	1	0
031	28	1	18,2	0	6	5	1	34	1	0	0	0
032	22	1	4,4	0	6	7	2	26	0	1	1	0
033	4	0	4,6	0		6	1		0	1	1	0
034	6	1	11	1	6	7	2	66	0	0	0	1
035	10	1	20	0		7	2		0	1	1	0
036	72	0	3,43	0	8	7	2	32	0	0	0	0
037	15	1	20,9	1		7	2		0	0	0	1

n	EVOL	PB	PSA	VS+	GL-BTR	GL-PR	3G-PR	P-P	COLO +	M+ TODAS	M+ U e C	pT3a
038			15,4	0	6	5	1	13	0	0	0	0
039	10	1	23	0	7	6	1	5	0	0	0	0
040			14,6	0	6	7	2	37	0	0	0	0
041	56	1	12,0	0	7	7	2	66	1	1	1	1
042	85	0	9,0	0		6	1	26	0	0	0	1
043	6	0	5,4	0	6	7	2	28	0	0	0	0
044			NI	0	6	5	1	12	1	0	0	0
045	30	1	0,60	0	6	7	2	9	0	0	0	1
046	5	0	2,30	0	6	7	2	20	1	0	0	1
047	66	1	18	0	6	6	1	12	1	0	0	0
048	23	0	3,8	0	6	5	1	31	0	1	1	0
049			10	1	7	7	2	26	0	0	0	1
050	2	1	9,40	1	6	7	2	33	0	1	1	1
051	54	1	9,38	0		7	2	20	1	1	1	1
052			7	0		6	1	40	0	0	0	0
053	88	0	6,4	0	6	6	1	1	0	0	0	0
054	23	0	8,0	0	5	5	1	60	0	0	0	0
055	37	1	6,2	0	6	6	1	8	0	1	1	0
056	16	1	5,7	0		7	2	32	0	0	0	1
057	8	1	7,7	0	6	6	1	1	0	0	0	0
058	15	0	4,1	0	6	7	2	52	0	1	1	0
059	78	0	16,2	0	6	6	1	6	0	0	0	0
060	19	0	4,3	0	6	5	1	13	0	0	0	0
061	30	0	8,20	0	7	7	2	62	0	0	0	1
062	82	0	0,6	0	6	6	1	2	0	0	0	0
063			14,60	0	6	5	1	40	0	0	0	0
064	4	1	19,3	1	6	7	2	127	0	1	1	1
065	8	1	16,0	0	6	5	1	11	0	1	1	0
066	63	0	12,8	0	6	6	1	19	1	0	0	0
067			8,2	0	8	7	2	42	0	0	0	1
068	8	1	11,3	0	9	7	2	2	0	0	0	0
069	6	1	20,0	0	6	6	1		0	0	0	0
070	73	0	7,7	0	7	7	2	28	0	1	1	1
071	79	0	11,8	0	6	7	2	19	1	1	1	0
072	23	0	2,1	0	6	6	1	0	0	0	0	0
073	36	0	4,6	0	6	6	1	10	0	0	0	0
074	28	1	12,8	0	7	7	2	87	1	1	1	1

n	EVOL	PB	PSA	VS+	GL-BTR	GL-PR	3G-PR	P-P	COLO +	M+ TODAS	M+ U e C	pT3a
075	10	0	7,7	0	7	7	2	51	0	1	1	0
076	43	1	13,5	0	7	7	2	26	0	0	0	0
077			7,3	0	4			0	0	0	0	0
078	69	0	9,1	0	6	7	2	35	0	0	0	0
079	64	0	1,3	0	6	6	1	37	1	0	0	0
080	16	0	11,8	0	7	7	2	38	0	1	1	0
081	9	0	5,6	0	6	6	1	9	0	0	0	0
082	25	1	9,50	0	6	7	2	19	0	1	1	0
083	35	1	22,10	0	8	8	3	46		0	0	1
084			7,1	0	6	6	1	13	0	0	0	0
085	72	0	9,8	0	6	5	1	3	0	0	0	0
086	2	0	5,6	0	6	6	1	13	0	0	0	0
087	62	0	11,4	0	6	6	1	27	0	0	0	0
088	64	0	6,8	0	6	6	1			0	0	0
089	10	0	9,7	1	7	7	2	112	1	1	0	1
090	2	0	7,5	0	6	7	2	55	1	1	1	0
091	33	0	9,14	0	6	7	2	31	0	0	0	0
092	17	1	14,6	0		7	2	5	0	0	0	0
093	68	0	9,3	0	6	7	2	18	0	1	1	0
094	1	1	12,70	1	7	9	3	64	1	1	1	1
095	44	0	5,1	0	6	5	1	7	1	0	0	0
096	57	1	11,4	0	7	7	2	26	1	1	1	0
097	6	0	9,1	0	6	7	2	44	0	1	1	0
098	67	0	1,0	0	9				0	0	0	0
099	70	0	8,4	0	6	6	1	2	0	0	0	0
100	39	0	5,6	0	6	7	2	12	0	0	0	0
101	15	0	5,8	0	6	6	1	28	0	0	0	0
102	5	1	22	0	6	7	2	54	1	1	1	0
103	28	1	6,5	0	7	7	2	15	1	0	0	1
104	6	0	5,53	0	7	7	2	14	0	1	1	0
105	64	0	26,89	0	6	7	2	25	0	1	1	1
106	40	1	15	0	8			19	1	0	0	0
107	57	0	5,59	0	6	6	1	68	0	0	0	0
108	66	0	28,5	0	6	7	2	113	1	1	1	1
109	68	0	5,08	0	6	7	2	75	0	0	0	0
110	60	0	3,74	0	7	7	2	35	0	0	0	0
111	4	1	6,35	0	6	7	2	25	0	1	1	0

n	EVOL	PB	PSA	VS+	GL-BTR	GL-PR	3G-PR	P-P	COLO +	M+ TODAS	M+ U e C	pT3a
112	61	0	4,3	0	6	6	1	2	0	0	0	0
113	36	0	7,20	0	6	7	2	118	0	0	0	1
114	51	0	16,9	0	7	7	2	72	0	0	0	1
115	47	0	0,6	0	4	6	1	13	0	0	0	0
116	63	0	4,4	0	6	6	1	6	0	0	0	0
117			6,2	0	7	7	2	17	0	0	0	0
118	62	0	13,8	0	6	6	1	6	0	0	0	0
119	55	1	7,7	0	7	7	2	43	0	0	0	1
120	22	0	1,2	0	6	7	2	13	0	0	0	0
121	53	0	15	0	7	7	2	80	1	1	1	0
122	43	1	6,3	0	8	9	3	15	0	0	0	0
123	54	0	4,0	0	6	7	2	20		1	1	0
124	7	1	9,3	0	6	7	2	20	0	1	1	0
125	52	0	4,5	0	7	7	2	8	0	0	0	0
126	39	0	4,5	0	6	7	2	130	0	1	1	0
127	56	0	5,10	0	7	7	2	40	0	1	1	0
128	48	0	5,10	0	6	6	1	28	0	0	0	0
129	56	0	7,8	0	6	4		1	0	0	0	0
130	6	1	29,7		6	6	1	1	0	0	0	0
131	6	1	21	0	7	7	2	80	0	1	1	0
132	10	1	28	1		7	2	37	0	0	0	1
133	20	1	19,4	0	6	7	2	36	0	1	1	1
134	48	1	7,6	0	6	7	2	25	0	1	1	0
135	49	0	7,8	0		6	1	2	0	0	0	0
136	51	0	8,0	0		7	2	26	0	0	0	0
137	6	1	13,4	0	6	7	2	156	0	1	1	0
138	47	0	8,68	0	6	6	1	22	0	1	1	0
139	14	1	15,6	1	6	7	2	57	0	1	1	1
140	37	0	10,1	0	6	7	2	22	0	1	1	0
141	6	1	3,5	0	6	7	2	36	0	1	1	0
142	41	0	7,4	0	6	6	1	21		1	1	0
143	25	0	9,4	0	6	7	2	27	0	0	0	0
144	45	0	11,4	1	7	8	3	147	1	1	1	1
145	31	0	10,5	0	6	7	2	19	1	1	1	0
146	45	0	4,6	0	6	6	1	20	0	0	0	0
147	41	0	4,2	0	6	6	1	19	0	0	0	0
148	45	0	13	0	6	7	2	9	0	0	0	0

n	EVOL	PB	PSA	VS+	GL-BTR	GL-PR	3G-PR	P-P	COLO +	M+ TODAS	M+ U e C	pT3a
149	7	0	7,76	1	9	9	3	33	0	0	0	0
150	27	1	13,5	0	7	7	2	38	0	1	1	1
151	36	0	8,8	0	6	8	3	33	1	1	0	0
152	1	1	13,5	0	6	7	2	35	0	1	1	1
153	25	1	5,5	0	6	7	2	95	1	1	1	1
154	45	0	4,6	1	7	8	3	30	0	0	0	0
155	41	0	8,9	0	6	7	2	19	0	0	0	0
156			13,3	0	6	7	2	37	0	0	0	0
157	38	0	5,6	0	6	7	2	17	0	0	0	0
158	27	0	10,1	0	6	7	2	30	1	1	1	1
159	4	0	5,9	0	6	6	1	13	0	0	0	0
160	22	1	9,6	1	6	7	2	60	0	1	1	1
161	35	0	22	0	7	7	2	28	0	0	0	0
162	41	0	6,3	0	6	6	1	4	0	0	0	0
163	40	0	6,9	0	6	6	1	3	0	0	0	0
164	4	0	11,3	1	7	9	3	144	0	1	1	1
165	35	0	8,9	0	7	7	2	45	0	0	0	0
166	38	0	7,6	0	6	6	1	19	0	0	0	0
167	32	0	7,3	0	6	6	1	5	0	0	0	0
168	29	0	5,1	0	6	5	1	18	0	0	0	0
169	2	1	8,4	0	6	5	1	1	0	0	0	0
170	3	0	9,6	0	6	6	1	45	0	0	0	0
171	31	1	11,9	0	7	7	2	39	0	0	0	0
172	31	0	4,8	0	6	7	2	11	0	0	0	0
173	3	1	15,3	1	7	7	2	222	1	1	1	1
174	7	1	13,3	0	7	7	2	66	0	1	1	0
175	23	1	14,4	0	6	7	2	68	1	1	1	0
176	32	0	7,93	0	6	6	1	19	1	0	0	0
177			7,13	0	7	7	2	76	1	0	0	0
178	32	0	13,3	0	7	7	2	40	0	0	0	0
179	34	0	13,3	1	6	7	2	102	0	1	1	1
180	26	0	5,05	0	7	7	2	20	0	0	0	0
181	28	0	7,96	1	7	9	3	81	0	1	1	1
182	26	1	5,4	0	6	7	2	19	0	0	0	0
183	1	1	9,4	0	6	7	2	6	0	0	0	0
184	6	0	7,2	0	6	6	1	31	0	1	1	0
185	19	0	4,18	0	6	7	2	60	0	1	1	0

n	EVOL	PB	PSA	VS+	GL-BTR	GL-PR	3G-PR	P-P	COLO +	M+ TODAS	M+ U e C	pT3a
186	13	0	4,5	0	6	7	2	55	0	0	0	0
187	11	1	12,1	0	7	6	1	55	0	1	1	0
188	8	1	18,1	0	7	7	2	47	0	1	1	0
189	26	0	8,27	1	7	7	2	57	0	1	1	0
190	11	0	11	0	7	7	2	36	0	1	1	0
191			7	0	6	7	2	50	0	0	0	1
192	9	0	9,6	0	6	6	1	9	0	1	1	0
193	18	0	15,6	0	7	7	2	43	0	0	0	1
194	23	0	5,7	0	6	7	2	72	0	0	0	0
195	25	1	11,1	0	6	7	2	91	0	1	1	0
196	24	0	14,9	0	7	7	2	35	0	1	1	0
197	24	0	12,3	0	6	5	1	1	0	0	0	0
198	23	0	9,98	1	7	6	1	119	1	1	0	1
199	11	1	12,2	0	6	6	1	1	0	0	0	0
200	24	0	6,61	0	6	6	1	4	0	1	1	0
201	23	0	5,4	0	6	6	1	4	0	0	0	0
202	24	0	7,0	0	6	6	1	7	0	0	0	0
203	24	0	5,5	0	6	6	1	16	0	0	0	0
204	23	1	5,1	0	6	6	1	24	1	0	0	0
205	7	1	6,1	0	6	7	2	42	0	1	1	0
206	17	0	20	0	7	7	2	9	0	1	1	0
207	20	0	10	0	6	7	2	27	0	1	1	0
208	11	1	16	0	7	7	2	82	1	1	1	1
209			13	0	6	6	1	10	0	0	0	0
210	17	0	5,9	0	6	6	1	4	0	0	0	0
211	1	0	5,18	0	7	7	2	28	0	1	1	0
212	14	1	4,8	0	6	6	1	11	0	0	0	0
213	5	0	5,5	0	6	6	1	44	0	1	1	0
214	14	0	3,94	0	7	7	2		0			1
215	12	0	5,7	0	6	6	1	28	0	1	1	0
216	15	0	7,0	0	6	6	1	30	0	0	0	0
217	9	1	9,8	0	6	6	1	8	0	1	1	0
218	8	1	5,7	1	7	8	3	95	0	1	1	1
219	16	0	5,3	0	6	6	1	20	0	0	0	0
220	4	0	42,30	0	6	7	2	192	1	1	1	1
221	12	0	6,8	0	6	6	1	12	0	0	0	0
222	8	1	3,45	0	6	6	1	12	0	0	0	0

n	EVOL	PB	PSA	VS+	GL-BTR	GL-PR	3G-PR	P-P	COLO +	M+ TODAS	M+ U e C	pT3a
223	16	0	3,6	0	6	6	1	28	0	0	0	0
224	4	0	4,9	0	6	6	1	22	0	1	1	0
225	12	0	12,8	0	6	7	2	35	0	0	0	0
226	14	0	5,0	0	6	7	2	45	1	1	1	0
227	10	0	5,5	0	6	6	1	21	0	0	0	0
228	11	0	14,1	0	6	7	2	34	0	1	1	0
229	1	0	2	0	7	7	2	16	0	0	0	0
230	9	1	8	0	8	9	3	124	1	0	0	1

Planilha 1- Achados clinicopatológicos de 230 pacientes submetidos à prostatectomia radical.

Significado das siglas:

- *EVOL* = meses
- *PB* = progressão bioquímica:
 - *1* = progressão pós-prostatectomia.
 - *0* = sem progressão até a última dosagem (censurados)
- *VS +* = Vesícula seminal comprometida.
 - *1* = com invasão da parede pT3b
 - *0* = sem invasão.
- *GL-BTR* = contagem final de Gleason em biópsias de agulha.
- *GL-PR* = contagem final de Gleason em prostatectomias.
- *3G-PR* =
 - *1* contagem final 2-6
 - *2* contagem final 7
 - *3* contagem final 8-10
- *P-P* = pontos positivos (extensão)
- *COLO +* = *1* margem positiva e/ou tumor no fragmento do colo vesical.
- *M+ TODAS* = *1* margem positiva vesical (verdadeira), uretral e circunferencial. (E/ou).
- *M+ U e C* = *1* margem positiva uretral e/ou circunferencial.
- *PT3a* = *1* extensão extraprostática.

4.1- Idade

A idade variou de 43 a 76 anos, tendo uma média de 63,55; mediana de 64,00 e desvio padrão de 6,31. Vide tabela 2 e figuras 8 e 9.

Tabela 2- Variação, média, mediana e desvio padrão da idade.

Idade mínima	43 anos
Idade máxima	76 anos
Idade média	63,55 anos
Mediana	64
Desvio padrão	6,31

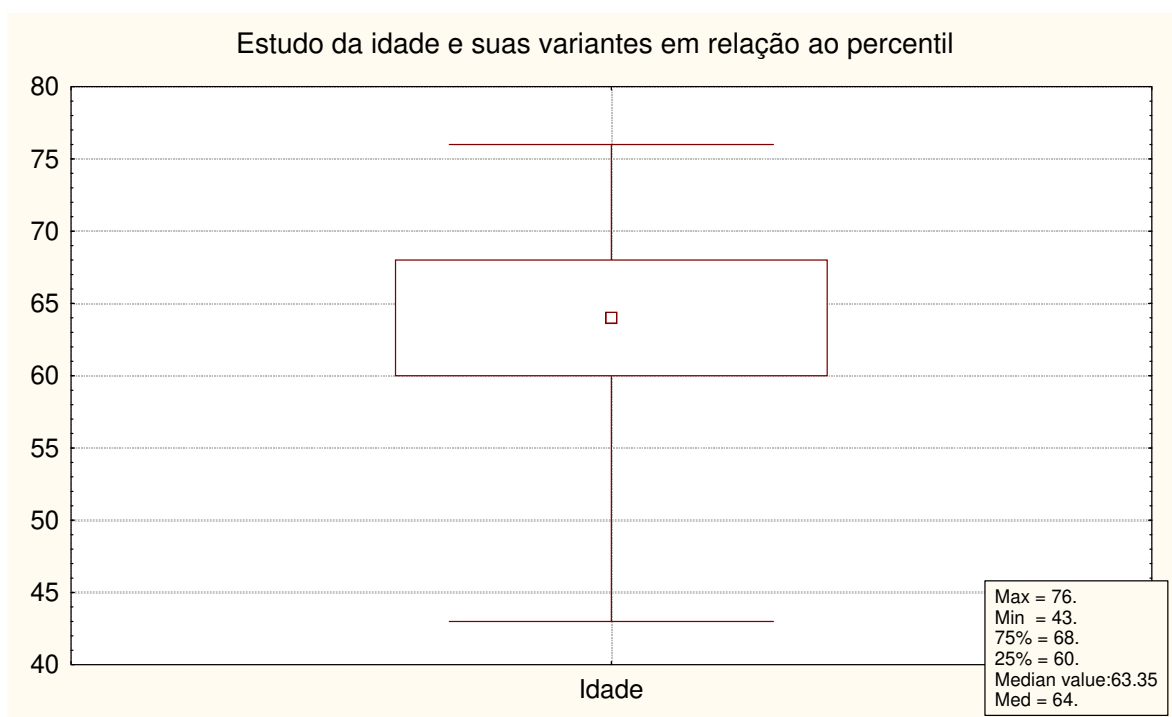


Figura 8- Idade de 230 pacientes submetidos à prostatectomia radical.

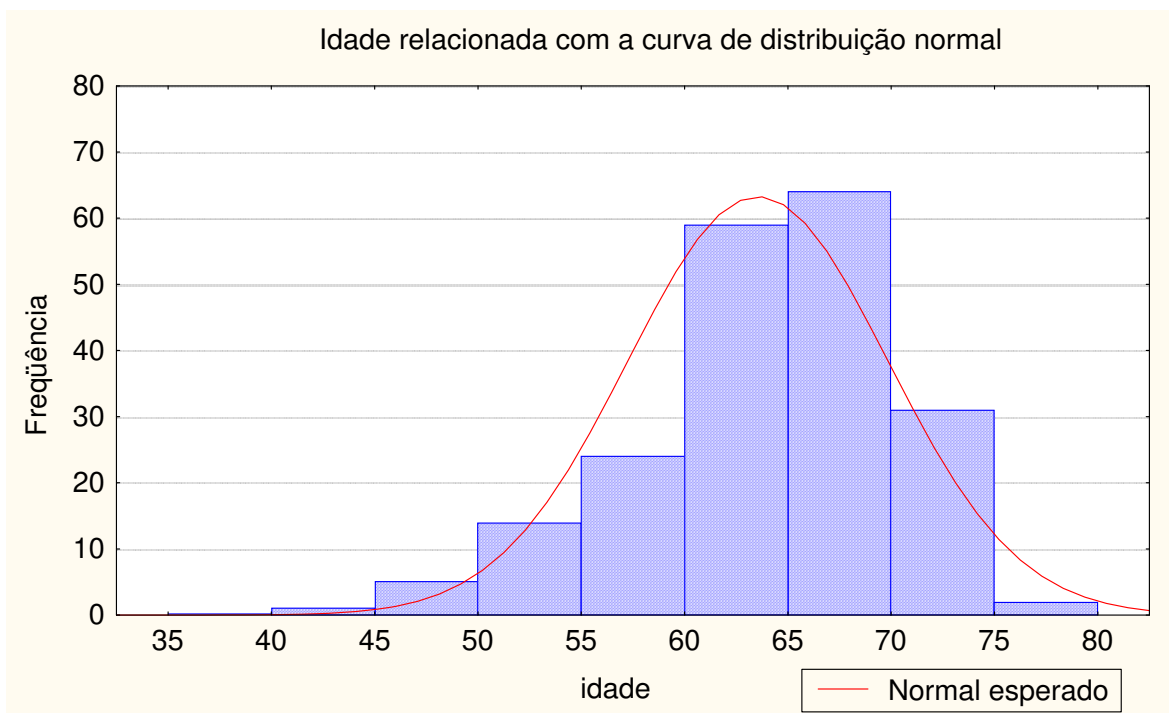


Figura 9- Histograma mostrando a idade com a curva esperada de distribuição normal.

4.2- Graduação histológica

4.2.1- Nas biópsias prostáticas

A graduação histológica pelo sistema Gleason na biópsia prostática por agulha fina mostrou que 151 de 230 pacientes (65,65%) apresentaram contagem final 6; 52 de 230 (22,61%) contagem 7; 7 de 230 (3,04%) contagem 8; 4 de 230 (1,74%) contagem 9; 3 de 230 (1,3%) contagem 4; 1 de 230 (0,44%) contagem 5; e 12 de 230 (5,22%) não constavam informação da contagem final. (Figuras 10 e 11). Dos 230 pacientes, 155 (67,39%) apresentaram Gleason menor que 7; 63 (27,39%) Gleason maior ou igual a 7 e 12 (5,22%) não temos informação do Gleason. (tabela 3)

Tabela 3- Contagem final de Gleason em biópsias.

Gleason	pacientes
< 7	155
≥7	63
Não informados	12

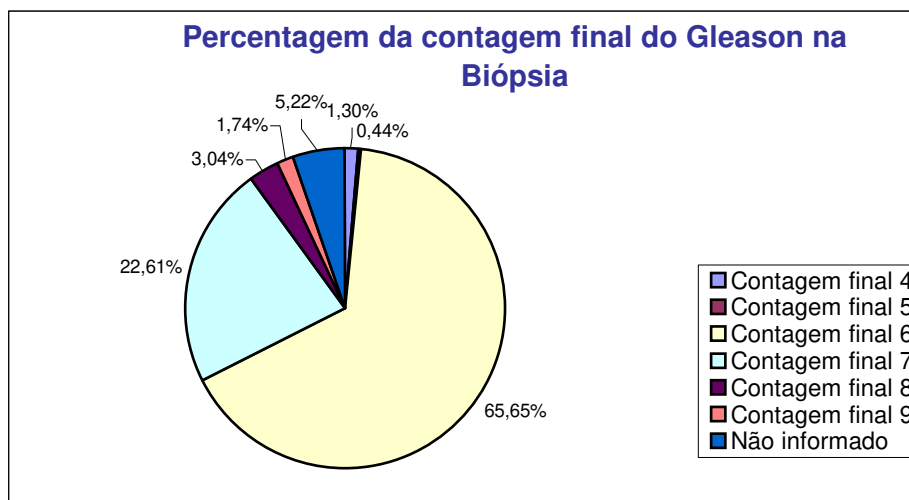


Figura 10- Percentagem da contagem final de Gleason na biópsia.

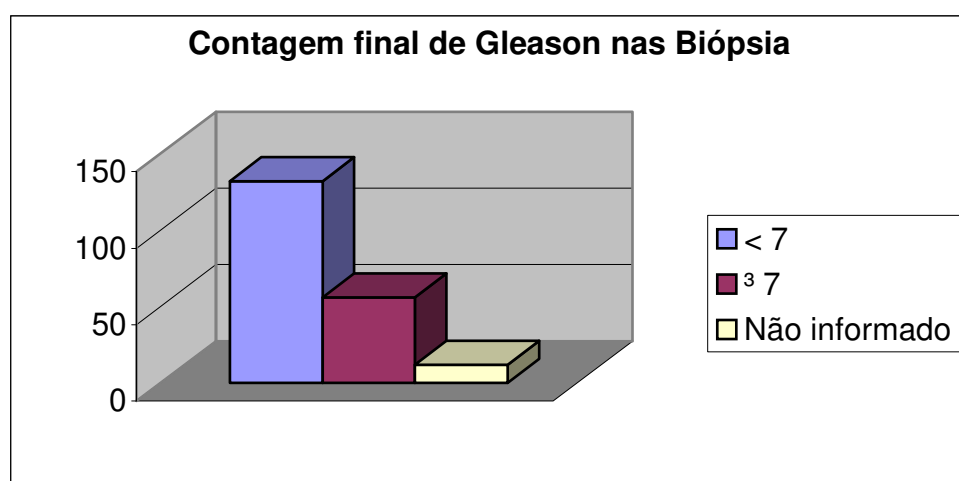


Figura 11- Valores de Gleason de baixo (< 7) e alto grau (≥ 7) na biópsia.

4.2.2- Nas prostatectomias radicais

A contagem final de Gleason 4 revelou-se em 1 de 230 (0,44%); 16 de 230 (6,96%) com contagem 5; 72 de 230 (31,3%) com contagem 6; 125 de 230 (54,35%) com contagem 7; 6 de 230 (2,61%) contagem 8; 7 de 230 (3,04%) contagem 9; e 3 de 230 (1,3%) não indicavam contagem final. (Figuras 12 e 13). Na prostatectomia radical, 89 (38,7%) pacientes apresentaram Gleason < 7; 138 (60%) Gleason ≥ 7 e 3 (1,3%) não foram informados. (Tabela 4)

Tabela 4- Contagem final de Gleason em prostatectomias.

Gleason	Pacientes
< 7	89
≥ 7	138
Não informado	3

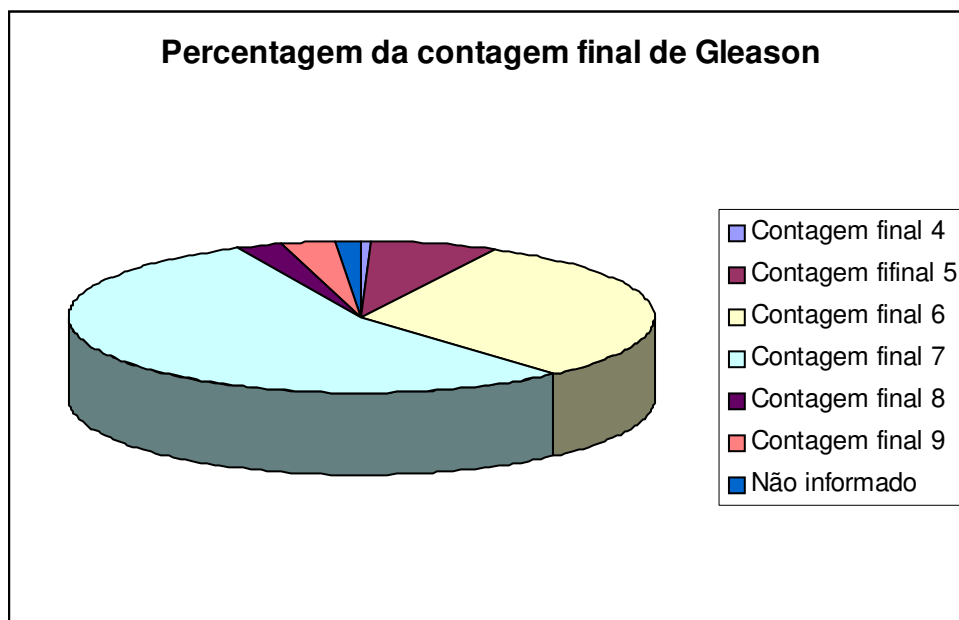


Figura 12- Percentagem da contagem final do Gleason na prostatectomia radical.

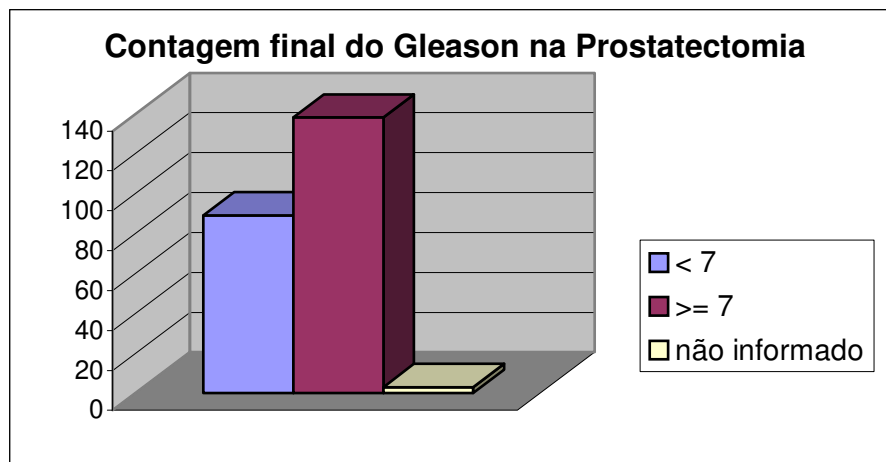


Figura 13- Valores de Gleason de alto (≥ 7) e baixo grau (< 7) na prostatectomia radical.

4.3- Margens cirúrgicas comprometidas

De 230 prostatectomias radicais, 229 tinham informes de margens cirúrgicas, sendo 95 (41,48%) positivas, e 134 (58,51%) negativas.

A tabela 5, mostra a relação das médias, através do teste de Mann-Whitney, de PSA pré-operatório de pacientes com margens cirúrgicas positivas e com margens cirúrgicas negativas, evidenciando-se relação estatística significativa de pacientes com margens cirúrgicas positivas com níveis elevados de PSA pré-operatório.

Tabela 5- Relação de PSA pré-operatório com margens cirúrgicas

PSA pré-operatório	Margens positivas	Margens negativas
Média	12,09	9,59
Mediana	10,1	7,3
Amplitude	0,28 – 50	0,6 – 100

Mann-Whitney $p < 0,001$

Na tabela 6, comparamos as médias dos valores de Contagem final de Gleason no espécime cirúrgico de 95 pacientes com margens cirúrgicas positivas e de 131 pacientes com margens cirúrgicas negativas, revelando relação estatística significativa de margens positivas com Contagem final de Gleason no espécime cirúrgico.

Tabela 6- Relação de contagem final de Gleason no espécime cirúrgico com margens cirúrgicas

Contagem final de Gleason no espécime cirúrgico	Margens positivas	Margens negativas
Média	6,88	6,42
Mediana	7	6
Amplitude	5 – 9	4 – 9

Mann-Whitney $p < 0,001$

Na tabela 7, através da relação das médias pelo Mann-Whitney, da contagem final de Gleason na biópsia de agulha de 92 pacientes com margens cirúrgicas positivas e de 129 pacientes com margens cirúrgicas negativas.

Tabela 7- Relação da contagem final de Gleason nas biópsias com margens positivas

Contagem final de Gleason na biópsia de agulha	Margens positivas	Margens negativas
Média	6,33	6,32
Mediana	6	6,47
Amplitude	6 – 7	4 – 9

Mann-Whitney $p = 0,326$

Na tabela 8, obtivemos a média, mediana e amplitude da extensão tumoral (pontos positivos) no espécime cirúrgico de 84 pacientes com margens cirúrgicas positivas e 118 pacientes com margens cirúrgicas negativas.

Tabela 8- Relação entre extensão tumoral com margens cirúrgicas

Extensão tumoral na biópsia de agulha	Margens positivas	Margens negativas
Média	6,33	6,32
Mediana	6	6,47
Amplitude	6 – 7	4 – 9

Mann-Whitney $p < 0,001$

Na **tabela 9**, correlacionamos extensão extraprostática (pT3a) presente ou ausente em 95 pacientes com margens cirúrgicas positivas e 134 pacientes com margens cirúrgicas negativas, através do teste de Fisher.

Tabela 9- Relação entre extensão extraprostática com margens positivas

Extensão extraprostática (pT3a)	Margens positivas	Margens negativas
Presente	33	22
Ausente	62	112

Fisher p=0,002

Na **tabela 10**, demonstramos dados da invasão da vesícula seminal (pT3b) presente ou ausente em 95 pacientes com margens cirúrgicas positivas e 133 pacientes com margens cirúrgicas negativas.

Tabela 10- Relação da invasão da vesícula seminal com margens cirúrgicas

Invasão da vesícula Seminal (pT3b)	Margens positivas	Margens negativas
Presente	33	22
Ausente	62	112

Fisher p=0,004

Na **figura 14**, representa a evolução livre de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia de 119 pacientes com margens cirúrgicas negativas (**Grupo 0**) e 95 pacientes com margens cirúrgicas positivas (**Grupo 1**), através da análise do produto-limite de Kaplan-Meier, após 5 anos de acompanhamento, sendo que 30% dos pacientes com margens cirúrgicas positivas estavam livres de progressão bioquímica e 60% dos pacientes com margens cirúrgicas negativas.

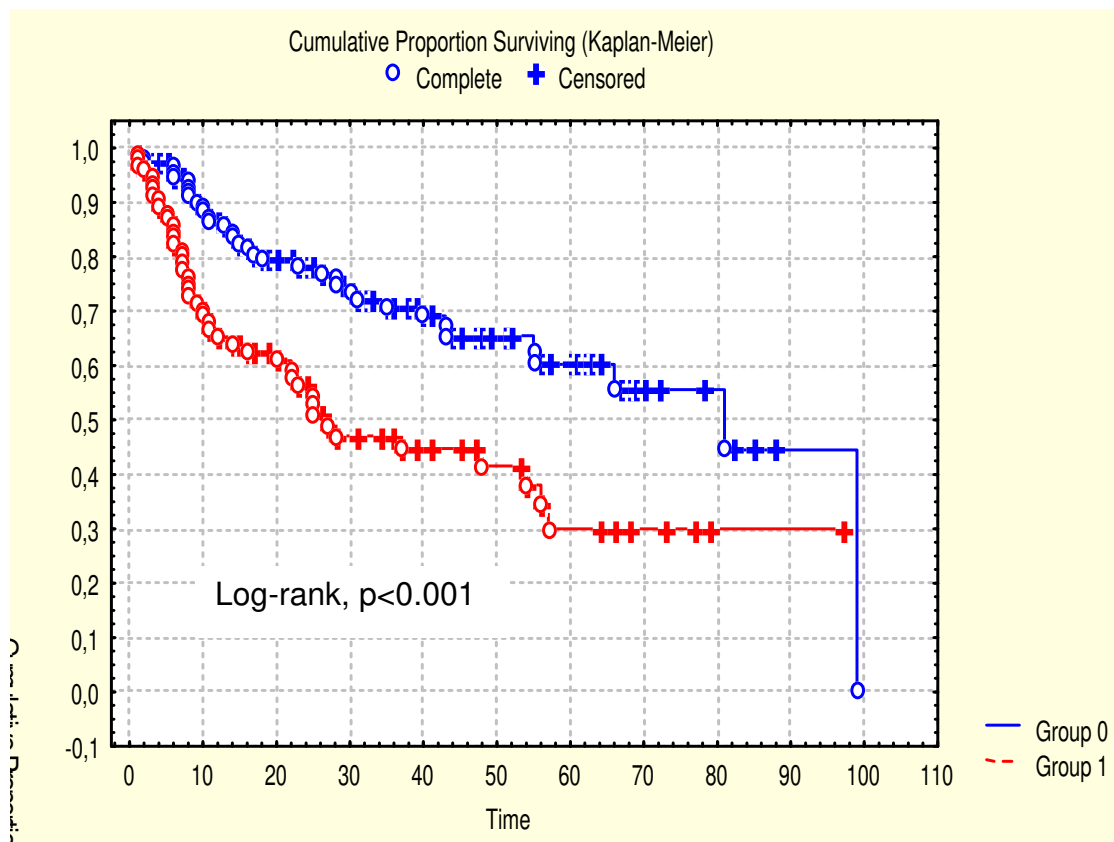


Figura 14- Evolução livre de progressão bioquímica em relação a margens cirúrgicas

4.4- Invasão do colo vesical

Dos 230 pacientes, 226 apresentaram em prontuário clínico, informes sobre invasão do colo vesical, e destes, 43 com invasão (19,02%) e margem cirúrgica positiva: 16/43 (37,20%) ou 16/226 (7,07%); e sem invasão: 183/226 (80,97%).

Na tabela 11, avaliamos a média, mediana e amplitude do PSA pré-operatório (ng/mL) em 43 pacientes com invasão do colo vesical e 183 pacientes sem invasão do colo vesical.

Tabela 11- Relação do PSA pré-operatório com invasão do colo vesical

PSA pré-operatório	Com invasão	Sem invasão
Média	16,55	9,21
Mediana	11,8	7,96
Amplitude (range)	1,3-100	0,28-29,7

Mann-Whitney $p < 0,001$

Na **tabela 12**, comparamos a média, mediana e amplitude da contagem final de Gleason no espécime cirúrgico em 42 pacientes com invasão do colo vesical e 181 pacientes sem invasão do colo vesical, através do teste de Mann-Whitney.

Tabela 12- Contagem final de Gleason no espécime cirúrgico com invasão do colo vesical

Contagem final de Gleason no espécime cirúrgico	Com invasão	Sem invasão
Média	6,93	6,54
Mediana	7	7
Amplitude	5-9	4-9

Mann-Whitney $p = 0,004$

Na **tabela 13**, correlacionou-se média, mediana e amplitude da contagem final de Gleason na biópsia de agulha em 42 pacientes com invasão do colo vesical e 172 pacientes sem invasão do colo vesical.

Tabela 13- Contagem final de Gleason nas biópsias com invasão do colo vesical

Contagem final de Gleason Na biópsia	Com invasão	Sem invasão
Média	6,5	6,28
Mediana	6	6
Amplitude	6-8	4-9

Mann-Whitney $p = 0,022$

Na **tabela 14**, segue os dados obtidos da média, mediana e amplitude da extensão tumoral (pontos positivos) em 38 pacientes com invasão do colo vesical e 161 pacientes sem invasão do colo vesical.

Tabela 14- Extensão tumoral com invasão do colo vesical

Extensão tumoral (pontos positivos)	Com invasão	Sem invasão
Média	64,61	30,42
Mediana	42,5	26
Amplitude	7-225	0-156

Mann-Whitney $p < 0,001$

Na **tabela 15**, correlacionamos extensão extraprostática (pT3a) presente ou ausente em 43 pacientes com invasão do colo vesical e 183 pacientes sem invasão do colo vesical.

Tabela 15- Extensão extraprostática com invasão do colo vesical

Extensão extraprostática (pT3a)	Com invasão	Sem invasão
Presente	22	33
Ausente	21	150

Fisher $p < 0,001$

Na **tabela 16**, comparamos invasão da vesícula seminal (pT3b) presente ou ausente em 43 pacientes com invasão do colo vesical e 182 pacientes sem invasão do colo vesical.

Tabela 16- Invasão da vesícula seminal com invasão do colo vesical

Invasão da vesícula Seminal (pT3b)	Com invasão do colo vesical	Sem invasão do colo vesical
Presente	11	17
Ausente	32	165

Fisher $p = 0,008$

Na **tabela 17**, comparamos margens cirúrgicas uretral e circunferencial positivas ou negativas em 43 pacientes com invasão do colo vesical e 182 pacientes sem invasão do colo vesical.

Tabela 17- Margens cirúrgicas com invasão do colo vesical

Margens cirúrgicas positivas (uretral e Circunferencial)	Com invasão do colo vesical	Sem invasão colo vesical
Positivas	21	65
Negativas	22	117

Fisher p=0,120

Na **Figura 15**, através da análise do produto limite de Kaplan-Meier, a evolução livre de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia de 170 pacientes sem invasão do colo vesical (Grupo 0) e 41 pacientes com invasão do colo vesical (Grupo 1), após 5 anos de acompanhamento, obtivemos: 32% dos pacientes com invasão do colo vesical livres de progressão bioquímica vs 52% dos pacientes sem invasão do colo vesical.

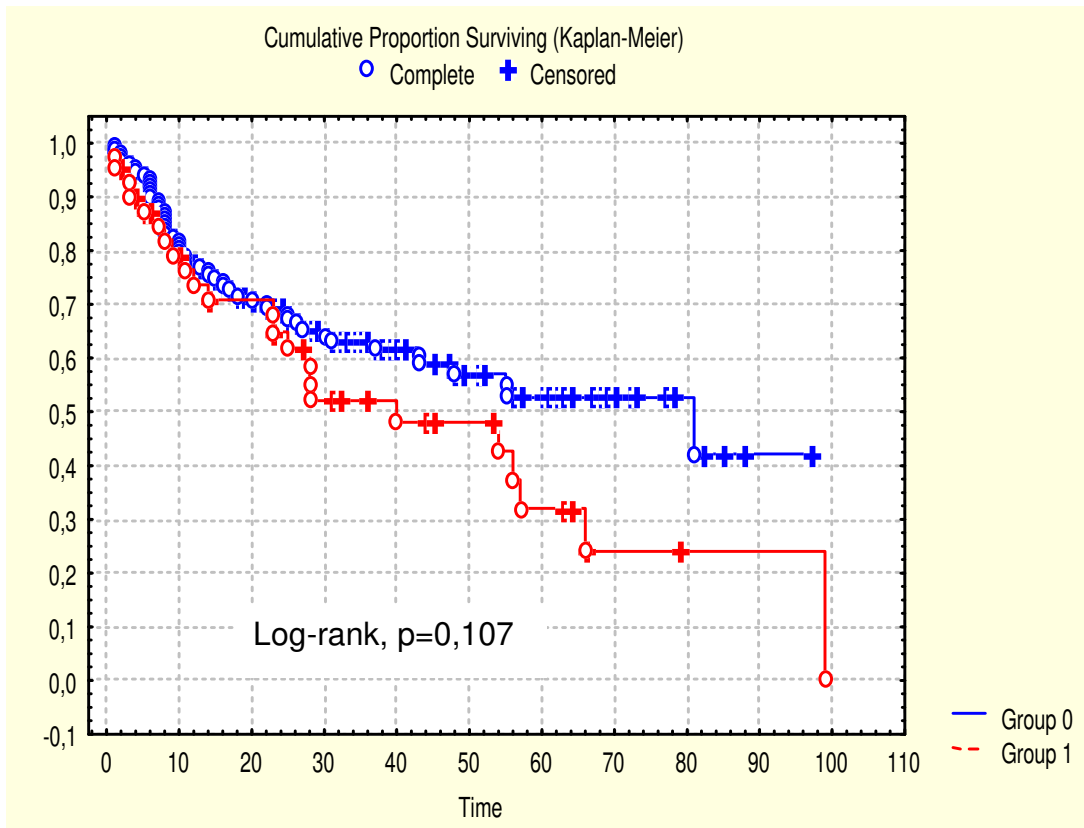


Figura 15- Evolução livre de progressão bioquímica em relação a invasão do colo vesical

4.5- Invasão da vesícula seminal

Na **figura 16**, a evolução livre de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia de 187 pacientes sem invasão da vesícula seminal (Grupo 0) e 27 pacientes com invasão da vesícula seminal (Grupo 1), através da análise do produto-limite de Kaplan-Meier, após 5 anos de acompanhamento, tivemos 32% dos pacientes com invasão da vesícula seminal estavam livres de progressão bioquímica vs 50% dos pacientes sem invasão da vesícula seminal.

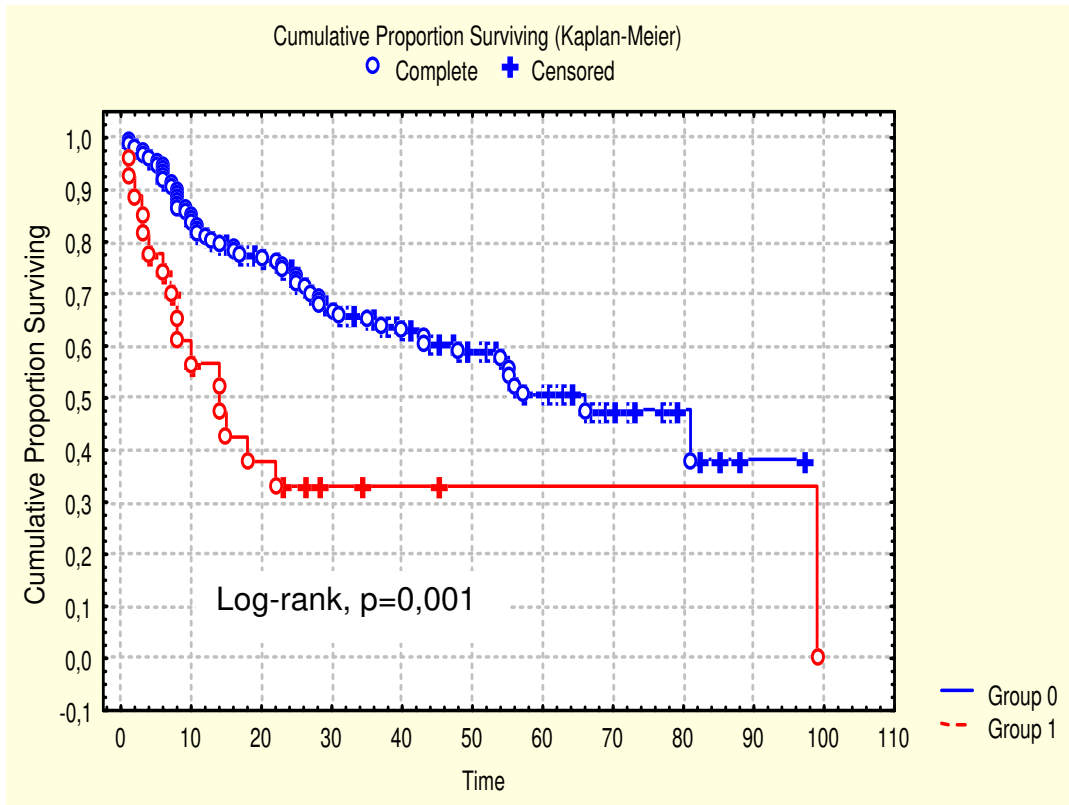


Figura 16- Evolução livre de progressão bioquímica em relação a invasão da vesícula seminal

5- DISCUSSÃO

5.1- Correlação de margens cirúrgicas com variáveis clínico-patológicas

O nosso estudo mostrou que todas as variáveis clínico-patológicas estudadas como PSA pré-operatório, contagem final de Gleason no espécime cirúrgico, extensão tumoral e estágio patológico se correlacionam com as margens cirúrgicas, confirmando serem fatores preditivos de progressão bioquímica. Estes fatores estão de acordo com FREEDLAND et al (2002), que também citaram a invasão da vesícula seminal e doença não confinada ao órgão como fatores preditivos de recorrência bioquímica.

Segundo BULBUL et al (1995), THEODORESCU et al (1999), CONNOLY et al (2004), SERNI et al (2004) margem cirúrgica positiva é um fator de risco importante para recorrência da doença após prostatectomia radical, particularmente em pacientes com doenças extraprostáticas. Já SCHEEPE et al (2003) sugeriram que o diagnóstico de câncer prostático e margens cirúrgicas negativas não excluem a ocorrência de recidiva local, podendo haver extensão por via hematogênica de algumas células cancerosas.

POWELL et al (1997) afirmaram que o risco de margem cirúrgica positiva aumenta notavelmente quando PSA é maior que 10 ng/ml. WEDER et al (1998) também citaram PSA pré-operatório maior ou igual a 10 ng/ml, escore Gleason 7, múltiplas biópsias positivas ou estágio clínico T2b, T2c ou T3 têm alto risco de margens positivas. CHENG et al (2000) relataram que o nível sérico de PSA pré-operatório e a porcentagem de câncer na biópsia são independentemente associados a margens cirúrgicas nos pacientes submetidos à prostatectomia radical. Em nosso trabalho, discordando destes últimos autores, ao correlacionarmos PSA pré-operatório com margens cirúrgicas positivas (41,48% dos casos) obtivemos uma relação alta da margem cirúrgica positiva com PSA pré-operatório mais elevado.

Quanto à contagem final de Gleason, SAN FRANCISCO et al (2004) relataram que a contagem final de Gleason e estágio patológico/margens cirúrgicas são fatores preditivos de recorrência do câncer após prostatectomia radical. DOUGLAS et al (1997) e OSORIO et al (2003) citaram o valor de PSA pré-operatório, estágio clínico e escore de Gleason na biópsia de agulha como fatores prognósticos independentes no câncer

prostático. NOGUCHI et al (2000) também afirmaram que a percentagem de Gleason grau 4/5, localização do câncer na zona periférica, volume tumoral e envolvimento de linfonodos têm valor prognóstico no câncer prostático de volume grande. Por outro lado, ARAI et al (1996) afirmaram que extensão tumoral extraglandular e margens cirúrgicas positivas são achados comuns de espécimes por prostatectomia radical, sendo o prognóstico, segundo OHORI et al (1995) adversamente afetado por margens cirúrgicas positivas somente em cânceres moderadamente diferenciados e com extensão extraprostática.

Quanto ao estágio patológico e extensão extraprostática, nosso estudo demonstrou correlação significativa entre extensão extraprostática e margem cirúrgica positiva, sendo esta um fator preditivo para progressão bioquímica. Segundo KUPELIAN et al (1996) o PSA pré-tratamento é o fator clínico mais potente preditivo independente de relapso bioquímico, e que a contagem final de Gleason, extensão extraprostática e margem cirúrgica envolvida são também fatores preditivos independentes de recorrência bioquímica. Margens negativas, mesmo em doença avançada, fornecem excelente controle local. KAUSIK et al (2002) também concordaram que as margens cirúrgicas positivas são fatores preditivos significantes de recorrência em pacientes com carcinoma prostático pT3a, pT3b N0, sendo este achado independente de PSA, contagem final de Gleason e ploidia de DNA.

Em nosso estudo, 95 de 214 (44,4%) dos casos apresentaram margens cirúrgicas positivas. Portanto, considerando a progressão bioquímica de acordo com a curva de Kaplan-Meier, evidenciamos que apenas 30% dos pacientes com margens cirúrgicas positivas, contra 60% com margens cirúrgicas negativas, estavam livres de progressão bioquímica em 5 anos.

5.2- Correlação da invasão do colo vesical com variáveis clínico-patológicas

Com relação à invasão do colo vesical, 43 pacientes de 226 (19,02%) mostravam este envolvimento. Há correlação positiva entre o comprometimento do colo vesical com PSA pré-operatório, contagem final de Gleason no espécime cirúrgico (tanto

na prostatectomia radical quanto na biópsia de agulha correspondente), extensão extraprostática, e correlação negativa com comprometimento da vesícula seminal e margens cirúrgicas uretral e circunferencial. Quanto à progressão bioquímica pós-prostatectomia, após 5 anos, apenas 32% de pacientes com invasão do colo vesical, contra 52% sem invasão do colo vesical, estavam livres de progressão bioquímica. Isto revela que o comprometimento do colo vesical é importante fator preditivo para progressão bioquímica, como demonstrou BILLIS et al (2004), em outro estudo, em que o envolvimento microscópico do colo vesical está associado a achados clínico-patológicos desfavoráveis: contagem final de Gleason maior, PSA pré-operatório mais elevado e tumores mais extensos. Outros autores como OBEK et al (1999) revelaram que pacientes com margens cirúrgicas positivas, aqueles com múltiplas margens positivas, ou margem envolvendo o colo vesical ou superfície póstero-lateral, apresentavam alto risco de progressão bioquímica. E, margem positiva no colo vesical parece ser o indicador prognóstico adverso mais significante.

Segundo OHORI et al (2004) a invasão do carcinoma prostático no colo vesical tem sido definido como estágio T4, de acordo com a UICC/AJCC. Entretanto, o sistema de estadiamento clínico foi baseado nos achados de invasão macroscópica do colo vesical. A significância do envolvimento somente microscópico desta estrutura é controversa. De acordo com o protocolo do Colégio Americano de patologistas, especificamente relacionado à próstata o envolvimento microscópico do colo vesical não deveria ser considerado como pT4. Com isso, um estudo recente combinado de pacientes do Memorial Sloan Kettering Cancer Center e do Colégio de Medicina Baylor tem indicado claramente que a invasão microscópica do colo vesical não é um fator preditivo independente da progressão do PSA após prostatectomia radical, e o prognóstico dos pacientes com invasão do colo vesical é mais dependente de outros achados patológicos como extensão extraprostática, invasão de vesículas seminais, comprometimento de linfonodos e margens cirúrgicas positivas. No nosso estudo, ao compararmos a invasão do colo vesical com a invasão da vesícula seminal, observamos que o índice de invasão do colo vesical é muito menor do que nos casos com invasão da vesícula seminal, nos permitindo concluir que a invasão do colo vesical não deve ser considerada pT4, isto é, pior que a invasão da vesícula seminal, que é pT3b. Assim como demonstrado no trabalho de OHORI et al (2004) e

YOSSEPOWITCH et al (2000), que o prognóstico dos pacientes com invasão microscópica do colo vesical é mais semelhante ao pT3 do que pT4.

Embora POULOS et al (2004) sugerirem que o envolvimento microscópico do colo vesical não apresenta significância prognóstica independente, nem piora na evolução clínica comparativamente à extensão extraprostática ou invasão das vesículas seminais (ambas incluídas no estágio pT3), a invasão do colo vesical é um fator preditivo independente para recorrência do PSA.

5.3- Correlação da invasão da vesícula seminal com variáveis clínico-patológicas

A vesícula seminal está comprometida em 12% dos nossos casos. Em nossos estudos, o comprometimento das vesículas seminais demonstrou ser um fator preditivo de progressão bioquímica, pois, após 5 anos de acompanhamento, apenas 32% dos pacientes com invasão da vesícula seminal estavam livres de progressão bioquímica, contra 50% dos pacientes sem invasão da vesícula seminal. RAVERY et al (1994) já assinalavam o valor preditivo para progressão bioquímica, margens cirúrgicas, envolvimento de vesículas seminais e espaços perineurais, bem como a contagem final de Gleason. Enquanto que YOSSEPOWITCH et al (2000), como descrito anteriormente acima, concluíram em seus estudos que o envolvimento do colo vesical apresentou menor risco de progressão em relação ao envolvimento das vesículas seminais. Assim como, demonstramos em nosso trabalho, ao compararmos a evolução livre de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical entre pacientes com invasão do colo vesical contra pacientes com invasão da vesícula seminal, que estes últimos apresentaram maior risco de progressão bioquímica.

6- CONCLUSÕES

1. Pacientes com **margens cirúrgicas comprometidas** mostram:

- a) PSA pré-operatório significativamente mais elevado;
- b) contagem final de Gleason significativamente mais elevado no espécime cirúrgico, mas não na biópsia de agulha correspondente;
- c) extensão tumoral significativamente maior;
- d) estágio patológico significativamente mais avançado (pT3a e/ou pT3b);
- e) significativamente menor número de pacientes livres de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical em 5 anos comparativamente a pacientes sem margens cirúrgicas comprometidas.

2. Pacientes com **invasão do colo vesical** mostram:

- a) PSA pré-operatório significativamente mais elevado;
- b) contagem final de Gleason significativamente mais elevado no espécime cirúrgico e na biópsia prostática de agulha correspondente;
- c) extensão tumoral significativamente maior;
- d) estágio patológico significativamente mais avançado (pT3a e/ou pT3b);
- e) margens cirúrgicas uretral e circunferencial sem maior frequência de comprometimento;
- f) menor número, porém não estatisticamente significante, de pacientes livres de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical em 5 anos, comparativamente a pacientes sem invasão do colo vesical;

3. Comparando a **evolução livre de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical entre pacientes com invasão do colo vesical vs. pacientes com invasão da vesícula seminal**, os achados não apóiam considerar invasão microscópica do colo vesical como sendo pT4.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSSON,J.; EKMAN,P.; EGEVAD, L.; HELLSTROM,M. Relatively high risk of treatment failure after prostatectomy: tumor grade, histopathological serum PSA level are key prognosticators. **Scand J Urol Nephrol**, 35: 453-458, 2001.

ARAI,Y.; KANAMARU,H.; MOROI,S.;ISHITOYA,S.; OKUBO,K.; SUZUKI,Y.; YOSHIDA,O. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: local tumor extension and prognosis. **Int J Urol**, 3(5):373-8, 1996.

ASHLEY, T. Recurrent PSA after prostatectomy for prostate cancer: implications of PSA doubling time. **J Insur Med**, 35: 161-164, 2003.

BERGER,A .P.; VOLGGER,H.; ROGATSCH,H.; STROHMEYER,D.; STEINER,H.; KLOCKER,H.; BARTSCH,G.; HORNINGER,W. Screening with low PSA cutoff values results in low rates of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **Prostate**, 53:241-245,2002.

BIANCO,F.J.; GRIGNON,D.J.; SAKR,W.A.; SHEKARRIZ,B.; UPADHYAY,J.; DORNELLES,E.; PONTES,J.E. Radical prostatectomy with bladder neck preservation: impact of a positive margin. **Eur Urol**, 43(5):461-6,2003.

BIANCO,F.J.Jr; WOOD,D.P; CHER,M.L.; POWELL,I.L.; SOUZA,J.W.; PONTES,J.E. Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. **Clin Prostate Cancer**, 1:242-247, 2003.

BILLIS, A. Patologia cirúrgica da próstata. Impressão digital do Brasil Gráfica e editora LTDA. Campinas, 2003.

BILLIS, A.; FREITAS, L.L.; MAGNA, L.A.; SAMARA, A.B.; FERREIRA, U. Prostate cancer with bladder neck involvement: pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence –free survival after radical prostatectomy. **Int. Urol Nephrol**, 36 (3): 363-8, 2004.

BLUTE,M.L.; BOSTWICK,D.G.; BERGSTRALH,E.J.; SLEZAK,J.M.; MARTIN,S.K.; AMLING,C.L.; ZINCKE,H. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. **Urology**, 50:733-739,1997.

BLUTE,M.L.; BOSTWICK,D.G.; SEAY, T.M.; MARTIN,S.K.; SLEZAK,J.M.; BERGRASLH,E.J.; ZINCKE,H. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. **Cancer**, 82:902-908,1998.

BOTT,S.R.; KIRBY,R.S. Avoidance and management of positive surgical margins before, during and after radical prostatectomy. **Prost Cancer Prost Dis.**, 5:252-263, 2002.

BRASLIS,K.G.; PTSCH,M.; LIM,A.; CIVANTOS,F.; SOLOWAY,M.S. Bladder neck preservation following radical prostatectomy: continence and margins. **Eur Urol**, 28(3):202-8, 1995.

BULBUL,M.A.; ROBINETTEM.A; FARROW,G.A; YEUNG,M.; BRUCE,AW. Impact of pathologic extraprostatic disease on local and systemic progression following radical prostatectomy. **Can J Urol**. 2:175-179,1995.

CALVETE,A.C.; SROUGI,M.; NESRALLAH,L.J.; DALL'OGGIO,M.F.; ORTIZ,V. Extraprostatic disease prediction in patients with carcinoma of the prostate: role of PSA, prostatic biopsy fragments percentage and Gleason score. **Rev Assoc Med Bras.**, 49(3):250-4, 2003.

CHENG,L.; DARSON,M.F.; BERGSTRALH,E.J.; SLEZAK,J.; MYERS, R.P.; BOSTWICK,D.G. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. **Cancer**, 86:1775-1782,1999.

CHENG,L.; SLEZAK,J.; BERGSTRALH,E.J.; MYERS,R.P.; ZINCKE,H.; BOSTWICK,D.G. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. **J Clin Oncol**, 18:2862-2868,2000.

CHIVA ROBLES,V.; LUJAN GALAN,M.; PAEZ BORDA,A.; SANTOS ARRONTE,S,D.; ESPINALES CASTRO,G.; BERENGUER SANCHEZ,A. Preliminary results in a series of patients with prostate cancer who underwent radical prostatectomy. **Arch Esp Urol**, 57(2):111-8, 2004.

COETZEE,L.J.; HQRS,V.; PAULSON,D.F. Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. **Urology**, 47(2):232-5, 1996.

CONNOLLY,S.S; O´TOOLE,G.C.; O´MALLEY,K.J.; MANESCKSHA,R.; O´BRIEN,A.; MULVIN,D.W.; QUINLAN,D.M. Positive apical surgical margins after radical retropubic prostatectomy, truth or artefact? **Scand J Urol Nephrol**. 38:26-31, 2004.

COOKSON,M.S.; AUS,G.; BURNETT,A.L.; CANBY-HAGINO,E.D.; D´AMICO,A.V.; DMOCHOWSKI,R.R. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. **J Urol**, 177:540-5, 2007.

CRANE,C.H.; RICH,T.A .; READ,P.W.; SANFILIPPO,N.J.; GILLENWATER,J.Y.; KELLY,M.D. Preirradiation PSA predicts biochemical disease-free survival in patients treated with prostatectomy external beam irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 39:681-686,1997.

D´AMICO,A.V.; WHITTINGTON,R.; MALKOWICZ,S.B.; LOUGLIN,K.; SCHULTZ,D.; SCHNALL,M.; TEMPANY,C.M.; TOMASZEWSKI,J.E.; RENSHAW,A.; WEIN,A. An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy. **Urology**, 47(4): 538-47, 1996.

DASH,A.; SANDA,M.G.; YU,M.; TAYLOR,J.M.; FECKO,A.; RUBIN,M.A . Prostate cancer involving the bladder neck: recurrence-free survival and implications for AJCC staging modification. American Joint Committee on Cancer. **Urology**, 60: 276-280, 2002.

DJAVAN,B.; MOUL,J.W.; ZLOTTA,A; REMZI,M.; RAVERY,V. PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millennium. **Eur Urol**. 43:12-27, 2003.

DOUGLAS,T.H.; MORGAN,T.º; MCLEOD,D.G.; MOUL,J.W.; MURPHY,G.P.; BARREN,R 3rd, SESTERNHENN,I.A .; MOSTOFI,F.K. Comparison of serum prostate specific membrane antigen, prostate specific antigen, and free prostate specific antigen levels in radical prostatectomy patients. **Cancer**, 80:107-114,1997.

EASTHAM, J.A.; CARVER,B.; KATZ,J; KATTAN,M.W. Clinical stage T1c prostate cancer: pathologic outcomes following radical prostatectomy in black and white men. **Prostate Cancer**, 50:236-240,2002.

EASTHAM,J.A.; KATTAN,M.W.; RIEDEL,E.; BEGG,C.B.; WHEELER,T.M.; GERIK,C.; GONEN,M.; REUTER, V.; SCARDINO,P.T. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **J Urol**. 170:2292-2295,2003.

EMERSON,R.E.; KOCH,M.O.; DAGGY,J.; CHENG,I. The significance of Extent of surgical Margin positivity on Prostate Specific Antigen Recurrence. **Mod Pathol**, 149, 2004.

EMERSON,R.E.; KOCH,M.O.; DAGGY,J.; CHENG,I. The influence of Extent of surgical Margin positivity on Prostate Specific Antigen Recurrence. **J. Clin Pathol**, 58 (10): 1028-32, 2005.

EPSTEIN,J.I.; CARMICHAEL,M.; PARTIN,A.W.; WALSH,P.C. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years follow up. **J Urol**, 149(6):1478-81, 1993.

EPSTEIN,J.I.; SAUVAGEOT,J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk postoperative progression? **J Urol**, 157(1):241-3, 1997.

FESSEHA,T.; SAKR,W.; GRIGNON,D.; BANERJEE,M.; WOOD,D.P.Jr.; PONTES,J.E. Prognostic implications of a positive apical margin in radical prostatectomy specimens. **J Urol**, 158(6):2176-9, 1997.

FEYAERTS,A.; DELREE,A.; LORGE,F.; OPSOMER,R.J.; WESE,F.X.; VAN CANGH,P.J.; DRAGUET,A.P. Recurrence following radical surgery for prostatic cancer. Analysis of clinical, biological and anatomo-pathological prognostic factors. **Acta urol Belg**, 65(1):11-8, 1997.

FREEDLAND,S.J.; ARONSON,W.J.; PRESTI,J.C.Jr; AMLING,C.L.; TERRIS,M.K.;TROCK,B.; KANE,C.J. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. **Cancer**, 100(8):1633-1638,2004.

FREEDLAND,S.J.; CSATHY,G.S.; DOREY,F.; ARONSON,W.J. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. **J Urol**, 167:516-520,2002.

FREEDLAND,S.J.; DOREY,F.; AROSON,W.J. Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Urology**, 57:476-80, 2001.

FREEDLAND,S.J.; WIEDER,J.A; JACK,G.S.; DOREY,F.; DEKERNION,J.B.; ARONSON,W.J. Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific density and biopsy Gleason score. **J Urol**, 168:110-115,2002.

FREEDLAND, S.J.; KANE,C.J.; PRESTI,J.C.Jr; TERRIS,M.K.; AMLING,C.L.; DOREY,F.; ARONSON,W.J. Comparison of preoperative prostate specific antigen density and prostate specific antigen for predicting recurrence after radical prostatectomy: results from the Search database. **J Urol**, 169:969-973, 2003.

FREEDLAND,S.J.; ARONSON,W.J.; TERRIS,M.K.; KANE,C.J.; AMLING,C.L.; DOREY,F.; PRESTI,J.C. Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is significant independent predictor os prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: results from Search database. **J Urol**, 169,2136-2141, 2003.

FREEDLAND,S.J.; ARONSON,W.J.; TERRIS,M.K.; KANE,C.J.; AMLING,C.L.; DOREY,F.; PRESTI,J.C. The percent of prostate needle biopsy cores with carcinoma from the more involved side of the biopsy as a predictor of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Acess Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. **Cancer**, 98(11):2344-50, 2003.

FREEDLAND,S.J.; ARONSON,W.; PRESTI,J.C.; KANE,C.J.; TERRIS,M.K.; ELASHOFF,D.; AMLING,C.L. Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the Search database. **J Urol**, 169:2142-2146,2003.

FREEDLAND,S.J.;GREGORIO,F.;SACCOOLIDGE,J.C.;ELSHIMALI,Y.I.et al. Predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy for patients with organ-confined disease using p27 expression. **Urology**, 61: 1187-1192.

FREEDLAND,S.J.; KRUPSKI,T.L.; MOUL,J.W. Update on outcomes research databases in prostate cancer 2006. **Curr Opin Urol**, 16:168-72, 2006.

FREEDLAND,S.J.; MANGOLD,L.A.; WALSH,P.C.; PARTIN,A.W. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. **J Urol**, 174:1276-81, 2005.

FREEDLAND,S.J.; SUTTER,M.E.; DOREY,F.; AROSON,W.J. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. **Urology**, 61 (2):365-9, 2003.

FURUYA,Y; OHTA, S; SATO,N; KOTAKE,T; MASAI, M.Comparison of T1c versus T2 prostate cancers in Japanese patients undergoing radical prostatectomy. **Int. Urol. Nephrol**, 33:73-6, 2002.

GIL SANZ,M.J.; ELENA,P.; BORQUE FERNANDO,A.; BONO ARINO,A; GARCIA JULIAN,A; RIOJAN SANZ,L.A. Positive margins. Surgical thetechniques and progression after radical prostatectomy. **Actas Urol Esp**, 21(9):898-902, 1997.

GRAEFEN,M.; HAMMERER,P.; MICHL,U.; NOLDUS,J.; HAESE,A.A .; HENKE,R.P.; HULAND,E.; HULAND,H. Incidence of positive surgical margins after biopsy selected nerve-sparing radical prostatectomy. **Urology**, 51:437-442,1998.

GRAEFEN,M.; HAMMERER,P.G.; HAESE,A; HULAND,H. Indications for and results of radical prostatectomy. **Urologe A.**, 42:1203-1211,2003.

HACHIYA,T.; ENDO,M.; NOGAKI,J.; ISHIDA,H.; OKADA,K. Significance of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. **Int J Urol**, 4(5):461-6,1997.

HAN,M.; PARTIN,A.W.; ZAHURAK,M.; PIANTADOSI,S.; EPSTEIN,J.I.; WALSH,P.C. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. **J Urol**, 169: 517-523, 2003.

HENNEQUIN,C.; RAVERY,V.; MAYLIN,C.; BOCCON-GIBBOD,L. Post-prostatectomy radiotherapy: for which patients and when? **Cancer Radiother**, 6: 168-174, 2002.

HOFFER, M.D.; KUEFER,R.; VARAMBALLY,S.; LI,H.; SHAPIRO,G.I. et al. The role of metastasis associated protein 1 in prostate cancer progression. **Cancer Res**, 1;64: 825-829,2004.

HONZNEK,A.; SAMADI,D.B.;SALOMON,L; OLSSON, L.E.; SAINT,F.; CHOPIN,D.;ABBOU,C.C. Laparoscopic radical prostatectomy. **Curr Urol Rep**, 3: 141-147, 2002.

HUMPHREY,P.A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. **Mod Pathol**, 17, 292-306, 2004.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. In: Sobin LH, Wittekind CH, eds. Prostate TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edn. New York: Wile-Liss, 184-187, 2002.

JACQMIN,D. Indications and results of radical prostatectomy. **Cancer Radiother.**, 1: 418-422,1997.

JOHNSON,C.W.; McKIERNAN,J.M.; ANASTASIADIS,A.G.; SALOMON,L.; EATON,S.; GOLUBOFF,E.T.; OLSSON,C.A.; BENSON,M.C. Prognostic indicators for long term outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer involving the seminal vesicles. **Urol Oncol**, 22: 107-111, 2004.

KAMATT,A.M.; BABAIAN,K.;CHEUNG,M.R.; NAYA,Y.; HUANG, S.H.; KUBAN,D.;BABAIAN,R.J. Identification of factors predicting response to adjuvant radiation therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy. **J Urol**. 170:1860-1863,2003.

KAUSIK,S.J.; BLUTE,M.L.; SEBO,T.J.; LEIBOVICH,B.C.; BERGSTRALH,E.J.; SLEZAK,J.; ZINCKE,H. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. **Cancer**, 95:1215-1219,2002.

KERNEK, K.M.; KOCH,M.O.; MOORE,C.R.; PATEL, N.B.; DAGGY, J.; CHENG,L. The presence of benign Prostate Glandular Tissue at Surgical Margins Does Not Predict PSA recurrence. **Mod Pathol**, 162, 2004.

KLOTZ,L.H. PSA recurrence: definitions, PSA kinetics, and indentifying patients at risk. **Can J Urol**, 13 – 2:43-7, 2006.

KUPELIAN,P.A.; KATCHER,J.; LEVIN,H.S.; KLEIN,E.A. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 15,37(5):1043-52, 1997.

KUPELIAN,P.; KATCHER,J.; LEVIN,H.; ZIPPE,C.; KLEIN,E. Correlation of clinical and pathological factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. **Urology**, 48(2):249-60, 1996.

LEIBOVICH,B.C.; ENGEN,D.E.; PATTERSON,D.E., PISANSKY,T.M.; ALEXANDER,E.E.; BLUTE,M.L.; BERGSTRALH,E.J.; ZINCKE,H. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized cancer with a positive surgical margin. **J Urol**, 163(4): 1178-82, 2000.

LEPOR, H.; CHAN, S.; MELAMED, J. The role of bladder neck biopsy in men undergoing radical retropubic prostatectomy with preservation of the bladder neck. **J Urol**, 160: 2435-2439, 1998.

LOTAN,Y.; SHARIAT,S.F.; KHODDAMI,S.M.; SABOORIAN,H.; KOENEMAN,K.S.; CADEDDU,J.A.; SAGALOWSKY,A.I.; McCONNELL,J.D.; ROEHRBORN,C.G. The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. **J Urol**, 171(6): 2209-14, 2004.

LOWE,B;.A.; LIEBERMAN,S.F. Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy. **J Urol**, 158(4):1452-6, 1997.

MARCOVICH, R.; WOJNO,K.J.; WEI,J.T.; RUBIN,M.A.; MONTIE, J.E.; SANDA,M.G. Bladder neck-sparing modification of radical prostatectomy adversely affects surgical margins in pathologic T3a prostate cancer. **Urology**, 55:904-908,2000.

MARTORANA,G.; MANFERRARI,F.;BERTACCINI,A.; MALIZIA,M.; PALMIERI,F.; SEVERINI,E.; VITULLO,G. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation in the early phase of the learning curve comparing to retropubic approach. **Arch Ital Urol Androl**. 76:1-5, 2004.

MATSUZAKI,J.;KANDA,F.;WATANABE,T.;OUCHI,H.;TSUCHIYA,F.;FUKUDA,M.;SATOMI,Y. A survey of radical surgery without neoadjuvant therapy for patients with stage B and C prostatic carcinoma. **Hinyokika Kiyo**, 47:5-10,2001.

MIYAKE,H.; HARA,I.; KURAHASHI,T.; MURAMAKI,M.; YAMANAKA,K.; INOUE,T.A.; FUJISAWA,M. Clinicopathological features of patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy without progressive rise in serum prostate-specific antigen. **Urol Int**, 77:200-4, 2006.

MOUL,J.W.; MERSEBURGER,A.S.;SRIVASTAVA,S. Molecular markers in prostate cancer: the role in preoperative staging. **Clin Prostate Cancer**, 1: 42-50,2002.

NARAYAN,P.; GAJENDRAN,V.; TAYLOR,S.P.; TEWARI,A.; PRESTI,J.C.Jr.; LEIDICH,R.; LO,R.; PALMER,K.; SHINOHARA,K.; SPAULDING,J.T. The role of transrectal ultrasoundo-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. **Urology**, 46(2):205-12, 1995.

NOGUCHI,M.; STAMEY,T,A .; MCNEAL,J.E.; YEMOTO,C.M. Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancers. **J Urol**, 164:1596-1600,2000.

OBEK,C.; SADEK,S.; LAI,S.; CIVANTOS,F.; RUBINOWICZ,D.; SOLOWAY,M.S. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. **Urology**, 54:682-688, 1999.

OHORI,M.; KATTAN,M.W.; KOH,H.; MARU,N.; SLAWIN,K.M.; SHARIAT,S.; MURAMOTO,M.; REUTER,V.E.; WHEELER,T.M.; SCARDINO,P.T. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. **J Urol**, 171(5):1844-9, 2004.

OHORI, M.; KATTAN,M.W.; URSUNOMIYA,T et al. Do impalpable stage T1c prostate cancers visible on ultrasound differ those not visible? **J Urol**. 169:964-8,2003

OHORI, M.; KATTAN,M.W.; SCARDINO, P.T.; WHEELER, T.M. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. **Mod Pathol**, 17,349-359, 2004.

OHORI,M.; WHELEER,T.M.; KATTAN,M.W.; GOTO,Y.; SCARDINO,P.T. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy. **J Urol**, 154(5):1818-24, 1995.

OSORIO,P.F.; MOURO,G.L.;JUBIN,M.J. Prognostic value in radical prostatectomy of positive cylinders number and cancer percentage per cylinder in prostate biopsy. **Actas Urol Esp**. 27: 538-542,2003.

OU, Y.C.; CHEN,J.T.; YANG,C.R.; CHENG,C.L. et al. Predicting prostate specific antigen failure after radical retropubic prostatectomy for T1c prostate cancer. **Jpn J Clin Oncol**. 32:536-542, 2002.

PARK, E,L.; DALKIN B; ESCOBAR,C.; NAGLE,R.B. Site-specific positive margins at radical prostatectomy: assessing cancer-control benefits of wide excision of the neurovascular bundle on a side with cancer on biopsy. **BJU Int**. 91:219-22, 2003.

POULOS, C.K.; KOCH, M.O.; EBLE,J.N.; CHENG,L. The significance of Bladder Neck invasion in radical prostatectomy Specimens: Evidence Supporting the current TNM staging Systems. **Mod Pathol**, 173^A, 2004.

POULOS, C.K.; KOCH, M.O.; EBLE,J.N.; DAGGY, J.K.; CHENG,L. Bladder neck invasion is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. **Cancer**, 101 (7): 1563-8, 2004.

POUND, C.R.; WALSH,P.C.; EPSTEIN,J.I. et al. Radical prostatectomy as treatment for prostate-specific-antigen-detected stage T1c prostate cancer. **World J Urol**, 15:373-7, 1997.

POWELL,I.J.; BANERJEE,M.; NOVALLO,M.; SAKR,W.; GRIGNON,D.; WOOD,D.P.; PONTES,J.E. Prostate cancer biochemical recurrence stage for stage is more frequent among African-American than white men with locally advanced but not organ-confined disease. **Urology**, 55(2):246-51, 2000.

RAMSDEN,A.R.; CHODAK,G. Na analysis of risk factors for biochemical progression in patients with seminal vesicle invasion: validation of Kattan´s nomogram in a pathological subgroup. **BJU Int**, 93: 961-964, 2004.

RAVERY,V.; BOCCON-GIBOD,L.A.; MEULEMANS,A.; DAUGE-GEFFROY,M.C.; TOUBLANC,M.; BOCCON-GIBOD,L. Predictive value of pathological features for progression after radical prostatectomy. **Eur Urol**, 26(3):197-201, 1994.

RAVERY,V.; CHASTANG,C.; TOUBLANC,M.; BOCCON-GIBOD,L.; DELMAS,V.; BOCCON-GIBOD,L. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. **Eur Urol**, 37:449-55, 2000.

RO,J.Y.; AMIN,M.B.; SAHIN,A.A.; AYALA,A.G. Tumors and tumorous conditions of the male genital and urinary tract. **Diagnostic Histopathology of Tumors**, vol I, 755-761, 2001.

ROSEN,M.A.; GOLDSTONE,L.; LAPIN,S.; WHEELER,T.; SCARDINO,P.T. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **J Urol**, 148(2):331-7, 1992.

SAKR,W.A. Epidemiology of prostate cancer and its precursors. **Mod Pathol**. 20.2004.

SALOMON,L.; LEVREL,A; ANASTASIADIS,A .G.; IRANI,J.; DE LA TAILLE,A .; SAINT,F.; VORDOS,D.;CICCO,A .; HOZNEK,A .;CHOPIN,D.; ABBOU,C.C. Prognostic significance of tumor volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. **Eur Urol**, 43:39-44,2003.

SALOMON,L.; ANASTASIADIS,A .G.;ANTIPHON,P.; LEVREL,°; SAINT,F.; DE LA TAILLE,A .; CICCO,A .;VORDOS,D.; HOZNEK,A .; CHOPIN,D.; ABBOU,C.C. Prognostic consequences of the location of positive surgical margins in organ-confined prostate cancer. **Urol Int**, 70:291-296,2003.

SALOMON,L.; ANASTASIADIS,A.G.; JOHNSON,C.W. et al. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. **Urology**, 62:304-309, 2003.

SAN FRANCISCO,I.F.; REGAN,M.M.; OLUMI,A.F.; DEWOLF,W.C. Percent of cores positive for cancer is better preoperative predictor of cancer recurrence after radical prostatectomy than prostate-specific antigen. **J Urol**. 171:1492-1499,2004.

SCARDINO,P.T.; WEAVER,R.; HUDSON,M.A. Early detection of prostate cancer. **Hum Pathol**, 23:211-21, 1992.

SCHEEPE,J.R.; VIS,A.N.; MICKISCH,G.H. Recurrence after radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. **Onkologie**, 26(4):330-3, 2003.

SCHMIDT,J.D.; PARSONS,C.L.; DOYLE,J. New indications for radical prostatectomy. **J Urol**. 160:2425-7, 1998.

SERNI,S.; MASIERI,L.; LAPINI,A.; NESI,G.; CARINI,M. A low incidence of positive surgical margins in prostate cancer at high risk of extracapsular extension after a modified anterograde radical prostatectomy. **BJU Int**. 93:279-283,2004.

SHARIAT,S.F.;ANWURI,V.A.;LAMB,D.J.;SHAH,N.V.;WHEELER,T.M.;

SLAWIN,K.M. Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy. **J Clin Oncol**, 22: 1655-1663,2004.

SCHHEPE,J.R.; VIS,A.N.; MICKISCH,G.H. Recurrence after radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. **Onkologie**, 26: 330-333, 2003.

SCHMIDT,J.D.; PARSONS,C.L.; DOYLE,J. New indications for radical prostatectomy. **J Urol**,160: 2425-2427,1998.

SHICHIRI,Y.; EGARA,S.;KAMOTO,Y et al. A study on parameters to predict tumor volume for stage T1c prostate cancers of Gleason score 6 or less. **Hinyokika kiyo**, 46: 785-90.2000.

SCHRODER,F.H. Prostate cancer: natural history and surgical treatment of localised disease. **Eur J Cancer**, 37:127-136,2001.

SOFER,M.; HAMILTON-NELSON,K.L.; CIVANTOS,F.; SOLOWAY,M.S. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. **J Urol**, 167(6):2453-6, 2002.

SOUTHWICK,P.C.; CATALONA,W.J.; PARTIN,A.W. et al. Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. **J Urol**. 162:1346-51.1999.

STAMEY,T.A.; DOANLDSON,A.N.; YEMOTO,C.E.; MCNEAL,J.E.; SOZEN,S.; GILL,H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. **J Urol**, 160:153-6, 2003.

STAMEY,T.A.; KABALIN,J.N.; McNEAL,J.E. Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. **J Urol**, 141:1076-83,1989.

STAMEY,T.A .; MCNEAL,J.E.;YEMOTO,C.M.; SIGAL,B.M.; JOHNSTONE,I.M. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. **JAMA**, 281:1395-1400,1999.

STEPHENSON,A.J.; KATTAN,M.W.; EASTHAM,J.A.; DOTAN,Z.A.; BIANCO,F.J.Jr.; LILJA,H.; SCARDINO,P.T. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. **J. Clin Oncol**, 20:3973-8, 2006.

SWINDLE,P.; EASTHAM,J.A.; OHORI,M.; KATTAN,M.W.; WHEELER,T.; MARU,N.; SLAWIN,K.; SCARDINO,P.T. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **J Urol**, 174:903-7, 2005.

TAKASHIMA,R.; EGAWA,S.;KUWAO,S.; BABA,S. Anterior distribution of stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. **Urology**, 59:692-7.2002.

TEFILLI,M.V.; GHEILER,E.L.; TIGUERT,R.;BANERJEE,M.; SAKR,W.; GRIGNON,D.J.; PONTES,J.E. Prognostic indicators in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. **J Urol**, 160:802-806,1998.

TEFILLI,M.V.; CHEILER,E.L.; TIGUERT,R.; BANERJEE,M.; SAKR,W.; GRIGNON,D.;WOOD,D.P.Jr, PONTES,J.E. Role of radical prostatectomy in patients with prostate cancer of high Gleason score. **Prostate**, 39:60-66,1999.

THEODORESCU,D.; FRIERSON,H.F.Jr.; SIKES,R.A. Molecular determination of surgical margins using fossa biopsies at radical prostatectomy. **J Urol**, 161(5):1442-8, 1999.

VALICENTI,R.K.; CHERVONEVA,I.; GOMELLA,L.G. Importance of margin extent as a predictor of outcome after adjuvant radiotherapy for Gleason score 7 pT3N0 prostate cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 58: 1093-1097, 2004.

van den OUDEN,D.; BENTVELSEN,F.M.; BOEVE,E.R.; SCHRODER,F.H. Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. **Br J Urol**, 72(4):489-94,1993.

VELIEV,E.I.; PETROV,S.B.; LORAN,O.B. The role of a positive surgical margin after retropubic radical prostatectomy in prognosis of recurrent prostatic cancer. **Urologia**, (5):6-9, 2005.

VELTRI,R.W.;MILLER,M.C.; MANGOLD,L.A. et al. Prediction of pathological stage in patients with clinical stage T1c prostate cancer: the new challenge. **J Urol**.168(1):100-4. 2002.

VIS,A.N.; HOEDEMAEKER,R.F.; van der KWAST,T.H.; SCHRODER,F.H. Defining the window of opportunity in screening for prostate cancer: validation of a predictive tumor classification model. **Prostate**, 46:154-62, 2001.

VIS, A.N.; SCHRODER,F.H. ; van der KWAST, T.H. The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. **Eur Urol**, 50:258-65, 2006.

YOSSEPOWITCH,O.; ENGELSTEIN,D.; KONICHEZKY,M.; SELLA,A.; LIVNE,P.M.; BANIEL,J. Bladder neck involvement at radical prostatectomy: positive margins or advanced T4 disease? **Urology**, 56:448-452,2000.

YOSSEPOWITCH, O.; SIRCAR, K.; SACRDINO, P.T.; OHORI, M.; KATTAN,M.W.; WHEELER, T.M.; REUTER,V.E. Bladder neck involvement in pathological stage pT4 radical prostatectomy specimens is not an independent prognostic factor. **J Urol**, 168: 2011-2015, 2002.

YU,H.; DIAMANDIS,E.P.; WONG,P.Y.; NAM,R.. TRACHTENBERG,J. Detection of prostate cancer relapse with prostate specific antigen monitoring at levels of 0,001 to 0,1microg/L. **J Urol**, 157(3):913-8, 1997.

WATSON,R.B.; CIVANTOS,F.; SOLOWAY, M.S. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. **Urology**, 48:80-90, 1996.

WEIDER, J.A.; SOLOWAY,M.S. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. **J Urol**, 160: 299-315, 1998.

ZHANG,Y.;GLASS,A.;BENNET,N.;OYAMA,K.A.;GEHAN,E.; GELMANN,E.P. Long-term outcomes after radical prostatectomy performed in a community-based health maintenance organization. **Cancer**, 15, 300-307,2004.

ZIMMERMAN,R.A.; CULKIN,D.J. Clinical strategies in the management of biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Clin Prostate Cancer**, 2: 160-166, 2003.

8- APÊNDICE



Elsevier Editorial System(tm) for Urology
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: The significance of microscopic bladder neck invasion in radical prostatectomies: pT4 disease?

Article Type: Oncology

Section/Category:

Keywords: prostatic neoplasm; bladder neck; staging; subclassification; radical prostatectomy;
adenocarcinoma

Corresponding Author: Dr. Athanase Billis, MD

Corresponding Author's Institution: School of Medicine, State University of Campinas

First Author: Thais Ruano, MD

Order of Authors: Thais Ruano, MD; Luciana Meirelles, MD; Leandro L Freitas, MD; Luis A Magna, MD;
Ubirajara Ferreira, MD; Athanase Billis, MD

**THE SIGNIFICANCE OF MICROSCOPIC BLADDER
NECK INVASION IN RADICAL PROSTATECTOMIES: pT4
DISEASE?**

THAIS RUANO¹, LUCIANA MEIRELLES¹, LEANDRO L.L.
FREITAS¹, LUIS A. MAGNA², UBIRAJARA FERREIRA³,
ATHANASE BILLIS¹

Departments of Pathology¹, Genetics/Biostatistics², and Urology³, School of
Medicine, University of Campinas (Unicamp), Brazil.

ABSTRACT

Objectives. It is controversial whether microscopic invasion of the bladder neck (BN) has a high risk for biochemical progression following radical prostatectomy (RP). The TNM classification for prostate cancer considers BN involvement to be pT4 disease, equivalent to rectal or external sphincter invasion, however, it does not specifies whether the invasion is macroscopic or microscopic.

Methods. Clinicopathological findings were studied from 290 patients submitted to RP. The time to biochemical (PSA) progression-free outcome for patients with BN invasion was compared to patients with extraprostatic extension (EPE) or seminal vesicle invasion (SVI). A univariate Cox proportional hazards model was criated and to assess the influence of several variables simultaneously was developed a final multivariable Cox proportional hazards model.

Results. BN invasion was present in 55/290 (18.96%) surgical specimens and 18/290 (6.2%) also showed positive surgical margins. Patients with microscopic BN invasion had significantly higher preoperative PSA, higher Gleason score, higher apical and circumferential positive surgical margins, more advanced pathological stage, and more extensive tumors. At 5 years 42%, 44% and 28% of the patients with BN invasion, EPE, and SVI, respectively, were free of biochemical recurrence following RP. In multivariable analysis, BN invasion did not contribute for a higher relative hazard of PSA recurrence when added to EPE or SVI.

Conclusions. BN invasion is associated to adverse clinicopathological findings. However, the biochemical-free outcome following RP is better than patients with EPE or SVI. The findings of this study seem not to favor considering microscopic bladder neck invasion as stage pT4.

INTRODUCTION

Several studies have questioned the high risk for disease recurrence in cases of bladder neck involvement by prostate cancer (pT4 disease)¹⁻³. The risk of recurrence conferred with bladder neck invasion appears not to be different than that with extraprostatic extension (pT3a) or seminal vesical invasion (pT3b). We studied the clinicopathologic findings and the biochemical (PSA) progression-free outcome after radical prostatectomy of patients with bladder neck invasion comparing the recurrence with patients with extraprostatic extension or seminal vesicle invasion.

MATERIAL AND METHODS

The material was obtained from 290 consecutive radical retropubic prostatectomies in the period January-1997 to July-2006 performed on patients from the University Hospital, a general hospital and the main teaching hospital of the School of Medicine, State University of Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil.

The surgical specimen previously fixed was weighed, measured and the entire surface inked. The bladder neck and apical margins were amputated. From each cone-shaped amputated margins, 8 fragments were processed through perpendicular sections relative to the margins. The rest of the prostate was serially cut in transverse sections at 0.3 to 0.5 cm intervals. The prostate slices were subdivided into quadrants and labeled to allow for reconstruction as

whole-mount sections. Blocks were embedded in paraffin, cut at 6 μ m, and one section from each block was stained with hematoxylin and eosin.

Bladder neck involvement (with or without concomitant positive surgical margins) was defined as the presence of malignant cells within the thick smooth muscle bundles of the bladder neck sections. Bladder neck invasion was correlated to age, race, preoperative PSA levels, Gleason score in the specimen, urethral and/or circumferential positive surgical margins, tumor extent, extraprostatic extension (pT3a), and seminal vesicle invasion (pT3b).

Tumor extent was estimated by use of a point-count method.⁴ Seminal vesicle invasion was defined as invasion of the muscular wall as described by Epstein et al.⁵ Extraprostatic extension was diagnosed according to Bostwick and Montironi whenever cancer was seen in adipose tissue and, in case of desmoplastic response, whenever a protuberance corresponding to extension of tumor into periprostatic tissue was seen.⁶ Positive surgical margins were defined as cancer cells touching the inked surface of the prostate.

Biochemical progression was defined as PSA \geq 0.2 ng/mL according to recent recommendation of the American Urological Association.⁷ After radical prostatectomy, serum PSA was drawn every 3 months during the first year, every 6 months during the second year, and annually thereafter. No patient of this series was treated after surgery.

The data were analyzed using the Mann-Whitney test for comparison of independent samples and Fisher's exact test for comparing proportions. Time to biochemical (PSA) progression-free outcome was studied using the Kaplan-Meier product-limit analysis; the comparison between the groups was done

using the log-rank test. We also created a univariate Cox proportional hazards model and to assess the influence of several variables simultaneously, we developed a final multivariable Cox proportional hazards model of the statistically significant covariates. Statistical significance in univariate and multivariable Cox models were determined by Wald's test. A *P* value <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using Statistica 5.5 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

RESULTS

Invasion in the bladder neck sections was seen in 55/290 (19%) patients; 18/55 (33%) or 18/290 (6.2%) patients had also positive surgical margins. Table 1 shows the clinicopathologic features of patients with and without bladder neck invasion. Patients with bladder neck invasion had significantly higher preoperative PSA, higher urethral and/or circumferential positive surgical margins, more extensive tumors and pathological stage, and higher Gleason score.

For the analysis of time to biochemical (PSA) progression, patients without tests for serum PSA level following radical prostatectomy were excluded. The mean and median follow-up of 179 censored patients was 32.7 and 16 months, respectively (range 3-111 months).

Figure 1 shows the biochemical (PSA) progression-free outcome following radical prostatectomy of 55 patients with bladder neck invasion (group 1) and 235 patients without bladder neck invasion (group 0) (log-rank, *p*=0.038).

The Kaplan-Meier PSA-free outcome in 76 patients with extraprostatic extension and 200 patients without extraprostatic extension was also statistically significant (log-rank, $p=0.005$) as well as the Kaplan-Meier PSA-free outcome of 34 patients with seminal vesicle invasion and 243 patients without seminal vesicle invasion (log-rank, $p=0.004$). At 5 years 42%, 44% and 28% of the patients with bladder neck invasion, extraprostatic extension, and seminal vesicle invasion, respectively, were free of biochemical recurrence following radical prostatectomy.

Table 2 shows the univariate and multivariable Cox proportional hazards models of biochemical (PSA) recurrence. Models 1, 2, and 3 are univariate Cox proportional hazards models of biochemical recurrence and all are statistically significant, however, the relative hazard of PSA recurrence is 1.6, 1.9, and 2.5 for bladder neck invasion, extraprostatic extension, and seminal vesicle invasion, respectively. In multivariable models 4 and 5, bladder neck invasion does not contribute for a higher relative hazard of PSA recurrence; in both models bladder neck invasion has no statistical significance.

COMMENT

According to the tumor, node, and metastasis (TNM) classification of prostate cancer⁸, prostate cancer with bladder neck invasion is considered a significantly advanced disease next to rectal involvement and/or external sphincter involvement (pT4). However, most studies evaluating the positive

margins of radical prostatectomy specimens have considered bladder neck involvement without considering its specific advanced stage.⁹⁻¹³

Within the TNM system the T4 category was initially intended for tumors noted on clinical assessment to invade adjacent organs, such as the rectum or bladder. Such tumors were thought to be aggressive with a high propensity to recur and metastasize. However, presently clinical stage T4 cancer is rarely if ever treated surgically and, therefore, the corresponding pathological definition of stage pT4 disease has come to refer almost exclusively to the microscopic involvement of smooth muscle bundles of the bladder neck.³

Yossepowitch et al.¹ studied 286 prostates of consecutive radical prostatectomies. Bladder neck involvement corresponding to presence of malignant cells within the thick smooth muscle bundles of the bladder sections was identified in 25 (8.5%) patients and seminal vesicle invasion was found in 26 (9.1%) patients. Disease-free survival and metastasis-free survival rates were significantly better for the patients with bladder neck involvement than for the patients with seminal vesicle invasion. In our study, bladder neck invasion defined with the same microscopic criteria as Yossepowitch's, was present in 55/290 (18.96%) surgical specimens and progression-free outcome rates were significantly better than for patients with seminal vesicle invasion. In a subsequent study by Yossepowitch et al.³ using a multivariate model, the authors found that bladder neck invasion did not independently predict prostate specific antigen recurrence. In our multivariate 4 and 5 models (Table 2), bladder neck invasion did not contribute for a higher relative hazard of PSA recurrence when added either to extraprostatic extension or seminal vesicle

invasion. Yossepowitch et al. conclude that assigning the pT4 stage to cases of microscopic bladder neck invasion provides no independent ability for predicting progression after adjusting for other adverse disease features. They state that due to this the definition of stage pT4 disease should be modified in the next version of the TNM staging system.

Dash et al. ² studied 1123 men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy as monotherapy. The preoperative prostate-specific antigen level, bladder neck invasion, margin positivity, Gleason score, and other pathologic categories were assessed as covariates in univariate and multivariate models. Bladder neck involvement was found in 60/1123 (5%) cases. In univariate analysis, bladder neck invasion had a relative risk of 1.52 for PSA-recurrence risk; extraprostatic extension had a risk of 3.05, and seminal vesicle invasion 8.59. In our univariate Cox proportional hazards models 1, 2, and 3, bladder neck invasion had a relative hazard of 1.6 for PSA-recurrence risk; extraprostatic extension had a risk of 1.9, and seminal vesicle invasion 2.5. In the multivariate model of Dash et al., the PSA-recurrence risk with bladder neck involvement was not a significant independent factor. Extraprostatic extension and seminal vesicle invasion were significant independent predictors of PSA recurrence. The authors conclude that any staging system should be evidence based. The current TNM system for staging bladder neck involvement, however, is contrary to the available evidence. Reclassification of bladder neck involvement as part of the pT3 category should be considered. The frequency of bladder neck involvement in Dash's study is much lower than ours. The most probable reason is the method used for

evaluating bladder neck involvement. The authors processed the base margin *en face* and only margins with inked neoplastic cells were considered as bladder neck involvement. In our study, considering as bladder neck invasion only cases with positive surgical margins the frequency was 18/290 (6.2%) cases.

Poulos et al.¹⁴ analyzed the totally embedded and whole-mounted radical prostatectomy specimens from 364 consecutive patients. The bladder neck, which had been coned from the specimen, was cut in a perpendicular fashion. Involvement of the bladder neck was defined as the presence of neoplastic cells within the smooth muscle bundles of the coned bladder neck. Univariate results indicated that bladder neck involvement versus no bladder neck involvement was significantly associated with preoperative PSA, higher pathologic classification, larger tumor volume, extraprostatic extension, positive surgical margins and early PSA recurrence. These findings are similar to our study but at odds to the multivariate analysis of Dash et al. According to Poulos et al. in a multivariate logistic regression model controlling for pathologic classification, Gleason score, and surgical margin status, bladder neck involvement was an independent predictor of early PSA recurrence. The authors conclude that the data demonstrated the importance of continued assessment of bladder neck invasion and supported the placement of tumors with bladder neck involvement in a stage that recognizes the prognostic implications of such involvement.

Aydin et al.¹⁵ analyzed the data from patients who underwent radical retropubic prostatectomy at Johns Hospital between 1984 and 2001. Of 164

patients with positive margins, 38 had a positive margin only at the bladder neck margin and 126 had a positive margin at one or more locations separate from the bladder neck margin. The Kaplan-Meier analyses showed that patients with a positive bladder neck margin had a greater biochemical progression risk than patients with positive margins at one or more locations other than the bladder neck margin. A positive bladder neck margin was statistically an independently significantly predictor of progression ($p=0.001$) in the multivariate analysis. The authors conclude that patients with a positive bladder neck margin as the sole positive margin at radical retropubic prostatectomy have a greater risk of biochemical progression than patients with one or more positive margins at other locations. They emphasize however that the risk is not as adverse as reported for those with stage T4 disease.

Buschemeyer et al.¹⁶ in a very recent study examined 1,722 men from the Shared Equal Access Research Cancer Hospital Database who were treated with radical prostatectomy. A positive bladder neck margin in 79 patients (5%) was significantly associated with poor prognostic features, including higher prostate specific antigen, higher Gleason score, extraprostatic extension, seminal vesicle invasion and other positive margins. A isolated positive bladder neck margin was a rare event, noted in 15 patients (0.7%). Although men with an isolated positive bladder neck margin had a more favorable pathological profile, there were too few of them to assess outcome reliably. The authors conclude that the limited data suggest that they may best be categorized as having pT3a disease.

CONCLUSIONS

Patients with microscopic bladder neck invasion on surgical specimens of patients submitted to radical retropubic prostatectomy have significantly higher preoperative PSA, higher Gleason score, higher positive surgical margins, more advanced pathological stage, and more extensive tumors. However, have better biochemical (PSA) progression-free outcome comparing to patients with extraprostatic extension or seminal vesicle invasion. Our study seems not to favor considering microscopic bladder neck invasion as stage pT4 in TNM classification.

REFERENCES

1. Yossepowitch O, Engelstein D, Konichezky M et al. Bladder neck involvement at radical prostatectomy: Positive margins or advanced T4 disease? *Urology* **56**: 448-452, 2000.
2. Dash A, Sanda MG, Yu M et al. Prostate cancer involving the bladder neck: Recurrence-free survival and implications for AJCC staging modifications. *Urology* **60**: 276-280, 2002.
3. Yossepowitch O, Sircar K, Scardino PT et al. Bladder neck involvement in pathological stage pT4 radical prostatectomy specimens is not an independent prognostic factor, *J Urol* **68**: 2011-2015, 2002.
4. Billis A, Magna LA, Ferreira U: Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical

margins, and extraprostatic extension: Application of a new practical method for tumor extent evaluation. *Int Braz J Urol* **29**: 113-20, 2003.

5. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* **149**: 1040-1045, 1993.

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

7. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR et al.: Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* **177**: 540-545, 2007.

8. International Union Against Cancer: Prostate, in Sobin LH, Wittekind Ch, (Eds): *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th ed. New York, Wiley-Liss, 2002, pp 184-187.

9. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* **71**: 3582-3593, 1993.

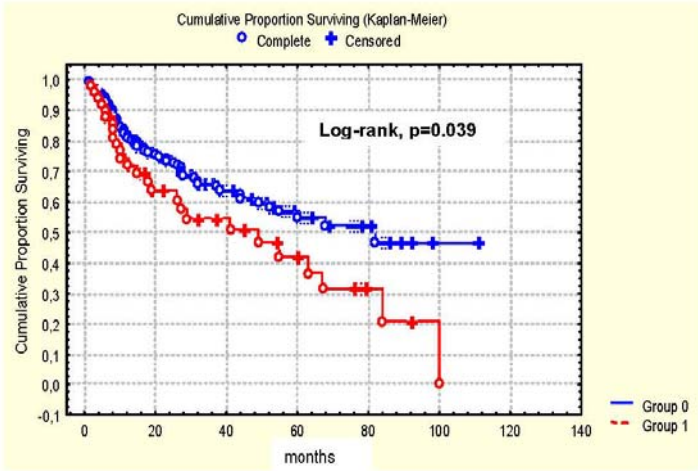
10. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J et al. Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow up. *Am J Surg Pathol* **20**: 286-292, 1996.

11. Van den Ouden D, Bentvelsen FM, Boeve ER et al. Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. *Br J Urol* **72**: 489-494, 1993.
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* **154**: 131-138, 1995.
13. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ et al. Anatomic site-specific positive margins in organ confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* **50**: 733-739, 1997.
14. Poulos CK, Koch MO, Eble JN, Daggy JK, Cheng L. Bladder neck invasion is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *Cancer* **101**: 1563-1568, 2004.
15. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI: Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology* **64**: 551-555, 2004.
16. Buschemeyer WC 3rd, Hamilton RJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Freedland SJ. Is a positive bladder neck margin truly a T4 lesion in the prostate specific antigen era? Results from the SEARCH Database. *J Urol* **179**: 124-129, 2008.

LEGEND FOR THE FIGURE

FIGURE 1. Kaplan-Meier biochemical (PSA) progression-free outcome of 55 patients with bladder neck invasion (group 1) and 235 patients without bladder neck invasion (group 0). Log-rank, $p=0,039$.

D. Figure(s): #1



E. Table(s): #1

Table 1 Clinicopathologic features of patients with and without bladder neck invasion.

Characteristic	With bladder neck invasion (%)	Without bladder neck invasion (%)	P Value
Number of patients	55/290 (19)	235/290 (81)	
Age (years)			
Mean \pm SD	64,2 \pm 7,0	63,1 \pm 6,4	0,231 ⁽²⁾
Median	64	64	
Range	45-76	43-75	
Race			
Whites	43 (78,2)	187 (80,6)	0,708 ⁽¹⁾
African-Brazilians	12 (21,8)	45 (19,4)	
Preoperative PSA (ng/mL)			
Mean \pm DP	14,8 \pm 14,9	8,8 \pm 5,2	<0,001 ⁽²⁾
Mediana	11,4	7,7	
Tumor extent (positive points)			
Mean \pm SD	68,6 \pm 53,6	28,9 \pm 26,2	<0,001 ⁽²⁾
Median	54,5	24,5	
Margins (urethral and/or circumferential)			
Negative	26 (47,3)	145 (62)	0,049 ⁽¹⁾
Positive	29 (52,7)	89 (38)	
Extraprostatic extension			

(pT3a)			
Absent	27 (49,1)	185 (79)	<0,001 ⁽¹⁾
Present	28 (50,9)	49 (21)	
Seminal vesicle invasion			
(pT3b)			
Absent	41 (74,5)	214 (91)	0,002 ⁽¹⁾
Present	14 (25,5)	21 (9)	
Gleason score			
Mean \pm DP	6,9 \pm 0,8	6,6 \pm 0,7	<0,001 ⁽²⁾
Median	7	7	

⁽¹⁾ Fisher's exact test

⁽²⁾ Mann-Whitney's test

E. Table(s): #2

Table 2. Univariate and multivariable Cox proportional hazards models of biochemical recurrence.

Model	Variable(s) included	Exp.(b)	SE	Wald	95% CI	<i>P level</i>
1	Bladder neck invasion	1.604	0.232	4.147	1.018- 2.528	0.042
2	Extraprostatic extension	1.948	0.211	9.982	1.288- 2.945	0.002
3	Seminal vesicle invasion	2.501	0.260	12.450	1.503- 4.162	0.000
4	Bladder neck invasion	1.373	0.245	1.675	0.850- 2.218	0.196
	Extraprostatic extension	1.705	0.229	5.406	1.087- 2.674	0.020
5	Bladder neck invasion	1.381	0.243	1.760	0.857- 2.224	0.185
	Seminal vesicle invasion	2.124	0.285	6.980	1.215- 3.714	0.008

Models 1, 2, and 3: univariate Cox proportional hazards models; Models 4, and 5: multivariable Cox proportional hazards models; Exp.(b): relative hazard; SE:

standard error; Wald: Wald test; 95% CI: 95% confidence interval; p level:
significance