

Este exemplar corresponde à  
versão final da Tese de Doutora-  
do apresentada à Faculdade de  
Ciências Médicas da UNICAMP,  
pela médica Maria Letícia Cintra  
Campinas, 06 de março de 1990.

MARIA LETÍCIA CINTRA

*Billis*  
Prof. Dr. Athanase Billis  
- orientador -

GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DO ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA. REPRODU-  
TIBILIDADE INTRA-OBSERVADOR DOS MÉTODOS MOSTOFI, GLEASON e  
BÖCKING.

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSI-  
DADE ESTADUAL DE CAMPINAS — UNICAMP, PARA A OBTENÇÃO DO TÍ-  
TULO DE DOUTOR EM MEDICINA.

CAMPINAS

1989

MARIA LETÍCIA CINTRA  
MÉDICA PELA FAC. MED. DA USP.

GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DO ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA. REPRODUTIBILIDADE INTRA-OBSERVADOR DOS SISTEMAS MOSTOFI, GLEASON E BÖCKING.

TESE APRESENTADA À FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS — UNICAMP PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM MEDICINA.

ORIENTADOR — PROF. DR. ATHANASE BILLIS  
PROF. TITULAR DO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DA FCM DA UNICAMP.

CAMPINAS, 1989.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

C493g Cintra, Maria Letícia  
Graduação histológica do adenocarcinoma da pró-  
tata : reprodutibilidade intraobservador dos sis-  
temas Mostofi, Gleason e Böcking / Maria Letícia  
Cintra — Campinas : M.L. Cintra, 1989.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Médi-  
cas - Universidade Estadual de Campinas.  
Orientador: Athanase Billis.

1. Adenocarcinoma - Próstata. 2. Próstata -  
Doenças. 3. Próstata - Métodos histológicos.  
I. Título.

19. CDD- 616.944 63  
616.650 758 3  
616.65

Índices para catálogo sistemático:

1. Adenocarcinoma : Próstata 616.944 63
2. Próstata : Doenças 616.65
3. Próstata : Métodos histológicos 616.650 758 3

"Que o nome de Deus seja louvado para sempre,  
pois d'Ele são a sabedoria e o poder.  
É Ele quem faz mudar os tempos e as estações:  
é Ele quem põe os reis no poder e os derruba:  
é Ele quem dá sabedoria aos sábios e inteligência  
aos inteligentes.

Ele explica mistérios e segredos e conhece o  
que está escondido na escuridão,  
pois com Ele mora a luz".

Daniel 2:20-22.

Aos meus pais

Edmundo e Natália

A meu esposo

Ronaldo

A meus filhos

Antonio Carlos, Francisco e Geórgia

por seu amor e dedicação

com muito carinho.

Ao Professor Doutor

Thales de Brito,

educador, mestre e amigo, a quem devo a base

da minha conduta profissional e a experiência

concreta de colaboração e confiança mútuas.

## Agradecimentos

Ao Professor Doutor Athanase Billis, por me haver sugerido este tema, por sua orientação, interesse e atenção durante o seu desenvolvimento e sua participação ativa, transmitindo-me sua experiência e auxiliando-me a contornar as barreiras, quero externar meu maior reconhecimento.

Ao Professor Doutor Luiz Balthazar Saldanha, por sua participação marcante em minha formação profissional, pelo ensino e amizade que sempre me dispensou e por toda sua valiosa contribuição, meus mais profundos agradecimentos.

Ao Professor Doutor Luís Alberto Magna e Walter Pinto Júnior, pela orientação estatística paciente, valiosas sugestões, desde o início deste trabalho e, também por permitir o uso do computador e do programa estatístico. Em particular, ao Dr. Luís Alberto Magna, por todas as facilidades criadas, sou eternamente credora.

Ao Professor Doutor Elemir Macedo de Souza, pelas inúmeras oportunidades em que me auxiliou, por suas sugestões de valor e apoio constante, agradeço profundamente.

Ao Professor Doutor Silvio dos Santos Carvalhal, pela acolhida e incentivo à minha formação científica, dentro de uma visão dinâmica e aplicada, meus afetuosos agradecimentos.

Ao Professor Doutor Joaquim Z. Bueno Motta, por seu incansável auxílio.

Este trabalho, para a sua conclusão contou ainda com a colaboração inestimável de pessoas a quem eu quero externar meu reconhecimento:

Ao Professor Doutor José Martins Filho, na qualidade de Diretor da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, pelo apoio e incentivo.

Aos colegas do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela amizade e colaboração.

Ao Professor Doutor Konradin Metze, pela indicação e auxílio na tradução dos trabalhos em alemão.

Ao Professor Doutor Luciano de Souza Queiróz, pelo auxílio na versão do resumo para o inglês.

À Doutora Márcia Cumagay Chiba, pelo auxílio na interpretação das tabelas e dados estatísticos.

À Doutora Maria de Fátima Sonati, pelo uso do fotomicroscópio.

Ao Sr. Adair Martins da Costa, pelos cortes e colorações histológicas.

Ao Sr. Jamilson Conceição Alves, pela seleção dos blocos de parafina.

Ao Sr. Marco Antonio Gongora, pela execução de todas as cópias fotográficas.

À Sra. Claudete Biancardi Marques, pela datilografia primorosa.

ÍNDICE

Introdução	01
Epidemiologia	01
Estadiamento WHITMORE	02
Adenocarcinoma da próstata: fatores preditivos de com portamento biológico	04
Importância da graduação histológica	07
Graduação histológica e estadiamento clínico	07
Correlação com metástase	09
Correlação com velocidade de disseminação e ou tros parâmetros	10
Graduação histológica e planejamento terapêutico	10
Carcinoma incidental da próstata e graduação his tológica	12
Métodos de graduação histológica	14
Problemática da graduação histológica	24
Justificativa do trabalho	30
Objetivos	32
Material e métodos	34
Descrição do método Mostofi	35
Descrição do método Gleason	40
Descrição do método BÖCKING	43
Metodologia estatística	55
Resultados	56
Tumores estudados	56
Tabulação de dados para tratamento estatístico	56
Reprodutibilidade do método Mostofi	58
Reprodutibilidade do método Gleason	58
Reprodutibilidade do método BÖCKING	59
Reprodutibilidade dos graus nucleares no método Böcking	59
Influência do número de fragmentos analisados e do tipo de procedimento cirúrgico adotado	60

Valor preditivo da graduação histológica para estadia <u>mento</u> clínico	60
Discussão	62
O método Gleason	63
Aplicabilidade - Subjetividade	63
Acurácia prognóstica	63
Correlação entre graduação na biopsia de agulha e no material cirúrgico	65
Graus de Gleason e carcinoma incidental/latente	66
O método Mostofi	66
O método Böcking	67
Graduação histológica - um procedimento subjetivo	68
Tumores estudados	69
Distribuição dos tumores nos graus de Gleason, compa <u>rativamente</u> aos dados da literatura	70
Reprodutibilidade intra-observador - método Gleason	71
Fatores que dificultam o emprego - método Gleason	72
Reprodutibilidade intra-observador - método Mostofi	74
Fatores que dificultam o emprego - método Mostofi	74
Reprodutibilidade do padrão nuclear isolado - método Mostofi	75
Reprodutibilidade do padrão nuclear isolado - método Böcking	77
Reprodutibilidade intra-observador comparativamente aos dados da literatura - método Böcking	77
Evolução do grau histológico no curso da doença	78
Distribuição dos tumores nos graus de Böcking, compa <u>rativamente</u> aos achados do autor	79
Influência do número de fragmentos analisados e do procedimento cirúrgico adotado	80

Valor preditivo do grau histológico para estadiamento clínico	81
Conclusões	83
Resumo	85
Summary	87
Referências bibliográficas	89
Tabelas e Gráficos	103

"Chegará o tempo, brevemente, quando não apenas médicos, mas também seus doentes, familiares e companhias de seguro de vida se interessarão pelo grau de malignidade de um câncer".

Broders, 1926.

## INTRODUÇÃO

## Epidemiologia

Um dos objetivos que todo patologista tem é poder prever o potencial evolutivo de um tumor maligno que permitisse avaliar sua sensibilidade eventual a dada terapêutica. Este objetivo é particularmente importante no adenocarcinoma da próstata (AP), devido à sua grande frequência e às dificuldades no seu tratamento. Uma das peculiaridades do carcinoma de próstata é se apresentar em forma incidental ou latente.

A incidência deste tumor varia segundo diferentes autores. Alguns admitem que seja a mais comum das lesões malignas no homem (70). A incidência do adenocarcinoma de próstata diagnosticado clinicamente é muito menor que a do latente mas, ainda, é a segunda neoplasia afetando homens americanos, apenas menor do que o câncer do pulmão (5,14,18,24,34,44). O adenocarcinoma da próstata acomete 61/100.000 homens americanos (5) e, em apenas um ano nos Estados Unidos surgiram setenta e três mil novos doentes, perfazendo cerca de 18% de todos os cânceres diagnosticados "de novo" (34). Pode ser demonstrado em 20% das próstatas ressecadas por diferentes causas de obstrução urinária (70).

A frequência da referida neoplasia aumenta com a idade, tanto nas formas diagnosticadas clinicamente (13), como no tumor latente, sem sintomas (44). Em material de autópsia, cerca de 17% dos homens acima de 50 anos têm câncer de próstata (52, 53) variando, esta incidência, entre 12 e 46% (24). Acima de 60 anos de idade, 25% e, acima de 90 anos, 80% dos homens americanos têm o câncer (44). No entanto, em apenas um terço deles o tumor se manifesta clinicamente. Cerca de 44 doentes apresentaram a neoplasia antes dos 40 anos e há uma tendência a tumores localizados ocorrerem em indivíduos mais jovens. Dezessete por cento de todos os

tumores malignos diagnosticados em homens, são adenocarcinoma da próstata (24,52).

No Brasil, a freqüência do Adenocarcinoma clínico da próstata é expressiva. Segundo BRUMINI, (21), 1982, esta neoplasia ocupa o quarto lugar na incidência de tumores malignos em homens por 100.000 habitantes, sendo superada apenas pelas neoplasias malignas da pele estômago e boca e é a mais freqüente do trato geniturinário masculino (11). Em material de necropsia ocupa o sexto lugar (37) ou o sétimo (62) das neoplasias malignas no sexo masculino e, também, sua freqüência aumenta com a idade, sendo maior em doentes não brancos (13).

#### Estadiamento WHITMORE

O adenocarcinoma da próstata pode ser estadiado, segundo o sistema de WHITMORE (87a) em quatro categorias conforme o seu volume e a sua extensão, caracterizadas abaixo:

Estádio A - denota tumores não suspeitados ao exame da próstata pelo toque digital do reto, mas descobertos no estudo histológico do tecido removido cirurgicamente. Aproximadamente 10% dos doentes operados por presumida hiperplasia nodular têm, também, Adenocarcinoma da Próstata. Estes tumores são chamados incidentais. O termo carcinoma latente é usado para designar o adenocarcinoma da próstata encontrado incidentalmente em material de necropsias e o termo carcinoma oculto é empregado apenas para indicar o Adenocarcionma da Próstata que se manifesta, clinicamente, pelas metástases (12).

O Estádio A deve ser subdividido (24) quanto ao comprometimento do órgão em:

A 1 f - um único foco carcinomatoso num dos lobos

A 1 - vários focos carcinomatosos num dos lobos

A 2 - múltiplos focos em ambos os lobos uma vez que a evolução do tumor depende da extensão do comprometimento prostático (14,24,75). Quando extenso e atingindo ambos os lobos, a incidência de metástase para os gânglios linfáticos pélvicos é maior. Se o material a ser examinado for obtido através de ressecção trans-uretral, o Estádio A deve ser subdividido considerando-se a relação entre o número de fragmentos envolvidos pela neoplasia e o número de fragmentos examinados:

A 1 (focal) - até 5% do espécime cirúrgico, até 3 ou 5 fragmentos positivos no total do espécime ou mesmo até 50%, conforme diferentes autores (16,23,34,67,75,88).

A 2 (difuso) - acima destes valores Segundo MC LAUGHLIN et alii(58a) só serão considerados tumores no Estádio A quando houver, no máximo, 20% de área maligna no espécime cirúrgico.

São fatores de mau prognóstico neste estágio doentes mais jovens, envolvimento mais extenso ou neoplasias indiferenciadas.

Estádio B - denota tumores palpáveis, confinados à glândula prostática, ao toque retal. São fatores de pior prognóstico, neste estágio, o acometimento mais extenso e a metástase para gânglio linfático, que pode aparecer em 8 a 45% dos doentes. Também os tumores no Estádio B podem ser subdivididos(58a) em:  
B1 - nódulos isolados com até 2cm de diâmetro, respeitando a cápsula da glândula, envolvendo apenas um lobo.

B2 - nódulos em, pelo menos, um lobo prostático, sem extensão capsular à palpação.

Estádio C - engloba tumores localmente infiltrativos, além da cápsula prostática, mas sem evidência de disseminação à distância. Cinquenta por cento destes doentes apresentam metástases não suspeitadas para gânglios linfáticos pélvicos. A sobrevivência média é de 2 a 3 anos, mas até 40% dos doentes sobrevivem 10 anos.

Segundo MC LAUGHLIN et alii(58a), a bexiga deve estar livre à cistoscopia, como também a parede retal, à palpação e a fosfatase ácida sérica ser normal, não se observando desvio ureteral ou hidronefrose, à urografia excretora.

Estádio D - denota tumores com metástase à distância e que foram subdivididos em duas categorias: (58a)

D1 = tumores nos estádios clínicos de A a C com acometimento metastático dos gânglios linfáticos pélvicos ou com ampla invasão local.

D2 = tumores com metástases ósseas ou para órgãos distantes, no momento do diagnóstico. O adenocarcinoma da próstata no estágio D é de mau prognóstico. Sessenta por cento dos doentes com tumores neste estágio morrem em um ano e menos que cinco por cento sobrevivem cinco anos.

#### Adenocarcinoma da próstata: fatores preditivos de comportamento biológico.

O carcinoma da próstata acusa ampla variação na sua história natural. Em alguns doentes a neoplasia tem curso benigno, permitindo ao indivíduo uma vida absolutamente normal, e a despeito do diagnóstico de câncer, o processo se desenvolve

com enraizado vagar, ou mesmo morte por outras causas, enquanto em outros prontamente atingem-se os limites suportáveis do seu destino letal (31,43,61). Apenas 30% dos enfermos com adenocarcinoma prostático morrem de seu câncer, sendo a terceira causa de morte por câncer nos homens americanos após os 55 anos de vida, atrás, apenas, do câncer de pulmão e região colo-retal (14,18,24,34,44). Não obstante, foi responsável pela morte de 10% dos homens americanos e canadenses em 1982 (34). Acima de 75 anos é a causa principal de morte (14). Cerca de 21.000 homens morrem deste câncer, por ano, nos Estados Unidos (1981).

A disparidade existente entre as taxas de incidência e de mortalidade é uma significativa expressão de uma larga margem de malignidade biológica não usual do adenocarcinoma da próstata.

Há muito tempo que clínicos e patologistas têm envidado esforços no sentido de estimar o prognóstico desta doença, de várias formas e sob diferentes ângulos (39).

Prognóstico significa predição do provável curso da doença (46). A habilidade de se predizer a evolução clínica é importante na abordagem dos carcinomas prostáticos localizados. Ou seja, o doente considerado curado de sua doença, simplesmente deveria ser seguido cuidadosamente com três meses de intervalo e aquele em que se soubesse haver doença residual deveria ser imediatamente encaminhado para terapia hormonal ou irradiação.

Três fatores afetam o prognóstico de umaneoplasia : a resposta do doente, a abordagem médica e as potencialidades da neoplasia (64). Quanto à última, o aspecto histopato

lógico do tumor é o fator essencial, de indiscutível importância.

A maior parte dos trabalhos, sob o ponto de vista estatístico, se embasa firmemente nos aspectos clínicos. No entanto observa-se que o progresso da classificação clínica foi de pouco valor e os pesquisadores se viram obrigados a tentar a classificação baseada em critérios histológicos e biológicos, para obter ajuda na conduta terapêutica e prognóstico (39,55).

BRODERS (20), um dos primeiros a apontar com ênfase a importância real deste aspecto, correlacionou a boa diferenciação das células tumorais com melhor comportamento biológico, excelente ponto de partida para pesquisas futuras, afirmando:

"Certas pessoas pensam que o câncer é alguma coisa estranha ao organismo, mas ele é familiar porque se origina das nossas próprias células e, até certo ponto, obedece à limitação de crescimento, manifestada pelo fato de que alguns cânceres crescem lentamente e imitam as células normais, enquanto que outros crescem com uma potência interior de expansão irreversível e extrema rapidez, sendo bastante diferente da estrutura normal do tecido".

De trabalhos que analisam diferentes aspectos anátomo-patológicos do adenocarcinoma da próstata, na tentativa de correlacioná-los com o prognóstico, foram estabelecidos conhecimentos organizados, à luz de dados estatísticos, permitindo a discriminação de neoplasias de acordo com diversos graus de diferenciação histogenética.

### Importância da graduação histológica

É válido o interesse em se tentar graduar o comportamento biológico do adenocarcinoma da próstata? A influência do grau de malignidade na sobrevida tem sido fartamente relatada na literatura. Os graus de malignidade histológica atribuídos às lesões sob exame anátomo-patológico correlacionaram-se estreitamente com este e numerosos outros parâmetros. Quanto mais diferenciado for o tumor e, portanto, menor o grau, melhor o prognóstico (1,5,6,22,31,44,61,64,70,89).

A probabilidade de sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma de próstata bem diferenciado não é significativamente diferente daquela de homens saudáveis do grupo controle da mesma idade, enquanto que outras variantes histológicas menos diferenciadas revelaram um decréscimo de sobrevida exponencial (1,17).

Quarenta por cento dos doentes, no momento do diagnóstico do tumor, já exibem metástases ósseas. Aparentemente, apenas para os demais 60% seriam necessários critérios para se estimar o prognóstico. No entanto, existe significativa correlação entre grau de diferenciação tumoral e prognóstico, a despeito do estágio do tumor (24). Portadores de adenocarcinoma prostático metastático, quando subdivididos em três grupos, segundo o grau de diferenciação da neoplasia, mostraram expressivas diferenças na taxa de sobrevida, quando se acompanhou a evolução num espaço de tempo superior a um ou dois anos e inferior a cinco anos (61).

### Graduação histológica e estadiamento clínico

Conforme assinalado, numerosos trabalhos mostram grupos de estudos de doentes, de acordo com o seu estágio clí-

nico (vide critérios à página 2) o qual, obviamente, correlacionava-se bem com o eventual comportamento biológico. Entretanto, os métodos usuais de investigação clínica, muitas vezes, são de valor limitado (70). O potencial iatrogênico dos métodos de investigação propedêutica que dão informação mais segura sobre a presença ou não de metástase, quando esta não é aparente aos métodos comuns de rotina, constituem uma limitação ao seu uso. Estadiamento através da cirurgia exploradora com linfadenectomia da cadeia ganglionar pélvica é a maneira mais acurada de identificar as metástases precoces para gânglio linfático, mas os efeitos iatrogênicos decorrentes deste procedimento oscilam entre vinte e quarenta por cento (27). Como boa correlação foi demonstrada entre metástase para gânglio linfático e grau histológico, pode-se, ao tempo em que se gradua, limitar o risco desta intervenção. Procedendo-se à dissecação de gânglios linfáticos pélvicos nos vários estádios encontrou-se positividade em 0% dos pacientes estágio A1, 24% em A2, 12% em B1, 28% em B2 e 53% em C. Os graus histológicos variaram em 10% de bem diferenciados; 24% de moderadamente e 54% de pouco diferenciados. Ponderando-se os riscos da dissecação ganglionar concluiu-se que não se deve efetuar a linfadenectomia para o estadiamento em doentes com tumores no estágio A1 (0%), B1 bem diferenciado (4%) ou naqueles em que a chance de já haver metástase é alta: C pouco diferenciado (93%) (77). Foi demonstrada boa correlação biológica inclusive quando a graduação é aplicada em material de biopsia de agulha, embora haja certa variação no grau histológico das mesmas neoplasias, comparativamente ao material cirúrgico, para um grau a mais ou a menos. Esta diferença não altera a capacidade preditiva (25). Graduação histológica e estadiamento não são variáveis estanques. De modo geral existe boa correlação entre grau histológico e estadiamento clínico na ocasião do diagnós

tico (13,26,44). Entretanto, a graduação histológica dá informação preditiva adicional ao estágio clínico, aumentando sua acurácia (82). Recentemente, a graduação histológica foi incluída como parte de um novo sistema de estadiamento (63).

### Correlação com metástase

De quarenta a cinquenta por cento dos doentes com envolvimento dos gânglios linfáticos pélvicos, no tempo do estadiamento clínico, mas sem evidência de metástase à distância irão, dentro de 24 meses, a despeito da terapia local e regional, evoluir com disseminação da neoplasia (53). Tumores que foram vistos durante a cirurgia serem localizados (estádio B), em 15% (B1) e 40% (B2), desenvolverão metástase após a prostatectomia, indicando que as células tumorais já haviam circulado anteriormente à excisão do tumor primário (33). Estes fatos demonstram que a nossa habilidade em marcar o prognóstico de um tumor no estágio B depende de se predizer o seu potencial metastático.

Diferentes sistemas de graduação histológica para o adenocarcinoma prostático têm mostrado vários níveis de correlação com o aparente grau de malignidade do câncer, considerando-se critérios como tempo de sobrevivência e presença de metástase (24,43,44,58). Tanto neoplasias localizadas como não localizadas, exibem uma tendência maior a metástase definitivamente crescente, à medida que o grau de malignidade cresce. Nos tumores não localizados, as metástases aparecem em 33% dos espécimes de grau I, 50% nos de grau II, 84% nos de grau III e 100% nos de grau IV (52). Estudando 54 tumores pelo método M.D.ANDERSON Hospital (M.D.A.H.) de graduação histológica, BRAUN demonstrou flagrante associação com as taxas de metástases: grau II - 19%; grau III - 55%; grau IV - 80% (44).

### Correlação com a velocidade de disseminação e outros parâmetros

Os adenocarcinomas prostáticos bem diferenciados tendem a permanecer localizados mais tempo do que aqueles com alto grau de indiferenciação. As metástases se desenvolvem num período de tempo mais curto nos tumores pouco diferenciados (17,53).

Numerosos trabalhos descreveram a correlação entre a graduação histológica e diversos outros aspectos relativos ao comportamento biológico do adenocarcinoma de próstata, como: curso clínico de doentes sob tratamento hormonal, aumento das taxas de fosfatase ácida prostática sérica, taxa de mortalidade, volume prostático, extensão do tumor na próstata, dor devida ao câncer, dilatação do trato geniturinário alto e, menos intensamente, com peso corpóreo e taxa de hemoglobina (23,29,31,44,57).

### Graduação histológica e planejamento terapêutico

Uma vez que os graus histológicos do adenocarcinoma prostático se correlacionam com importantes aspectos do curso biológico dos tumores, a conduta terapêutica deve levar em conta este parâmetro antes de ser estabelecida (1,5,6,10 e 78). Quanto mais acurados o estadiamento clínico e a graduação histológica, tanto mais informado estará o urologista para selecionar o melhor esquema terapêutico (5,20,51).

O sucesso do tratamento localizado em promover a cura está na dependência, também, de um estadiamento correto. A escolha terapêutica para neoplasias em estádios mais baixos é mais agressiva. No entanto, estes doentes, se mais bem investigados, poderiam de início ser incluídos nos estádios C ou D. A graduação histológica nunca deve ser omitida, pois conforme já discutido anteriormente, oferece informação preditiva adicional

sobre o estadiamento clínico e boa correlação com a chance de doença disseminada (55,82). É aparente que tumores pouco diferenciados se comportam de forma mais agressiva desde o início. Por conseguinte, apenas o tratamento regional não é efetivo no controle, e uma cobertura sistêmica deve ser instituída (53). Além de se pesarem os fatores prognósticos, deve-se, também, considerar a qualidade de vida do doente após o tratamento.

Para muitos médicos frente ao diagnóstico de câncer, é imperativo que se dê início, o mais breve possível a uma das formas de tratamento preconizadas (estrogenoterapia, orquiectomia, prostatectomia radical, quimio ou radioterapia), baseados no conceito geral de que a terapêutica precoce é a melhor arma contra a neoplasia. O efeito iatrogênico em potencial de algumas formas de tratamento é, provavelmente, maior do que o risco que determinados subtipos de adenocarcinoma de próstata têm de progredir nos seus hospedeiros. Impotência "coendi" (90%) e incontinência urinária (2 a 57%) são complicações passíveis de ocorrer na prostatectomia radical (51), a menos que se utilize técnica que preserve a inervação parassimpática para o corpo cavernoso. Outras complicações possíveis são: estenose vésico-uretral (2 a 23%), injúria retal (7%), infecção, linfedema, linfocele, fenômenos tromboembólicos (menos do que 10%), oscilando a taxa de mortalidade entre 1 e 5% (4).

De acordo com o discutido anteriormente, comparando-se incidência e mortalidade do adenocarcinoma de próstata, pode-se inferir que, provavelmente, haja muitas centenas de pequenos carcinomas latentes para cada câncer prostático fatal (24). A maioria dos tumores (90%) são latentes ou de baixo potencial de malignidade biológica (23). Doentes com adenocarcinoma prostático de baixo grau de malignidade e de baixo estágio

não se beneficiarão da terapêutica convencional e não devem ser tratados, mas apenas acompanhados para se detectar progressão tumoral, o que pode ser feito pela progressão da graduação em biopsias subsequentes (17).

Para os adenocarcinomas prostáticos com graus de dois a quatro na metodologia de GLEASON, 1977 (vide descrição à pag. 40) e com menos de 5% de comprometimento do espécime cirúrgico, não há necessidade de tratamento, haja vista a chance da progressão no hospedeiro ser muito pequena. O tratamento, para os demais, ainda merece discussão (23).

O maior obstáculo aos ensaios clínicos com agentes antineoplásicos repousa na diversidade presente na história natural do câncer, implicando no uso de grande número de doentes em diferentes grupos, para contornar esta variação. Se fosse possível prever o curso da doença e subdividir os doentes em grupos onde já se conhecesse o seu tempo de evolução, poder-se-ia verificar melhor a diferença na resposta aos diferentes procedimentos antineoplásicos. Por todos estes fatos, é imperativo que o protocolo para tratamento futuro obedeça à subdivisão em graus histológicos (25).

#### Carcinoma incidental da próstata e graduação histológica

O carcinoma incidental da próstata é determinado em faixa etária inferior àquela do carcinoma com manifestação clínica, sendo que o seu volume e o número de focos crescem com a idade (32). Por serem mais jovens e viverem mais tempo, há maior chance de progressão da moléstia (16).

Não obstante se tenha demonstrado que esses tumores têm crescimento lento (32) e que, mesmo sem tratamento, permitem sobrevida pouco inferior à da população controle (10, 31), sabe-se que constituem um grupo heterogêneo (49) e podem

desenvolver doença metastática (15). Assim, devem ser consideradas as indicações e pesados os efeitos deletérios da hormonioterapia e tratamento radical em alguns casos (10). Há uma necessidade imperativa de se subdividirem os doentes com adenocarcinoma de próstata incidental em grupos de risco, para protocolo terapêutico. Dez a doze por cento dos adenocarcinomas de próstata incidentais, se não tratados, sofrem progressão local ou disseminação metastática (15) e isto, num prazo de quatro anos, na sua grande maioria (23,75). As metástases podem ocorrer mesmo nos tumores pequenos (01), daí a precariedade do estadiamento clínico isolado. São fatores prognósticos a graduação histológica, idade, volume tumoral e margem de ressecção (10).

Há boa correlação entre a graduação histológica e o curso clínico do carcinoma incidental da próstata. Este é, predominantemente bem diferenciado, mas há também, neoplasias incidentais pouco diferenciadas (15,32,89). Alguns investigadores não observaram cânceres indiferenciados no adenocarcinoma de próstata estágio A (13).

Se um carcinoma incidental for de grau de malignidade histológica alta, há uma probabilidade muito grande de já pertencer a estádios B, C ou até D. Quanto maior o número de fragmentos positivos, maior o grau histológico (15).

Neoplasias de graus de malignidade histológica mais baixos e focais têm melhor prognóstico e a conceituação de focal varia na literatura (75). Apenas dois por cento dos adenocarcinomas de próstata incidentais com graus baixos (GLEASON menor ou igual a 4), progridem em 4 anos (35). Extensão e grau histológico de malignidade são fatores preditivos relevantes que devem ser valorizados na conduta terapêutica. Neoplasias incipientes, de pequeno volume e grau 1 não devem

ser tratadas, mas apenas acompanhadas (49). Ademais, já se demonstrou, no adenocarcinoma de próstata incidental, boa correlação entre volume e grau (10,75). Doentes com tumores menores do que um centímetro cúbico e bem diferenciados têm sobrevida, em 10 anos, semelhante à da população controle (88). Neoplasias pouco diferenciadas se relacionaram a metástase logo na sua manifestação clínica (10). Assim, é mandatório estadiar com cuidado e um bom seguimento, o que requer ressecção completa da neoplasia com boa estimativa do seu volume, e graduação histológica (16).

#### Métodos de graduação histológica

Numerosas classificações histológicas diferentes para o adenocarcinoma de próstata foram publicadas, desde que BRODERS chamou a atenção para a sua importância, nos tumores em geral.

Em 1934, MUIR et alii (64a) e KAHLER (1938) (52), baseados na classificação proposta por BRODERS, enfatizaram a boa correlação, entre grau histológico e significado prognóstico do adenocarcinoma da próstata.

Em 1942, EVANS et alii (35 a ), apresentaram o primeiro sistema de graduação para câncer prostático, onde se correlacionavam o padrão histológico e o comportamento clínico. Este sistema valorizava o tamanho, a forma, a densidade e a variação nuclear. Os autores apontaram oito aspectos histológicos (graus) do adenocarcinoma de próstata e elaboraram um sistema de graduação composto, baseado nos seguintes aspectos: estrutura acinar, estrutura celular, densidade do citoplasma, características nucleares, presença de nucléolos, figuras de mitose, fibrose e inflamação. A maior parte dos tumores (66%) foi classificada como de grau III. Os autores demonstraram boa correlação neste sistema com a sobrevida, a frequência de metástase e resposta à terapia. Este trabalho não foi corroborado por

outros investigadores.

FOOT et alii (1950) (39), propuseram uma classificação baseada em tipos histológicos, de acordo com a provável origem da neoplasia, dentro da unidade ductal prostática (zonas acinar, tubular e ductular), com as variedades: tubular de grandes e pequenas células, multiacinar (correspondente ao adenocarcinoma de pequenos ácinos ou ao aspecto cribriforme), sólida e epidermóide. Comparando cortes histológicos de tumores prostáticos de doentes que sobreviveram nos cinco anos subsequentes à cirurgia com cortes histológicos dos tumores daqueles doentes que morreram rapidamente, não se conseguiu demonstrar relação discernível e os autores concluíram que fatores outros, além do local de origem do tumor, estabelecidos por critérios morfológicos, deveriam determinar o crescimento do tumor e disseminação da doença. Também não demonstraram correlação entre resposta ao tratamento hormonal e graus histológicos.

POOL & THOMPSON (1956) (70), estudando 1560 doentes, demonstraram haver uma correlação entre o grau histológico e a sobrevida.

Na década de 60, renovou-se o interesse pelo assunto e, em 1963, WIEDERANDERS et alii (89), demonstram boa correlação entre a graduação histológica, metástase e sobrevida.

GLEASON, em 1966 (43), apresentou uma classificação do adenocarcinoma de próstata que era dividido em quatro padrões: Muito bem diferenciado, bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado. Posteriormente, um tipo distinto, menos comum, de células claras, foi observado e inserido numa categoria separada: padrão IV e os tumores que

estavam inseridos neste grau, passaram para um quinto padrão como neoplasias indiferenciadas.

Ao contrário dos outros métodos, que subdividiam os adenocarcinomas de próstata em três subgrupos, o autor desmembrou o espectro polar bem diferenciado porque observou que as maiores variações de tempo de sobrevida ocorriam no extremo do espectro e também porque havia considerável diferença de opinião no diagnóstico e tratamento apropriado destas lesões, usualmente pequenas.

Uma vez que a maioria dos espécimes mostrou mais de um caráter histológico, dois padrões foram identificados: o predominante (primário) e o secundário, geralmente, mas nem sempre, o mais maligno. Para fins estatísticos, quando havia apenas um padrão, ele era repetido no segundo dígito do protocolo.

Nesta publicação, o autor incluía os adenocarcinomas prostáticos constituídos por cordões de células, com poucos lúmens glandulares presentes no padrão três, e reservava o padrão quatro para o carcinoma de células claras. No padrão cinco, não mencionava o aspecto do comedocarcinoma.

Nos doentes com mais de uma biopsia, eram considerados prioritários os padrões determinados no material mais representativo: prostatectomia sobre RTU (ressecção trans-uretral) e esta sobre biopsia de agulha.

MOBLEY & FRANK (1968) (61), apresentaram um método baseado no padrão predominante:

Grau 1 - bem diferenciado: a neoplasia forma ácinos e a atipia nuclear é mínima. Os núcleos têm volume uniforme, geralmente com nucléolos visíveis.

Grau 2 - moderadamente diferenciado: a neoplasia está consti

tuída por ácinos, mas há perda de diferenciação nuclear.

Grau 3 - carcinoma anaplásico: perda de formação de glândulas com células indiferenciadas.

Em estudo baseado em 1500 doentes, os autores demonstraram haver boa correlação dos graus com o desenvolvimento de metástase e com a sobrevida.

DENIS, 1972 (31), baseando-se em método derivado do sistema de BRODERS, indicou uma definitiva influência da graduação na previsão do curso clínico do adenocarcinoma de próstata. Utilizou, como critérios, a variação no contorno celular, os núcleos e nucléolos e a disposição da cromatina e graduação sobre o padrão predominante ou, se equivalentes, o menos diferenciado.

MOSTOFI em 1975 (64), combinando a anaplasia nuclear e o padrão de formação glandular, sugeriu um método para investigação prognóstica (descrição à pag. 35).

GLEASON em 1977 (44), apresentou uma nova classificação, baseada na anterior, com algumas modificações e a sua experiência com a aplicação deste método num estudo com quase 3000 doentes. (vide descrição à pag. 40).

LEE et alii em 1979 (57), propuseram uma nova classificação histológica de acordo com o padrão histológico predominante. Num estudo do material proveniente de 125 doentes, foram identificados sete padrões histológicos: microglandular, de células claras, cribriforme, de células transicionais, anel de sinete, anaplásico e cirroso. O valor prognóstico foi testado em apenas 80 doentes, de forma que alguns padrões foram representados em poucos doentes, dificultando a correlação clínica. Os autores concluíram que o padrão microglandular, o mais comum, tem melhor prognóstico. O

seguimento foi feito num período de 8 a 10 anos e não há menção sobre uniformidade de conduta.

GAETA et alii, 1980 (41), apresentaram um sistema descrito como simples e objetivo, num estudo retrospectivo de 169 doentes, por 16 anos. Subdividiram os tumores em quatro graus de acordo com a arquitetura glandular e grau de diferenciação nuclear e demonstraram boa correlação com as taxas de mortalidade e o estágio clínico, no momento da cirurgia. Fazia-se uma análise isolada do arranjo arquitetural e dos caracteres nucleares e anotava-se o grau final de pior diferenciação (glandular ou nuclear).

#### Arquitetura glandular

Grau I: forte semelhança com as glândulas normais, mas muito agrupadas tendo, a lesão, margens bem demarcadas.

Grau II: glândulas menos uniformes, mais isoladas, com maior variação na morfologia nuclear.

Grau III: qualquer lesão cirrosa ou cribriforme ou tumores em que as células se agrupam.

Grau IV: perda de organização total ou quase total.

#### Grau de diferenciação nuclear

Grau I: os núcleos são indistinguíveis dos núcleos das células normais.

Grau II: núcleos mais claros e com volume e forma mais variados e com um pequeno nucléolo.

Grau III: núcleos grandes, uniformes, com um nucléolo.

Grau IV: forte anaplasia e/ou acima de três mitoses em cada campo de grande aumento.

O método GAETA exhibe alguma semelhança com o GLEASON, embora este não considere os graus nucleares. Dos sistemas que valorizam as atipias nucleares, aquele é o único que separa um grau para núcleos perfeitamente semelhantes aos núcleos das células normais.

DIAMOND et alii, 1982 (33), desenvolveram um método computadorizado para estimar a forma nuclear e calcular um fator de "redondeza" nuclear de tumores de 27 doentes, nos estádios B1 e B2. A aplicação deste método é limitada, pois para a análise de um tumor (3 cortes e 600 núcleos digitados), dispense-se entre três e quatro horas, o que dificulta o seu uso para grande número de tumores. Este tempo poderá, no futuro, ser reduzido, com o desenvolvimento de técnicas de automação. Os autores demonstraram uma boa correlação prognóstica, superior à do método de GLEASON, nestes 27 doentes. O artigo de DIAMOND não enfatiza o importante aspecto da heterogeneidade tumoral que se sabe existir na maior parte dos cânceres da próstata.

BRAWN et alii, 1982 (18), propuseram um método simples e rápido de graduação histológica (método MDAH - M.D. ANDERSON HOSPITAL). Os autores utilizaram, para este estudo cortes histológicos de tumores de 215 doentes.

Grau I: - 75 a 100% do tumor forma glândulas (exceto cribriforme).

Grau II: - 50 a 75% do tumor forma glândulas ou 50% ou mais cribriforme.

Grau III: - 25 a 50% do tumor forma glândulas.

Grau IV: - 0 a 25% do tumor forma glândulas.

Como os graus II e III eram semelhantes foram utilizados apenas três graus de malignidade. O estudo esta

tístico comparativo mostrou ser este método mais acurado em estimar o prognóstico de cada doente, individualmente, do que os métodos de GLEASON E MOSTOFI. Porém, este método foi baseado, unicamente, em doentes com adenocarcinoma de próstata estágio "C". Desconhece-se a validade nos demais.

BÖCKING et alii, 1982 (17), estudaram em 758 doentes, com seguimento de até oito anos, um método de gradação derivado do sistema MOSTOFI. No entanto, diferentemente deste, os autores analisaram, separadamente, o padrão de crescimento glandular do componente nuclear (descrição à pg. 43).

HELPAP, 1985 (32,49), utilizou uma modificação do método BÖCKING, cujos valores totais são sumariados como três graus de malignidade:

AP - Bem Diferenciado	0 0	Anaplasia Nuclear Leve
AP - Pouco Diferenciado	1 1	Anaplasia Moderada
AP - Cribriforme	2 2	Anaplasia Intensa
AP - Sólido	3	

<u>Soma</u>	<u>Grau final de malignidade</u>
0 - 1	I
2 - 3	II
4 - 5	III.

A partir de 1983, surgiram novas publicações de métodos de avaliação do prognóstico dos tumores em geral, que se apóiam em técnicas de morfometria, citofluorometria e hibridização e que esbarram na maior dificuldade encontrada na elaboração de um índice histoprognoístico do adenocarcinoma de próstata: seu grande polimorfismo. Ademais, são técnicas mais trabalhosas e que consomem mais tempo.

A morfometria se mostrou válida para gra

duar objetivamente uma neoplasia, exceto os tumores "in situ". Em bexiga, este modelo se mostrou altamente reprodutível (65b, 66). Baseia-se, exclusivamente, na análise do componente nuclear e se observa que, à medida que crescem os núcleos, mais invasivo é o tumor. No trabalho de DIAMOND et alii, o volume nuclear não se mostrou importante no tocante ao prognóstico do adenocarcinoma de próstata. Ademais, na bexiga, os núcleos dos tumores podem ser anaplásicos e volumosos, enquanto que na próstata, não. Em neoplasias de linfócitos T, na pele, o estudo morfométrico (índice de indentação nuclear) computadorizado se mostrou útil em distinguir infiltrados cutâneos incipientes de reações inflamatórias benignas (60). Trabalhos correlacionando morfometria com graduação histológica pelo método de GLEASON, mostraram que, pelo fato de a avaliação morfométrica depender do número de fragmentos positivos, ela não auxilia a melhorar a acurácia deste método, uma vez que sofreria variações com o tipo de cirurgia, quantidade de fragmentos retirados, número de fragmentos examinados, etc (87).

Analisando 85 espécimes de adenocarcinomas de próstata e 20 de hiperplasia nodular da próstata, sob fotometria por fluorescência de DNA, em células isoladas (73), observou-se acurácia para diagnóstico de malignidade em 85,1% (sendo 10,6% falsos negativos e 4,3 falsos positivos); no entanto, a acurácia para a graduação foi muito pequena, com apenas 39,5%.

Em 1985, FRANKFURT et alii, em estudos feitos com citometria de fluxo para analisar a ploidia do DNA, mostraram que a presença da linhagem aneuplóide está correlacionada à extensão extracapsular da neoplasia ou à metástase.

Os autores propuseram a associação deste

método ao de GLEASON, para melhorar a acurácia prognóstica (40).

BENSON & WALSH, em 1986 (9), confirmaram estes achados. Baseando-se na premissa de que as alterações biológicas resultantes de influências genéticas e epigenéticas levam à instabilidade tumoral e que esta se associa a uma índole mais agressiva, os autores graduaram esta heterogeneidade quantitativamente, de mínima a alta. Com este método, os autores pretenderam estimar a malignidade biológica do tumor para cada doente, em particular, mas não demonstraram isto de forma clara. Observaram que os graus altos apresentavam infiltração da vesícula seminal, os intermediários da cápsula, e os baixos, tumores confinados à próstata (9).

PONTES et alii, 1985, adicionando a citometria de fluxo ao método de GLEASON observaram melhora do valor preditivo de cada grau nos estádios mais altos (C e D). A ploidia isoladamente, se comportou como uma variável independente (69).

Em 1986, TANAKA, mostrou que a atividade proliferativa dos tumores incipientes do colo uterino podia ser estimada através do estudo da taxa de células em mitose e medida do DNA corado pelo método de FEULGEN. Observou a correlação com ambos os fatores, encontrando-se poucas células a neuplóides nos tumores menos infiltrativos (80).

MAC NEAL et alii, em 1986, propuseram uma modificação no método de GLEASON. Baseados na premissa de que o carcinoma cribriforme corresponde à extensão intraductal da neoplasia, assumindo o aspecto de massa cribriforme ramificante, que é característico do padrão quatro de GLEASON e que este padrão está associado a um pior prognóstico, os autores

propuseram que os graus de GLEASON sejam assim definidos: 1, 2, 3 não cribriforme, 4 e 5.

TOMASINO et alii, em 1987 (84), propuseram um novo método de graduação histológica associando o sistema GLEASON com:

- grau de anaplasia nuclear (segundo MOSTOFI)
- extensão da neoplasia no material de RTU
- invasão vascular linfo-hematogênica
- fosfatase ácida sérica
- estágio clínico (TNM), sendo o sistema condensado em cinco classes.

Para os autores, o critério grau de anaplasia nuclear segundo MOSTOFI, indubitavelmente confere melhor precisão e caracteriza melhor a fisionomia biológica do tumor.

O índice de extensão tumoral, embora não tenha mostrado significância ótima, quando correlacionado à sobrevida, preencheu bem o objetivo proposto, além de satisfazer a exigência de objetividade. Em particular, o parâmetro invasão vascular, posto em correlação com os graus de GLEASON e com a sobrevida, mostrou significância de boa a ótima. Interessante este fato, dado que a literatura não lhe dá muita importância, como em outros órgãos.

A infiltração vascular pode ser melhor analisada com métodos imunohistoquímicos para fator VIII ou com coloração para fibras elásticas. Ao contrário de outros órgãos em que o diagnóstico depende de invasão vascular como por exemplo no carcinoma folicular da tireóide, na próstata, ela não tem valor diagnóstico, mas, preditivo. O grau combinado proposto obedece à expressão:  $= \frac{1}{2} \frac{(A+B+C)}{3} + D$ , onde

- A - Graus de GLEASON (1 a 5)  
 B - Extensão tumoral (segundo FAN e PENG) (36)  
 C - Grau de anaplasia (MOSTOFI) (64)  
 D - Invasão vascular (não=1; sim=5)

Grau 1 -  $x < 1,5$

Grau 2 -  $1,5 < x < 2,5$

Grau 3 -  $2,5 < x < 3,5$

Grau 4 -  $3,5 < x < 4,5$

Grau 5 -  $4,5 < x$

O autor não apresenta trabalhos sobre a reprodutibilidade do método.

Mesmo em material obtido por aspiração com agulha fina (86), foi desenvolvido um sistema de graduação em 23 tumores, que foram posteriormente graduados no tecido disponível à biopsia com "punch". Os autores observaram que o método é factível, com as vantagens de ser simples, rápido e seguro. A classificação citológica se baseia na coesão celular, pleomorfismo nuclear e tamanho do nucléolo (86).

#### Problemática da graduação histológica

Todos estes trabalhos testemunham o esforço em se buscar um marcador prognóstico ideal e as dificuldades para atingir este objetivo. As barreiras que se apresentam a cada nova tentativa exortam a que se pesquise um sistema de graduação sempre mais analítico, cujos graus forneçam critérios prognósticos e melhor precisão. Da série de sistemas propostos, baseados em parâmetros morfológicos e biológicos, poucos preenchem os critérios satisfatórios para a classificação como bons métodos de graduação.

Embora seja divulgada a importância da

gradação histológica como método preditivo de prognóstico, é perturbador observar-se não ser ela, ainda, largamente empregada. Para ensaiar o emprego do método GLEASON, sete patologistas canadenses da região de Alberta do Norte, foram especialmente treinados por fotomicrografia e descrição dos critérios, mostrando que não estavam familiarizados com o sistema. Nos serviços onde há bom entrosamento entre urologistas e patologistas, há uma tendência de, pelo menos, separar os tumores pequenos e bem diferenciados dos demais, com o que encaminhando-se estes doentes respectivamente para pouco ou nenhum tratamento, ou para prostatectomia radical.

Alguns autores não puderam determinar uma classificação histológica útil para o adenocarcinoma de próstata, mas isto apenas demonstrou que a gradação histológica é, necessariamente, um procedimento subjetivo (44).

BELT e SCHROEDER, por exemplo, observaram evolução para metástase e óbito em numerosos doentes portadores de adenocarcinoma de próstata grau I (não citam os métodos empregados) (8). Embora muitos patologistas se recusem a graduar o adenocarcinoma de próstata (48) em outras doenças malignas a classificação histológica é aplicada amplamente, com sucesso, como nos linfomas, neoplasias mais raras e complexas que o adenocarcinoma de próstata (44). Este apresenta muitos padrões histológicos, tornando-se difícil, ou até impossível delimitá-los em classes (44,61,64).

Por que é tão difícil graduar o Adenocarcinoma de Próstata?

#### 10) Todo método é arbitrário e subjetivo

Os métodos histológicos descritos são pouco quantitativos e pouco reprodutíveis para serem preditivos

para um doente em particular. Sistemas que se valem de metodologia mais sofisticada não são factíveis de serem aplicados na clínica.

Em outros órgãos, a graduação histológica dos carcinomas também apresenta dificuldades, por seu caráter subjetivo. Na graduação histológica de 158 carcinomas de mama, pelo método da Organização Mundial de Saúde (OMS), houve concordância em apenas 14,5% dos casos, quando examinados por seis patologistas (30). Esta alta inconsistência, levou os autores a propor que a avaliação da diferenciação deveria se restringir a dois grupos extremos, sem que se precisasse adotar qualquer sistema em particular, uma vez que os dois grupos são facilmente estabelecidos pela opinião subjetiva de qualquer observador. OOMS et alii (65a), graduando carcinoma de bexiga pelo método da OMS, consideraram satisfatória a consistência inter-observador de apenas 50%.

Para um observador ser o mais objetivo possível é necessário: a) conhecer os critérios; b) saber aplicá-los.

Para alguns autores é importante a experiência que o patologista têm em utilizar determinado método (31,43), pois a classificação é, muitas vezes, intuitiva, baseada na experiência pessoal em carcinoma da próstata, carcinoma de outros órgãos e conhecimento geral do comportamento dos tumores malignos. Entretanto, outros autores não verificaram relação entre a experiência do patologista e a reprodutibilidade na graduação (3,17).

A consistência da mente humana sofre influência de fatores externos como o cansaço, disposição, número de fragmentos observados em seqüência, etc. OOMS et alii,

1983 (65a), não observaram qualquer influência da fadiga na consistência intraindividual, como, tampouco, no fato de os patologistas se consultarem antes de optar pelo grau definitivo.

29) Quase todos o adenocarcinomas de próstata, apresentam am pla faixa de padrões citológicos e histológicos

Analisando as instruções de um método não familiar, sente-se que as descrições e fotomicrografias são muitas vezes ambíguas e, ademais, muitos tumores exibem um descomunal espectro de aspectos histológicos intermediários entre tumores bem diferenciados ou com glândulas anormais a té neoplasias indiferenciadas, anaplásicas (61).

39) Os critérios de diferenciação e anaplasia ainda não estão claros (64)

Há três componentes no tecido prostático maduro do adulto: glândulas, células epiteliais e estroma. Nos estádios embrionários, formam-se brotos de células tran sicionais que, quando a maturidade sexual surge, desenvolvem -se em estruturas glandular e ductal. Assim, na próstata nor mal, a diferenciação consiste na formação de glândulas e duc tos. Portanto, tumores que formam glândulas podem, justifica damente, ser considerados neoplasias diferenciadas e, aque les que não formam, tumores indiferenciados.

Um outro aspecto que merece investigação é a relação entre os elementos epiteliais e o estroma. A quan tidade de estroma pode ser normal, diminuída, ausente ou au mentada.

Há, ainda, muitos outros aspectos que de vem ser no futuro, estudados e correlacionados com o prognós

tico, para melhor avaliação do comportamento do tumor: produção de mucina, volume celular, mitoses, reação estromal (hialina e granulomatosa), necrose, infiltrado inflamatório e lesões associadas (atrofia, hiperplasia e infarto).

A análise de diferentes aspectos do adenocarcinoma de próstata, na tentativa de correlacioná-los com o prognóstico, estabeleceram elementos importantes que devem ser mencionados nos laudos de exames anátomo-patológicos e incluídos nos trabalhos de pesquisa e outros menos importantes, que por se mostrarem definitivamente não correlacionados, devem ser eliminados. A saber, o padrão cribriforme, quando presente num adenocarcinoma com diferenciação glandular, é preditivo de pior prognóstico, representando um padrão intermediário entre bem diferenciado e indiferenciado (18,59). Foi observada, ainda, boa correspondência entre grau de diferenciação glandular e nuclear e nenhuma correspondência entre grau de diferenciação glandular e caráter focal ou entre grau de diferenciação nuclear e caráter focal (83). Não foi observada correlação prognóstica com resposta linfóide. Também se mostraram associadas ao prognóstico, a infiltração vascular e a extensão extracapsular da neoplasia. Recentes descobertas sugerem que fatores do hospedeiro, particularmente aqueles de natureza imunológica, também são importantes (24). Não foi observada relação entre: grau histológico, idade e taxa de fosfatase alcalina no sangue (61); área nuclear e potencial metastático (33); invasão perineural e taxa de mortalidade (5); volume da neoplasia e potencial metastático; presença do adenocarcinoma de próstata e fatores como atrofia, hiperplasia nodular, inflamação e cálculos da próstata; presença da neoplasia e número de células de Leydig no testículo

(53); detecção de fosfatase ácida da próstata, positividade para antígeno específico da próstata e probabilidade de me tástase (36); volume de cada foco do carcinoma incidental e prognóstico (54).

#### 4º) A qualidade do material examinado é importante

Os artefatos técnicos podem falsear a graduação histológica. Por exemplo, nas margens de uma biópsia de agulha, um adenocarcinoma de próstata que forme glân-  
dulas irregulares pode parecer sólido (89).

Em resumo, as condições básicas para um sistema de graduação ser referendado como padrão são:

A) Cada critério diagnóstico aplicado de-  
ve se correlacionar com a malignidade tumoral e o prognósti-  
co. O significado prognóstico de um sistema deve ser aceito  
apenas se puder ser demonstrada boa correlação entre os gra-  
us tumorais e as probabilidades de sobrevida dos diferentes  
grupos de doentes. Portanto, a relevância clínica de um mé-  
todo é estabelecida ao se correlacionar graus individuais  
tumorais com o curso clínico da doença, e não conter um nú-  
mero de graus maior do que o correspondente às diferentes  
probabilidades de sobrevida.

B) O método deve ser reprodutível, com o menor nível possível de subjetividade, fidedigno e facil-  
mente aplicável (6,17).

C) O grau registrado em uma a-  
mostra aleatória da neoplasia (biópsia de agulha ou "punch")  
deve ser representativo do tumor como um todo (espécime ci-  
rúrgico). THOMAS et alii (81), analisando cem biópsias de  
carcinoma retal observaram que a concordância dos graus his

tológicos atribuídos neste material, comparativamente àqueles atribuídos nos espécimes cirúrgicos não diferia significativamente do acaso, mesmo quando se utilizava o procedimento de muitas biópsias, concluindo que a graduação na biopsia não é útil pelas discrepâncias que poderia gerar na conduta baseada neste material.

#### Justificativa do trabalho

Graduar um tumor é uma tentativa do patologista de oferecer ao clínico uma estimativa do crescimento potencial maligno do tumor.

Para ser útil, de forma geral, um sistema de graduação deve ser reprodutível em muitas mãos, idealmente onde quer que seja, no mundo, que o adenocarcinoma de próstata seja diagnosticado e tratado. Assim, é fundamental que ele deva ser simples, facilmente compreensível e memorizável, e prontamente aplicável, dispensando técnicas além daquelas utilizadas para o diagnóstico de rotina. Deve ser compreendido por auto-didatas, e com uso de um manual de instruções breve e simples (6).

Dada a subjetividade envolvida na avaliação de biópsias de doentes com adenocarcinoma de próstata, a reprodutibilidade de um sistema de graduação torna-se de valor tão importante quanto o do prognóstico. A inconsistência na leitura histológica pode invalidar o uso da graduação na decisão clínica. Na prática, isto significa que um patologista iria recomendar um tratamento conservador, enquanto que outro, tratamento agressivo. MOSTOFI observou que durante meio século, muitos investigadores idealizaram sistemas de graduação para adenocarcinoma de próstata que não eram reprodutíveis.

veis em outras mãos (64).

Se os requisitos mínimos não puderem ser alcançados, então os tumores não devem ser graduados.

Precisamos buscar um sistema de graduação que, de um lado, se correlacione bem com a biologia do tumor e, de outro, preencha os requisitos de objetividade e reprodutibilidade. No momento, os sistemas de graduação histológica do adenocarcinoma de próstata, mais utilizados são os propostos por GLEASON (44) e por MOSTOFI (64). O sistema de GLEASON obteve grande aceitação por sua simplicidade e valor prognóstico demonstrados em numerosas publicações (6,22,55,72,90). O sistema MOSTOFI, foi adotado pela Organização Mundial de Saúde e pela União Internacional Contra o Câncer (48), porém faltam trabalhos que estabeleçam o seu significado prognóstico. No sistema proposto por BÖCKING et alii (17), que é uma variação do sistema MOSTOFI, os autores demonstraram boa correlação prognóstica. A análise dos trabalhos que utilizaram os métodos de GLEASON e BÖCKING não permitiu definir qual é o melhor como indicador prognóstico. A importante pergunta que permanece é: dentro de cada sistema de graduação qual o mais reprodutível?

Antes da graduação histológica ser introduzida na rotina diagnóstica seria desejável encontrar-se o método mais fidedigno, para o seu emprego. Os testes escolhidos têm sido as variações intra-observador e inter-observador dos sistemas propostos.

Objetivos

O objetivo deste trabalho é o estudo comparativo, em material de biopsias e peças cirúrgicas, dos seguintes tópicos:

1º) A reprodutibilidade intra-observador dos graus atribuídos em duas leituras consecutivas, ao adenocarcinoma de próstata, segundo os métodos de MOSTOFI, BÖCKING e GLEASON.

2º) A influência do tamanho da amostra representando a neoplasia, na reprodutibilidade intra-observador, para cada um dos métodos.

3º) A influência do tipo de procedimento cirúrgico adotado na ressecção da neoplasia (RTU ou prostatectomia aberta), na reprodutibilidade intra-observador, para cada um dos métodos.

4º) A variação individual dos graus atribuídos a cada neoplasia, para o método GLEASON, nas duas leituras consecutivas.

5º) O risco de mudança de conduta terapêutica, orientada pelo parâmetro "gradação histológica", para o método GLEASON, segundo o nível de inconsistência intra-observador.

6º) A variação dos graus atribuídos a cada neoplasia, para o método MOSTOFI, nas duas leituras consecutivas e sua influência na orientação terapêutica.

7º) A variação individual dos graus atribuídos a cada neopla

sia, para o método BÖCKING, nas duas leituras consecutivas e sua influência na orientação terapêutica.

8º) A reprodutibilidade intra-observador nos graus nucleares nos métodos MOSTOFI e BÖCKING.

9º) A influência do grau nuclear na reprodutibilidade do grau combinado de BÖCKING.

10º) O valor preditivo da graduação histológica para estadiamento clínico, segundo cada um dos métodos.

11º) A associação entre graduação histológica e estadiamento clínico, para cada um dos métodos.

Material e Métodos

Foram selecionados todos os blocos de tecido incluído em parafina, de 164 doentes consecutivos, com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, obtidos por ressecção trans-uretral (RTU) ou por prostatectomia aberta, no período compreendido entre 1966 e 1983, do arquivo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Os espécimes histopatológicos foram cortados e corados em hematoxilina - eosina e examinados preliminarmente para se analisar a qualidade do espécime e confrontar com o diagnóstico auferido na ocasião da sua retirada. Vinte e cinco tumores foram excluídos do estudo por não oferecerem condições técnicas de colheita e preparo adequados ou porque, quando examinados em conjunto com outro observador (Dr. ATHANASE BILLIS) não houve concordância com o diagnóstico de malignidade.

De acordo com o número de fragmentos positivos e tipo de cirurgia, os tumores foram divididos em dois grupos:

<u>RTU</u>	Grupo A	com	1 a 8	fragmentos positivos
	Grupo B	com	9 a 53	fragmentos positivos

Prostatectomia

	Grupo A	com	1 a 2	fragmentos positivos
	Grupo B	com	3 a 10	fragmentos positivos

Das observações clínicas de cada doente foram extraídos os dados abaixo:

nome, registro hospitalar, idade à ocasião da admissão para cirurgia e estágio clínico.

Para o estadiamento do tumor havia os se

guintes procedimentos: toque retal , fosfatases séricas, radiografia e cintilografia ósseas. Os rótulos das lâminas foram vedados e substituídos por outros com números novos, escolhidos aleatoriamente segundo o método do sorteio. A troca de rótulos foi feita por uma pessoa estranha ao trabalho. Na leitura dos preparados foram anotados, para cada doente, o número total de fragmentos, número de fragmentos positivos, número total de lâminas, frequência de fragmentos positivos e a presença ou ausência de hiperplasia nodular associada. Os preparados foram classificados utilizando-se os sistemas de graduação de diferenciação tumoral descritos por MOSTOFI et alii, GLEASON e BÖCKING et alii, por um único observador em duas leituras subsequentes. Os espécimes foram graduados segundo cada um dos métodos isoladamente, em dias separados e os graus obtidos em ambas as leituras foram tabulados e confrontados para análise estatística. Assim, cada preparado foi examinado seis vezes. Os cortes foram examinados sob baixa magnificação (32 a 100 vezes) para o método GLEASON, e sob até 400 vezes para os dois demais.

#### Descrição do método MOSTOFI (64)

Este método combina de forma fixa a diferenciação da neoplasia com o grau de anaplasia. Esta é definida como variação no volume, forma, afinidade tintorial e distribuição cromatínica dos núcleos, em comparação à estrutura histológica normal que é vista nas fotos 1, 2 e 3 (pág. 37).

Grau I: glândulas bem diferenciadas que têm núcleos levemente anaplásicos (Fig. 4, pág. 38).

Grau II: a neoplasia se diferencia em glândulas, mas há moderada anaplasia nuclear (Fig. 5, pág. 38).

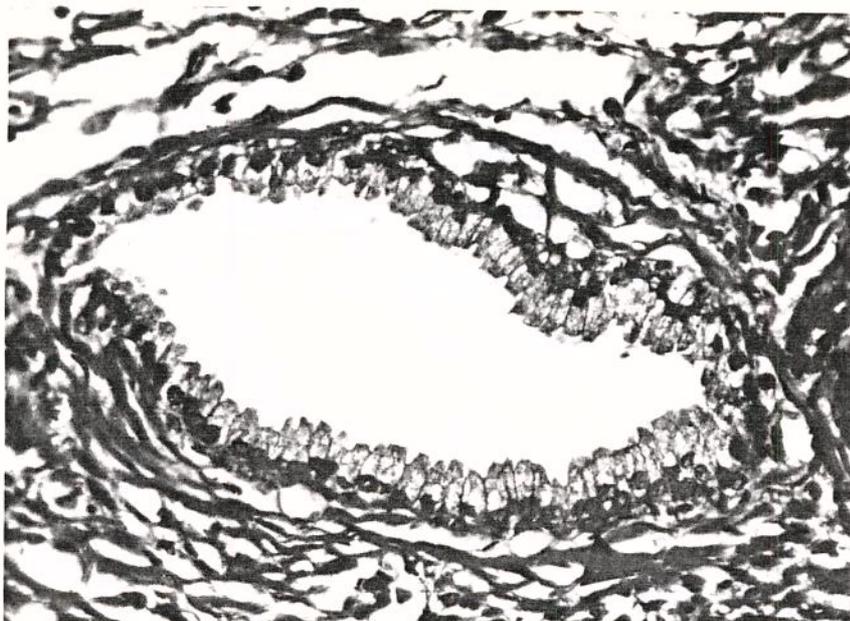
Grau III: a neoplasia se diferencia em glândulas com marcada anaplasia nuclear ou a neoplasia não forma glândulas (indiferenciada) - ( Fig. 6,7,8, págs. 38 e 39).

Quando houver mais de um grau num mesmo tumor considera-se o grau predominante.

Fig. 1. - Glândula prostática normal: epitélio colunar alto, núcleos escuros e dupla população celular (seta) - (HE, x 330).

Fig. 2. - Glândulas prostáticas em hiperplasia nodular. Epitélio colunar um pouco mais baixo do que aquele mostrado na Fig. 1, com núcleos vesiculosos. Dupla população celular presente (seta). (HE, x 330).

Fig. 3. - Glândulas prostáticas normais: epitélio cúbico baixo, núcleos escuros e dupla população celular. (seta) - (HE, x 330).



f

Fig. 1



Fig. 2

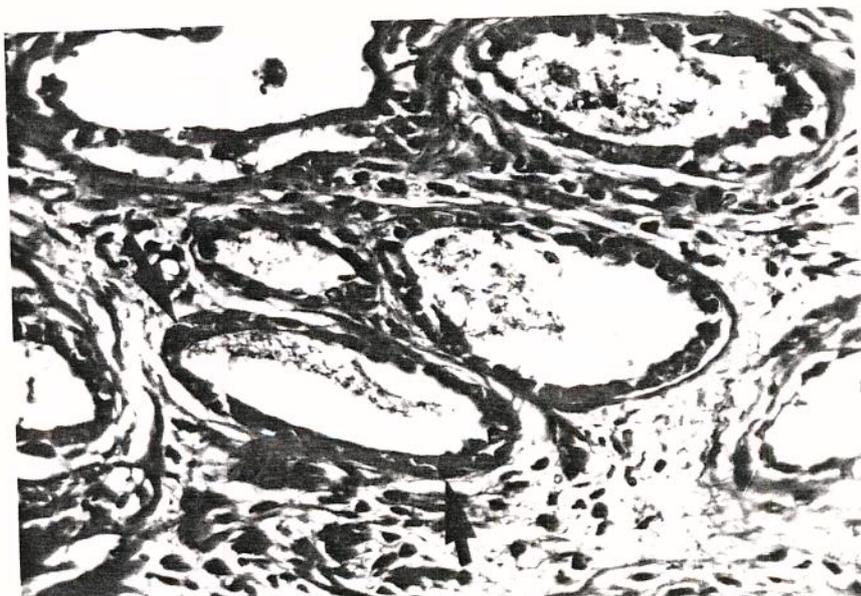


Fig. 3

Fig. 4. - Adenocarcinoma Grau I de MOSTOFI.

Glândulas bem diferenciadas com núcleos levemente anaplásicos.

(HE, x 528).

Fig. 5. - Adenocarcinoma Grau II de MOSTOFI.

Há diferenciação glandular, porém os núcleos mostram moderada anaplasia nuclear.

(HE, x 845).

Fig. 6. - Adenocarcinoma Grau III de MOSTOFI.

Anaplasia nuclear intensa (Grau 3 de BÖCKING).

Há acentuada variação no volume de núcleos e nucléolos. À direita glândula prostática normal.

(HE, x 528).



Fig. 4

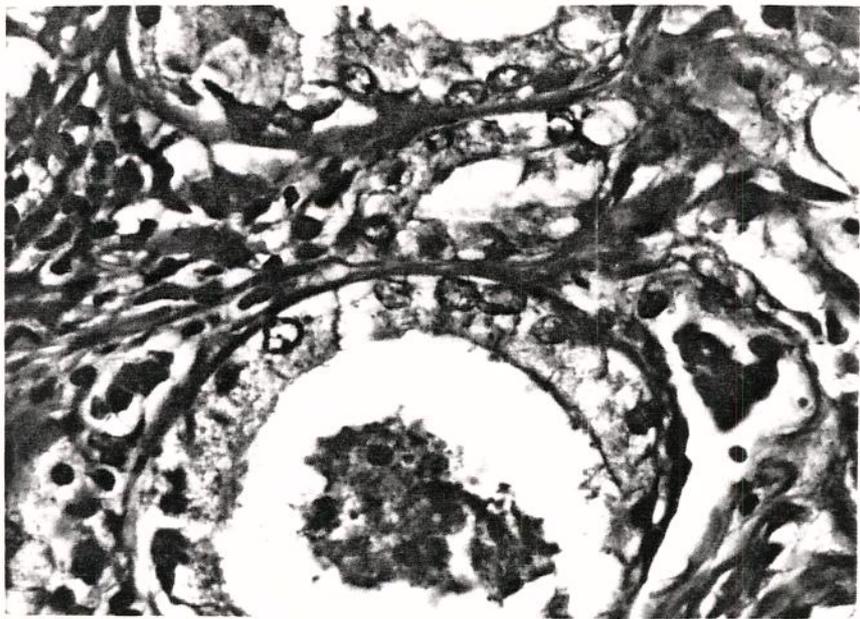


Fig. 5

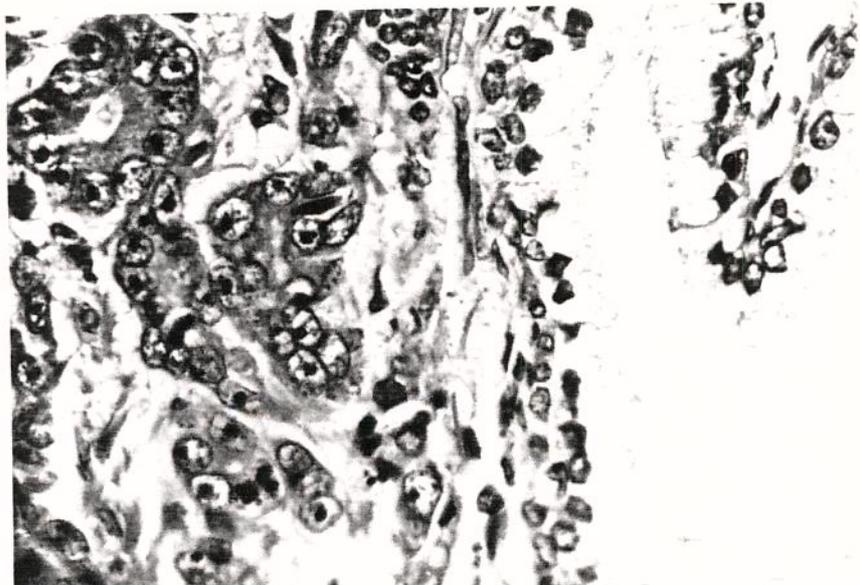


Fig. 6



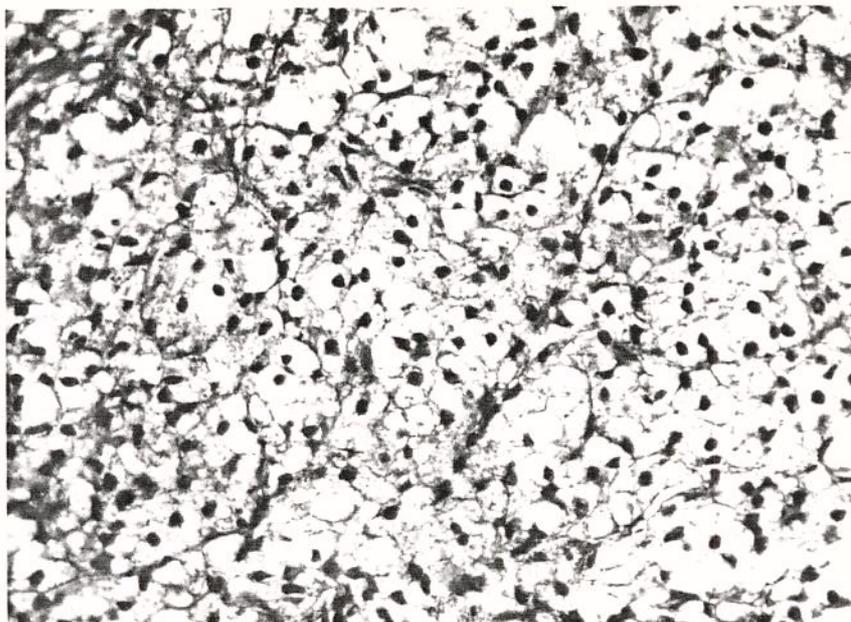


Fig. 7. - Adenocarcinoma Grau III de MOSTOFI  
Tecido neoplásico em arranjo sólido, com anaplasia  
nuclear leve.  
(HE, x 330).

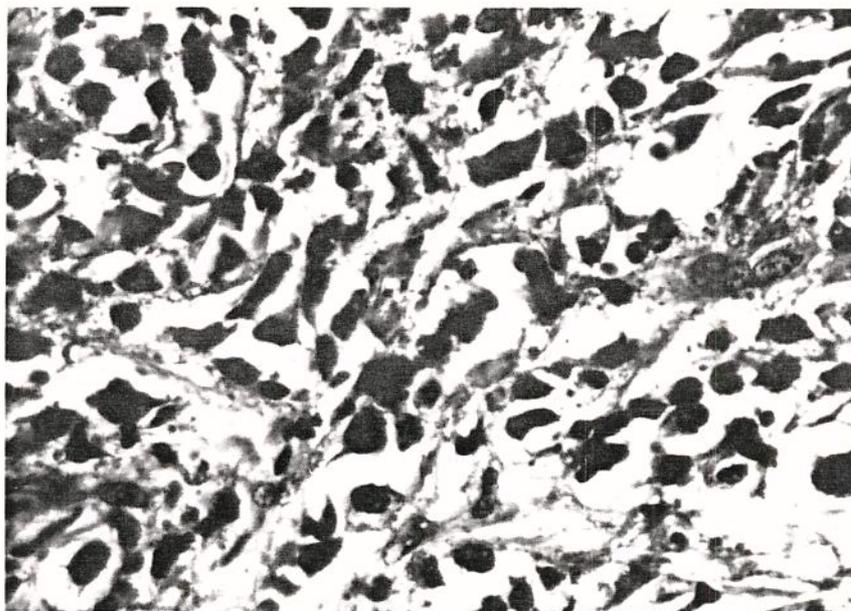


Fig. 8. - Adenocarcinoma Grau III de MOSTOFI  
Tecido neoplásico em arranjo sólido, com anaplasia  
nuclear intensa.  
(HE, x 528).



### Descrição do método GLEASON (44)

O sistema de graduação histológica proposto por GLEASON, considera apenas o grau de diferenciação glandular e o padrão de crescimento do tumor em relação ao estroma prostático.

A neoplasia é graduada utilizando-se lentes objetivas de aumento fraco (4 a 10 vezes), à medida que se examina todo o tecido disponível.

Pode-se efetuar a graduação com base no material obtido por biopsia de agulha, por ressecção transuretral ou prostatectomia. São descritos cinco padrões de malignidade histológica:

Padrão I - Muito bem diferenciado (fig. 9 pág. 47). O tumor consiste de glândulas isoladas, únicas, redondas ou ovais, muito uniformes no volume, crescendo em arranjo compacto anômalo, formando massas grosseiramente redondas com limites externos nítidos com o estroma circunjacente.

Padrão II - Bem diferenciado (Fig.10, pág. 47). O tumor é formado por glândulas únicas, redondas ou ovais; são uniformes na forma e volume, mas um pouco menos do que no Padrão I. Apresentam-se separadas por estroma não envolvido, guardando entre si o espaço correspondente ao diâmetro de uma glândula. As massas tumorais são menos circunscritas e não tão arredondadas como no Padrão I.

Padrão III - Moderadamente diferenciado (Figs. 11 a 16; págs. 47 a 49). Pode apresentar dois aspectos morfológicos: O primeiro é uma extensão dos Padrões I e II: glândulas únicas, isoladas, muito menores, muito maiores ou de mesmo tamanho em relação aos padrões anteriores. São mais

irregulares na forma e volume, algumas alongadas ou anguladas. Podem apresentar-se compactamente agrupadas ou separadas por estroma não comprometido, guardando entre si o espaço de uma ou mais glândulas. O contorno das massas tumorais é bastante irregular. Grandes glândulas podem mostrar algumas projeções papilíferas para o lúmen. O segundo aspecto morfológico, denominado cribriforme, é uma acentuação do papilífero acima descrito, onde as projeções sofrem fusão no lúmen das glândulas, formando epitélio espesso com novos lúmens adicionais. Todos estes diferentes aspectos podem ser observados num único tumor.

Padrão IV - Pouco diferenciado (Figs.17 a 19, págs. 49 e 50). Notam-se massas irregulares de glândulas fusionadas, ou seja, as glândulas não são únicas e separadas, mas coalescentes e ramificadas. A fusão pode ser tão intensa que o aspecto é de massas sólidas de epitélio contendo múltiplos lúmens glandulares revestidos por camadas pouco orientadas de células poligonais. Algumas células podem ter suas superfícies voltadas para dois espaços redondos isolados. O lúmen destas glândulas é usualmente de volume pequeno ou médio. Ao contrário do Padrão III, cribriforme, onde as massas glandulares têm limites arredondados, no Padrão IV, o tumor cresce sob a forma de massas de contornos muito irregulares que infiltram o estroma de forma agressiva. Também incluídos no Padrão IV estão tumores similares, porém com células de citoplasma claro e volumoso, lembrando o hipernefoma.

Padrão V - Muito pouco diferenciado (Figs 20 a 23, págs. 50 e 51). O tumor mostra mínima diferenciação e consiste de massas grosseiras de células epiteliais com apenas poucas luzes glandulares ou, aspecto em "anel de sine

te", revelando tratar-se de um adenocarcinoma. Um segundo padrão raro, também aqui incluído, consiste de volumosos cordões bem circunscritos ou massas de células epiteliais compactamente arranjadas com apenas ocasionais lúmens glandulares pequenos, por vezes com necrose central, assemelhando-se ao comedocarcinoma da mama. Estes padrões podem ser representados esquematicamente num diagrama simplificado, baseado na silhueta microscópica do tecido tumoral e sua relação com a próstata não envolvida. Tudo o que se tingem em negro refere-se às glândulas tumorais e a tecido tumoral com todo pormenor citológico obscurecido exceto à direita do Padrão IV, onde as pequenas estruturas abertas relacionam-se às grandes células do carcinoma de células claras (Fig. 24, pág 52).

Deve-se fazer o máximo esforço para limitar o grau histológico a um único padrão em cada tumor. Desta forma, não se devem considerar pequenas extensões de neoplasia que se desviem um pouco do padrão primário. Entretanto, muitas neoplasias claramente mostram mais do que um padrão de crescimento. Dois padrões são assinalados, quando definitivamente presentes e, para isso, utilizam-se dois dígitos: o primeiro para o padrão que predomina, em extensão (chamado padrão primário) e o segundo dígito para o padrão presente em área menor (padrão secundário). Para uniformidade de tratamento estatístico dois dígitos são assinalados para tumores com um único padrão histológico. Por exemplo, 2.3 indica um tumor com mais de 50% de tumor Padrão II e menos do que 50% de Padrão III e 3.3 indica um tumor com apenas o Padrão III presente.

À página 42a os padrões histológicos do adenocarcinoma da próstata, segundo este sistema, são sintetizados quanto às margens das áreas tumorais, padrão das glândulas, volume glandular e invasão do estroma.

Padrões Histológicos do Adenocarcinoma da Próstata - Sistema Gleason					
Padrões	Margens das Áreas Tumorais	Padrão das Glândulas	Volume Glandular	Distribuição Glandular	Invasão Estroma
1	Bem definidas	Únicas, separadas, redondas	Médio	Justapostas	Mínima, expansiva
2	Menos definidas	Únicas, separadas, redondas; mas mais variáveis	Médio	Distantes o espaço de uma glândula	Leve
3	Pouco definidas	Únicas, separadas, mais irregulares Massas redondas de epitélio papilar e cribriforme	Pequeno Médio Grande Médio Grande	Distantes o espaço de mais de uma glândula, raramente justapostas Massas redondas com bordas lisas e bem definidas	Moderada em planos estromais maiores ou menores Massas expansivas
4	Grosseiramente infiltrativas	Massas de glândulas fusiformes, onadas, hipernefróide	Pequeno	Fusionadas em massas grosseiras	Marcada, através de pequenos planos
5	Pouco definidas	Poucos lúmens glandulares em massas redondas de epitélio sólido, por vezes com necrose central	Pequeno	Massas grosseiras de epitélio anaplásico	Intensa, entre fibras estromais ou destrutiva Massas expansivas

Na casuística do autor foram observadas ocasionais pequenas áreas de um terceiro padrão que foram as sinaladas mas não consideradas neste trabalho. O método GLEASON não pormenoriza a classificação histológica do adenocarcinoma de próstata em tubular, ductal e acinar (39). O carcinoma micropapilar ou endometrial (2) é referendado no Padrão III e o carcinoma de células transicionais no Padrão V (Fig. 21, pág. 51).

#### Descrição do método BÖCKING (17)

Os tumores são classificados de acordo com quatro graus histológicos segundo o seu padrão de crescimento.

1) Adenocarcinoma muito bem diferenciado (Fig. 25, pág. 52) glândulas grandes, bem formadas, uniformemente redondas ou ovais, revestidas por epitélio cilíndrico simples. As células epiteliais têm polaridade mantida.

2) Adenocarcinoma bem diferenciado (Fig. 26 e 27, págs. 52 e 53) glândulas menores, diferindo no tamanho e, às vezes, sem lúmen discernível. Às vezes, o epitélio é estratificado. As células epiteliais são cuboidais, sem polaridade.

3) Adenocarcinoma cribriforme (Fig. 15, pág. 49), formações epiteliais em forma de crivo com múltiplos lúmens glandulares desprovidos de tecido conjuntivo intersticial ( glândulas na glândula) e completamente envoltas por estroma.

4) Adenocarcinoma sólido indiferenciado. Formações glandulares não são demonstradas; crescimento em padrão sólido ou de células isoladas.

Estes padrões são numerados de um a quatro na ordem acima descrita. Os graus de anaplasia nuclear são três.

1) Anaplasia nuclear leve (Fig. 29, pág. 53), núcleos peque

nos, de volume uniforme sem nucléolos ou com pequenos nucléolos.

2) Anaplasia nuclear moderada (Fig. 30, pág. 54 ), núcleos e nucléolos de médio volume; moderada variação de volume nuclear e nucleolar.

3) Anaplasia nuclear marcada (Fig. 6, pág. 38 ), grandes núcleos, com marcada variação de volume nuclear e nucleolar. São assinalados números de um a três para estes graus de anaplasia nuclear, na ordem citada. O grau combinado do carcinoma prostatico resulta da soma entre o número atribuído ao padrão histológico de crescimento e ao grau de anaplasia nuclear.

Graus combinados:

- I - corresponde às somas 2 e 3
- II - corresponde às somas 4 e 5
- III - corresponde às somas 6 e 7.

De acordo com BÜCKING, os tumores, na sua maior parte crescendo simultaneamente numa pluralidade de formas, são designados de acordo com o padrão de crescimento revelando o mais alto grau de malignidade, ou seja, qualitativamente, a área de menor diferenciação.

Este sistema, como o de MOSTOFI, diferencia três graus de malignidade e utiliza os mesmos critérios histológicos e citológicos, com a diferença de que assinala a área qualitativamente mais maligna, encontrada no tumor como um todo e não a área predominante, como o de MOSTOFI. Não são considerados importantes alguns critérios como hiper Cromasia e anisocromasia para significado prognóstico, ao contrário do método MOSTOFI.

À página 46 comparam-se, resumidamente, os métodos de GLEASON, BÜCKING e MOSTOFI, segundo o número de

padrões de crescimento histológico, a anaplasia nuclear, os graus final ou combinado e a combinação da graduação com o estágio.

Sistemas de graduação propostos por GLEASON et alii, BÖCKING et alii e MOSTOFI et alii, para o Adenocarcinoma da Próstata.

Análise Comparativa	GLEASON	BÖCKING	MOSTOFI
Número de padrões de crescimento histológico	1 a 5	1 a 4	2 (forma ou não glândulas)
Anaplasia nuclear	-	1 a 3	1 a 3
Padrão final	Soma de dois padrões quantitativamente pre dominante (2 a 10)	Soma do padrão de crescimento e anaplasia nuclear, do grau de diferenciação qualitativa mais maligno	Categorias únicas 1 a 3, considerando o padrão predominante quantitativamente
Grau combinado	-	I - soma 2 - 3 II - soma 4 - 5 III - soma 6 - 7	-
Combinação de graduação-estádio.	3 a 15	-	-

Fig. 9. - Grau 1 de GLEASON. Muito bem diferenciado. Glândulas isoladas, únicas, uniformes, compactamente aranjadas em massas de limites externos bastante nítidos. O diagnóstico é feito pelo desarranjo arquitetural, não havendo caráter infiltrativo. (HE, x 133).

Fig. 10.- Grau 2 de GLEASON. Bem diferenciado. O diagnóstico ainda é feito pelo desarranjo arquitetural, não havendo caráter infiltrativo. Os limites do tumor são menos definidos que no Grau 1. (HE, x 169).

Fig. 11.- Grau 3 de GLEASON. Moderadamente diferenciado. Glândulas pequenas, isoladas, com moderada a intensa variação no volume e na forma, separadas umas das outras pelo espaço de uma ou mais glândulas. Há nítido caráter infiltrativo no estroma. (HE, x 211).

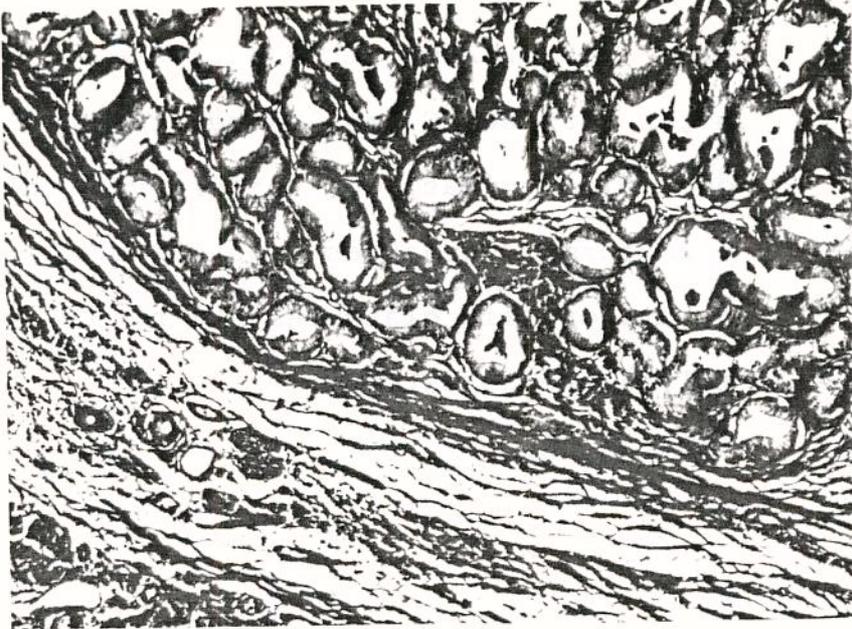


Fig. 9

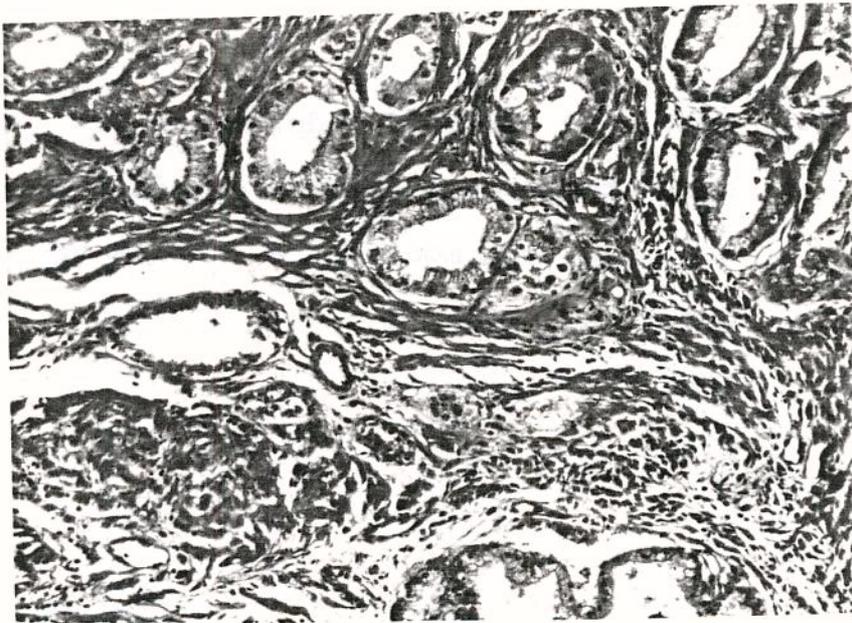


Fig. 10

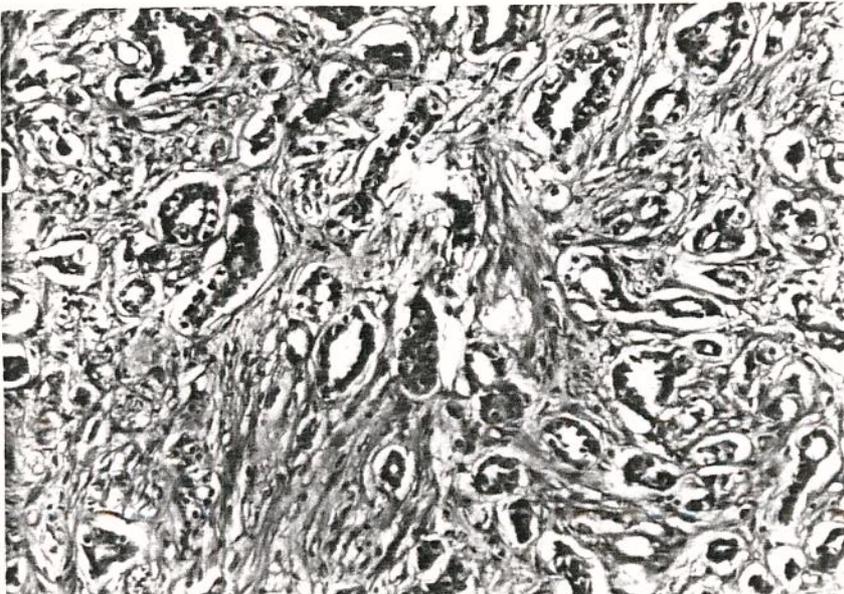


Fig. 11

Fig. 12. - Grau 3 de GLEASON. Moderadamente diferenciado: aspecto cirroso. Glândulas de tamanho médio, isoladas, distorcidas, com intensa variação no volume e na forma, separadas umas das outras pelo espaço de uma ou mais glândulas. Há nítido caráter infiltrativo no estroma.  
(HE, x 169).

Fig. 13. - Grau 3 de GLEASON. Moderadamente diferenciado, constituído de glândulas de médio volume, únicas, isoladas, com moderada a intensa variação no tamanho e na forma.  
(HE, x 169).

Fig. 14. - Grau 3 de GLEASON. Moderadamente diferenciado, constituído de glândulas grandes, com tendência a arranjo papilífero do epitélio.  
(HE, x 53).

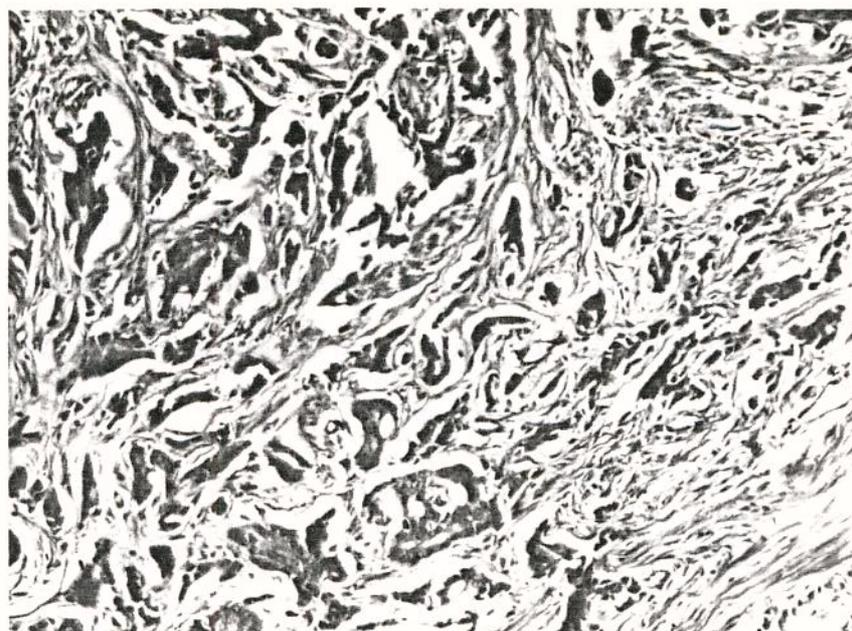


Fig. 12

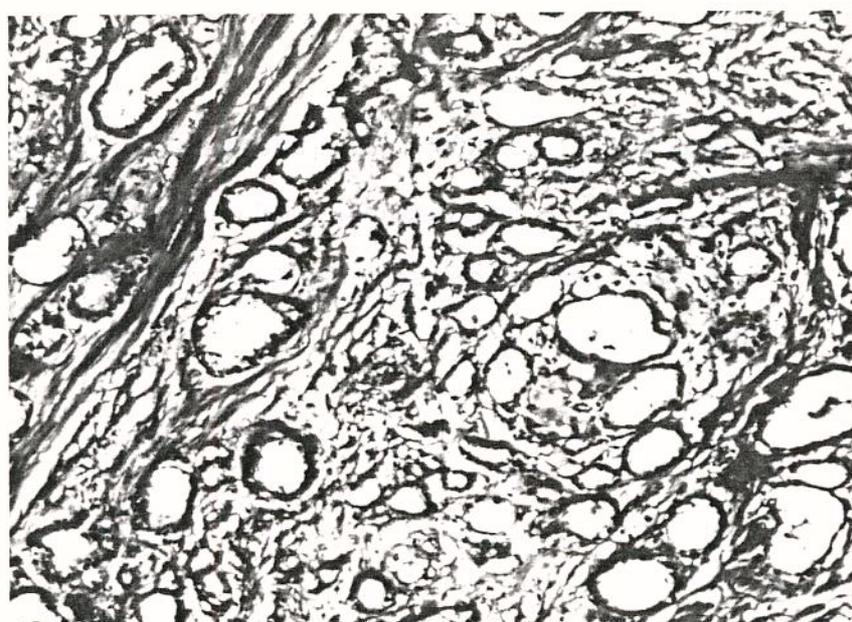


Fig. 13

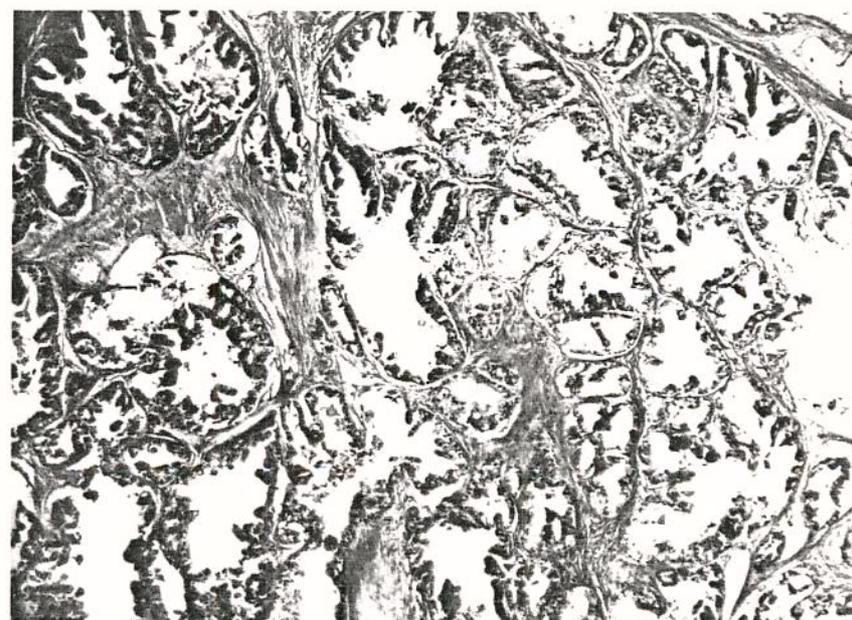


Fig. 14

Fig. 15. - Grau 3 de GLEASON (padrão de crescimento histológico 3 de BÖCKING): arranjo cribriforme. Massas de padrão crivoso desprovidas de tecido conjuntivo no seu interior, mas apenas múltiplos lúmens (glândulas dentro de glândulas), envoltas completamente por estroma.  
(HE, x 169).

Fig. 16. - Grau 3 de GLEASON. Moderadamente diferenciado, com arranjo tendendo a medular. Glândulas justapostas, com escasso estroma de permeio.  
(HE, x 169).

Fig. 17. - Grau 4 de GLEASON. Pouco diferenciado. Tecido glandular com tendência a fusão e anastomose.  
(HE, x 169).

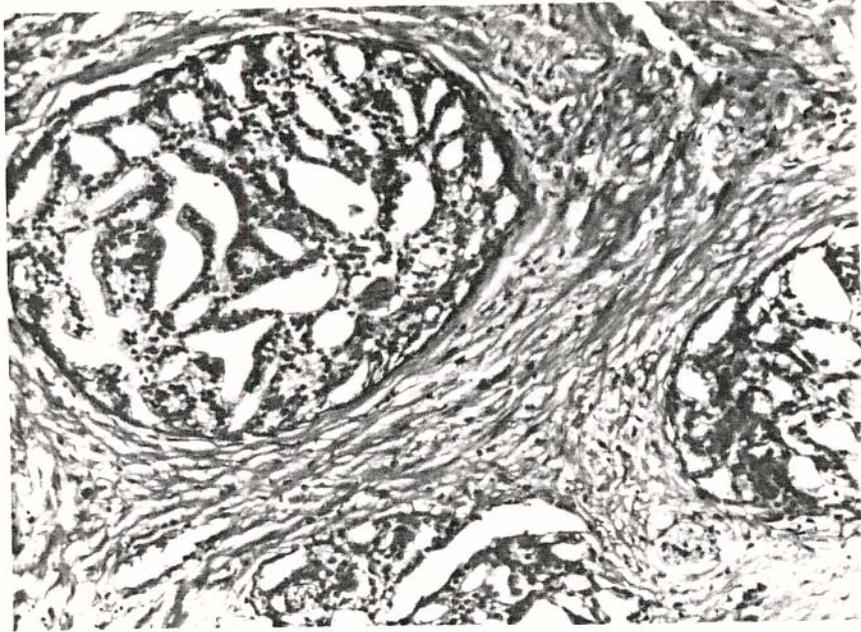


Fig. 15



Fig. 16

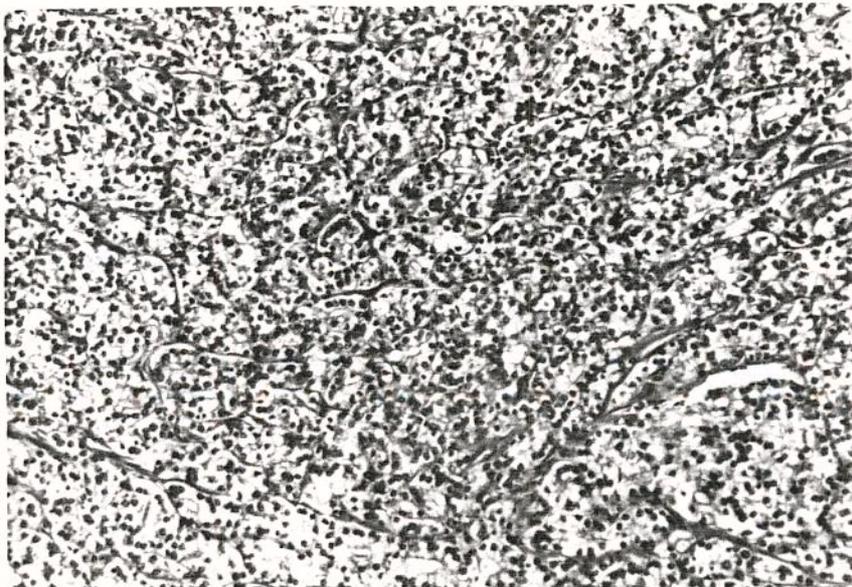


Fig. 17

Fig. 18. - Grau 4 de GLEASON. Pouco diferenciado, constituído de glândulas grandes, com tendência a fusão e anastomose.

(HE, x 211).

Fig. 19. - Grau 4 de GLEASON. Pouco diferenciado, "hipernefróide". Grandes células claras infiltrando difusamente o estroma não raro em arranjo cordonal.

(HE, x 169).

Fig. 20. - Grau 5 de GLEASON. Muito pouco diferenciado; células anaplásicas pequenas, isoladas, infiltrando difusamente o estroma.

(HE, x 132).

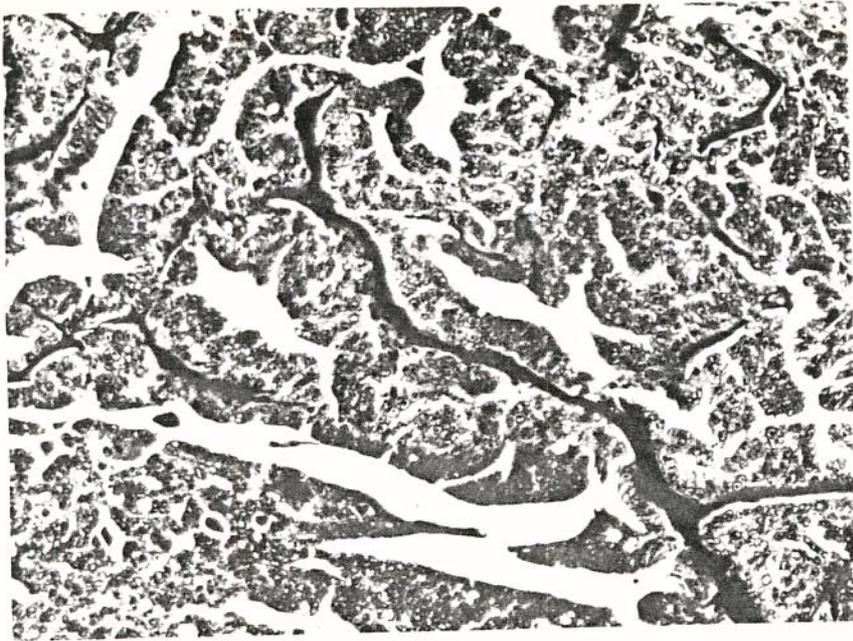


Fig. 18

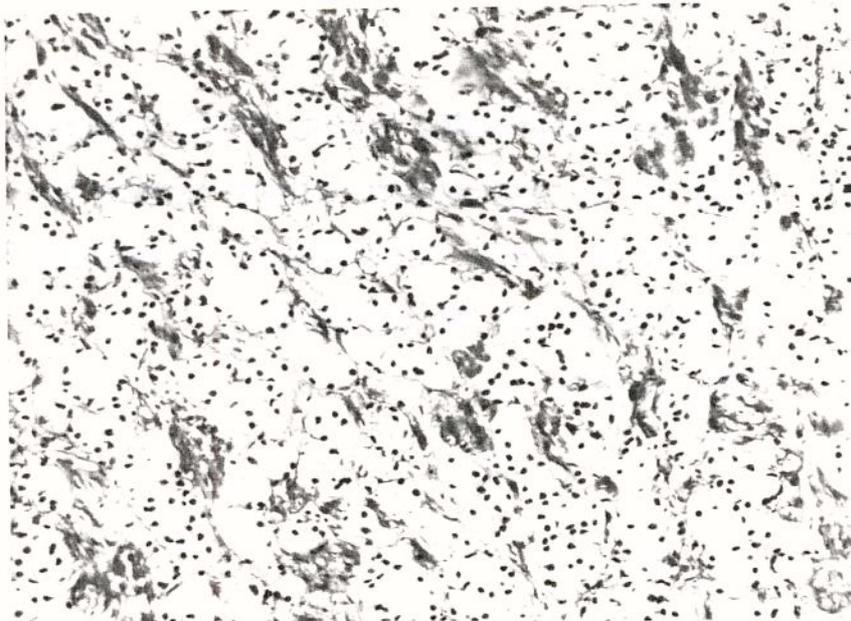


Fig. 19

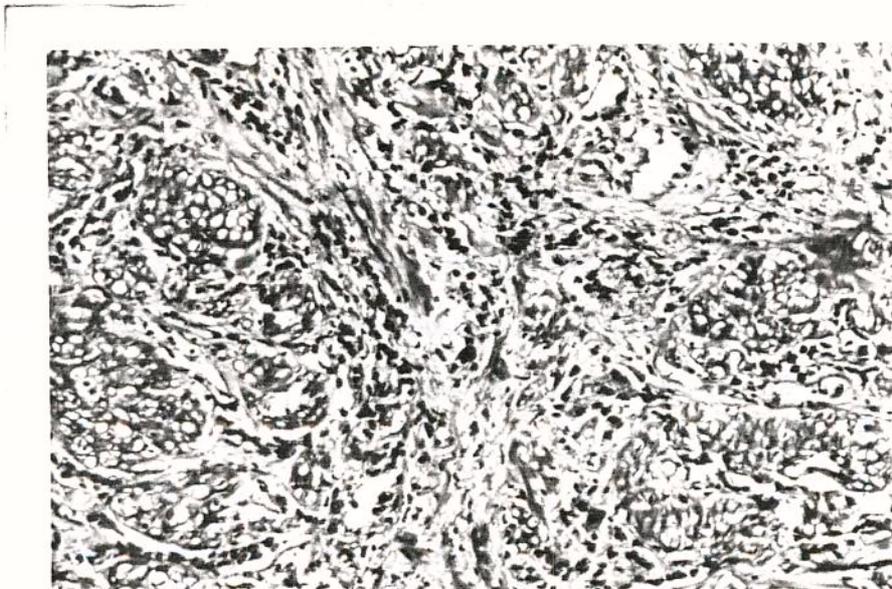


Fig. 20

Fig. 21. - Grau 5 de GLEASON. Muito pouco diferenciado, com células transicionais. Tecido neoplásico constituído de massas circunscritas, de tamanho e forma variados.  
(HE, x 211).

Fig. 22. - Grau 5 de GLEASON. Muito pouco diferenciado, com aspecto de comedocarcinoma. Massas bem circunscritas de tecido neoplásico em arranjo sólido com áreas centrais de necrose.  
(HE, x 133).

Fig. 23. - Grau 5 de GLEASON. Muito pouco diferenciado de células anaplásicas em "anel de sinete". Células isoladas ou em pequenos agrupamentos, infiltrando difusamente o estroma.  
(HE, x 169).

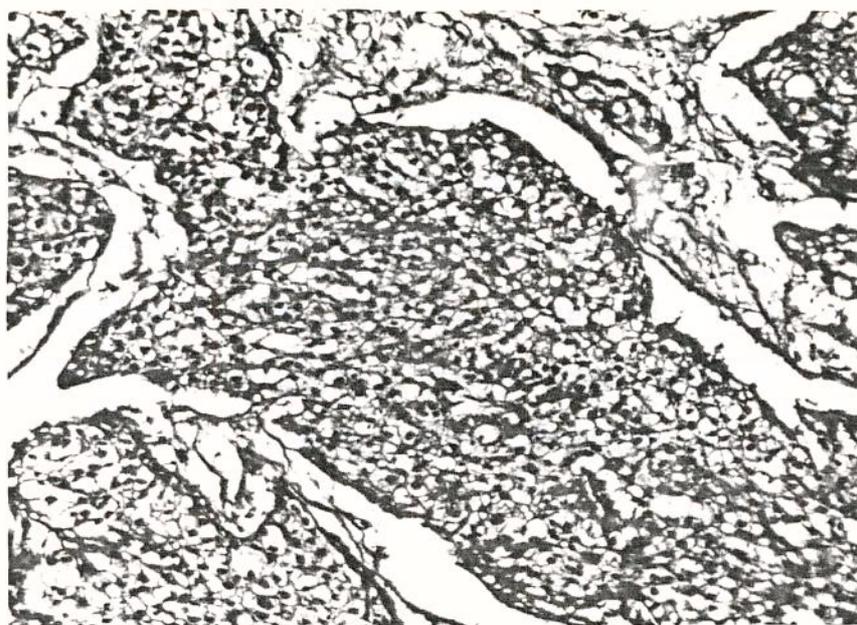


Fig. 21

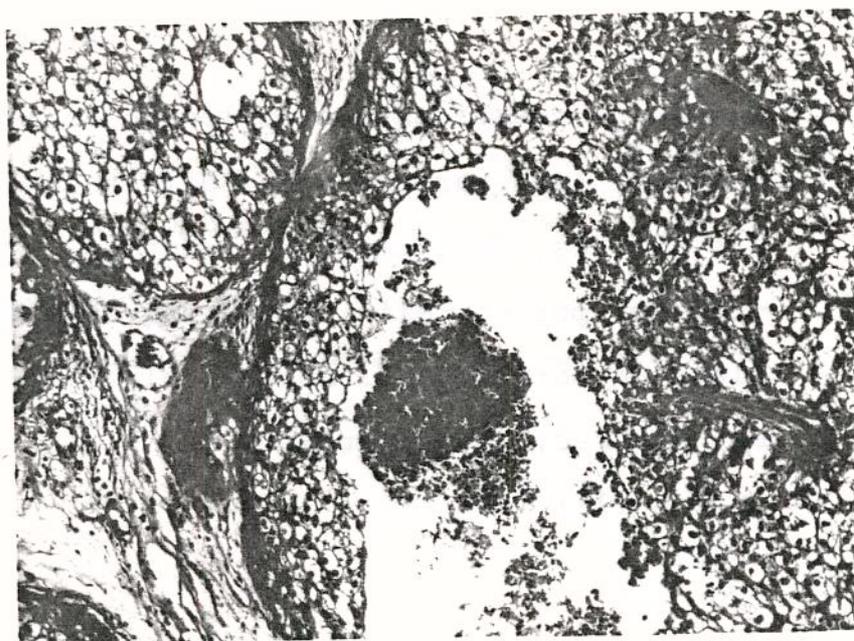


Fig. 22

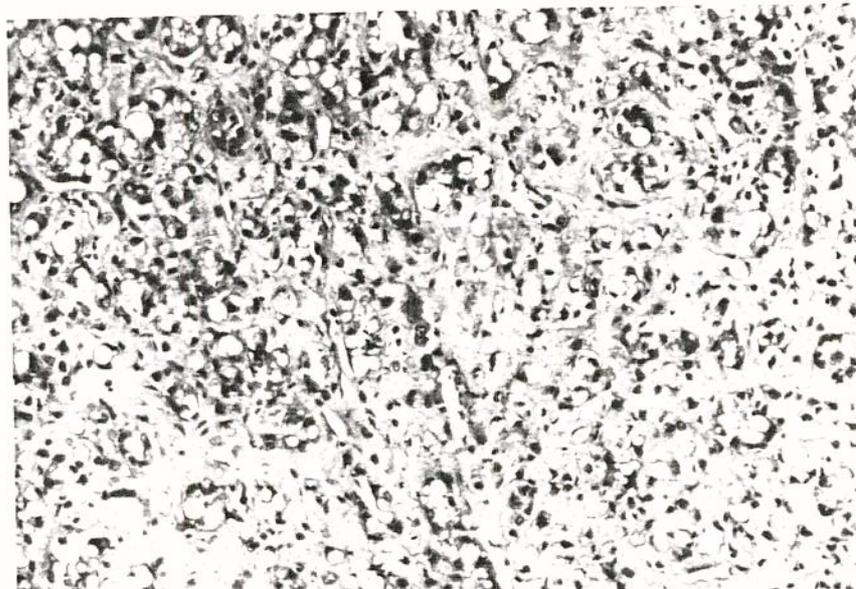


Fig. 24. - Desenho esquemático dos padrões histológicos de GLEASON destacando o grau de diferenciação glandular e a relação com o estroma. Os pormenores citológicos estão obscurecidos, exceto à direita do Padrão 4, onde as diminutas estruturas abertas representam o aspecto hipernefróide. (D.F. GLEASON, 1977) (44).

Fig. 25. - Padrão de crescimento histológico Grau 1 de BÖCKING. Adenocarcinoma bem diferenciado. Glândulas grandes, uniformemente redondas ou ovais, revestidas por epitélio cilíndrico simples, com núcleos na borda basal. Abaixo, glândulas prostáticas maiores, não tumorais. (HE, x 211).

Fig. 26. - Padrão de crescimento histológico Grau 2 de BÖCKING. Adenocarcinoma pouco diferenciado. Pequenas glândulas de forma e tamanho variados. O epitélio, às vezes é estratificado e o lúmen nem sempre discernível. As células epiteliais são cuboidais e sem polaridade. (HE, x 169).

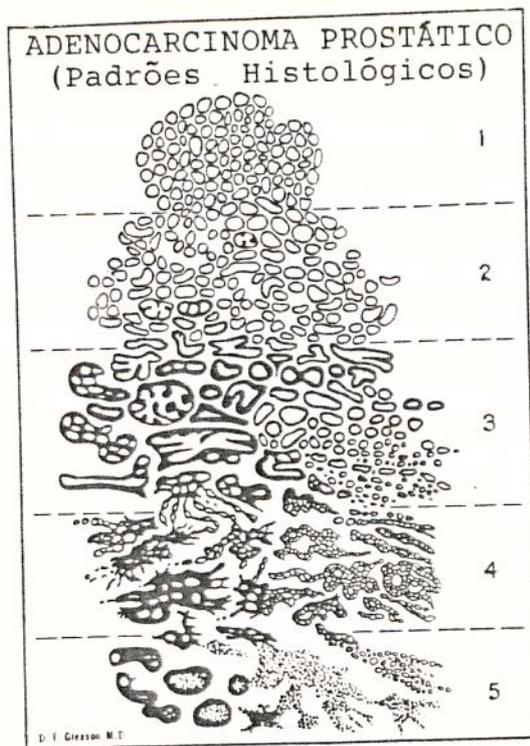


Fig. 24



Fig. 25

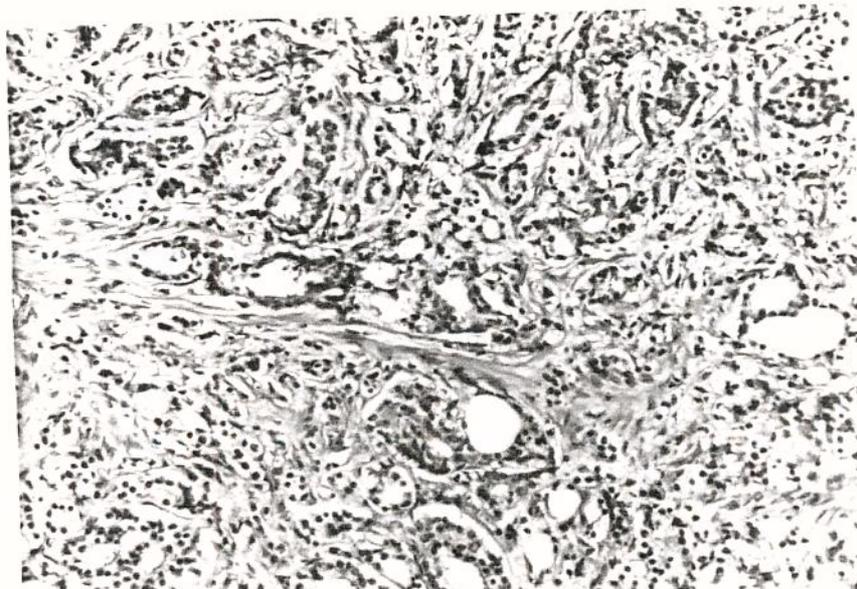


Fig. 26

Fig. 27. - Padrão de crescimento histológico Grau 2 de BÖCKING. Adenocarcinoma pouco diferenciado. O epitélio, por vezes, é estratificado e o lúmen nem sempre discernível. As células epiteliais são cuboidais e sem polaridade. (HE, x 528).

Fig. 28. - Padrão de crescimento histológico Grau 4 de BÖCKING. Adenocarcinoma sólido ou indiferenciado. (HE, x 676).

Fig. 29. - Grau 1 de anaplasia nuclear de BÖCKING (anaplasia leve). Pequenos núcleos de tamanho uniforme com presença de nucléolos ou não, pequenos. (HE, x 528).

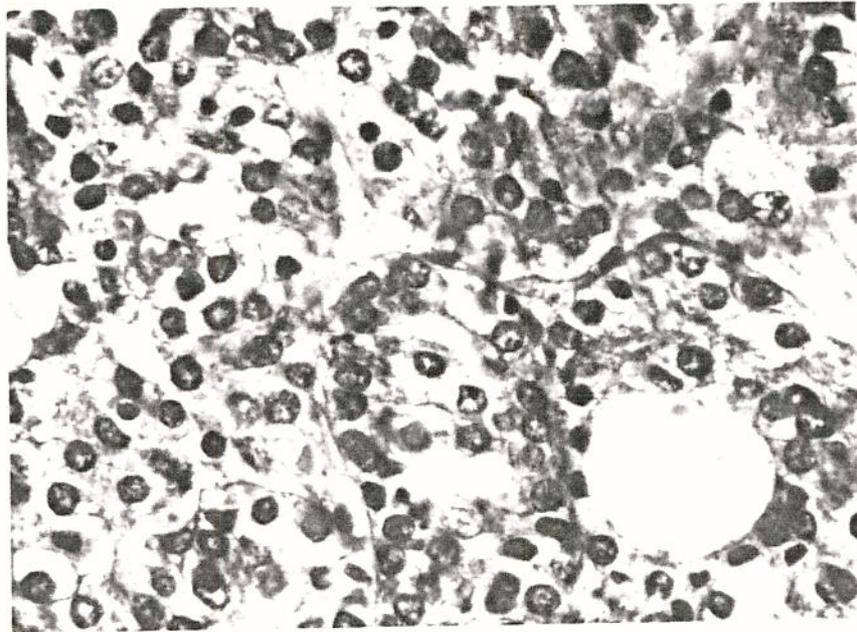


Fig. 27

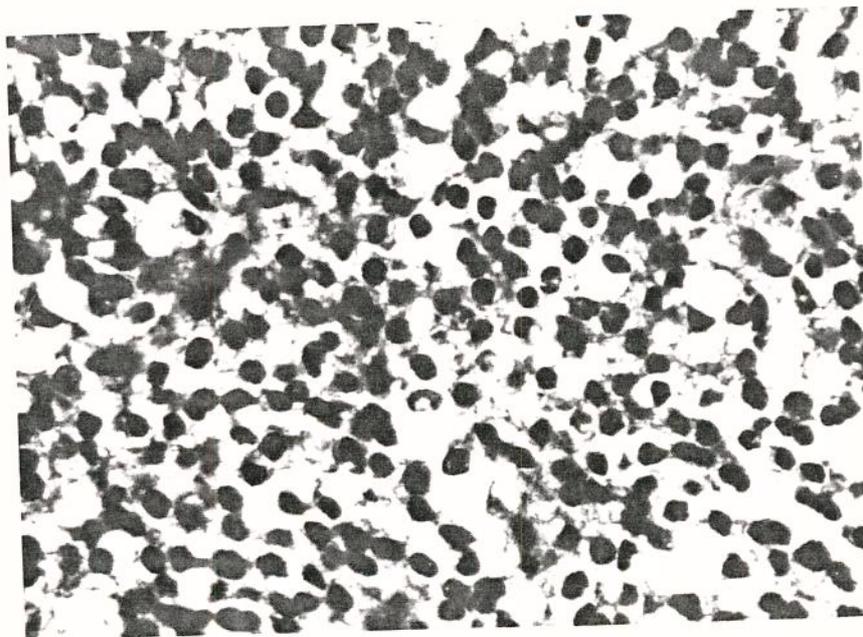
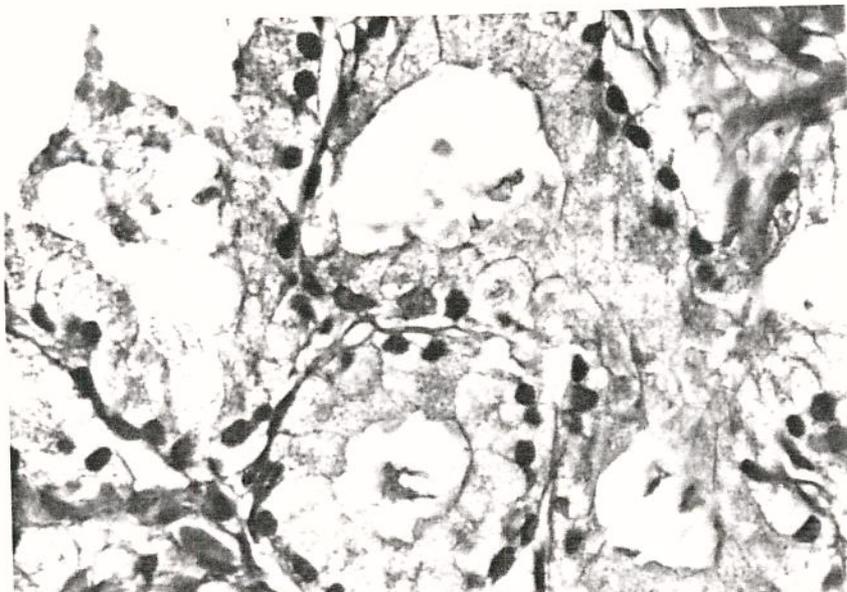


Fig. 28





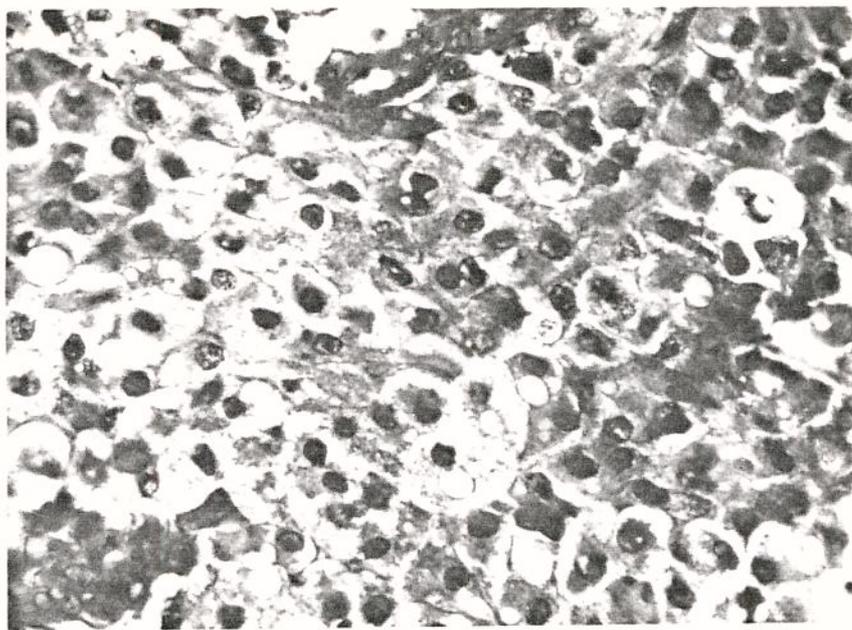


Fig. 30. - Grau 2 de anaplasia nuclear de BÖCKING (anaplasia moderada). Núcleos e nucléolos de tamanho médio com moderada variação do volume. (HE, x 528).

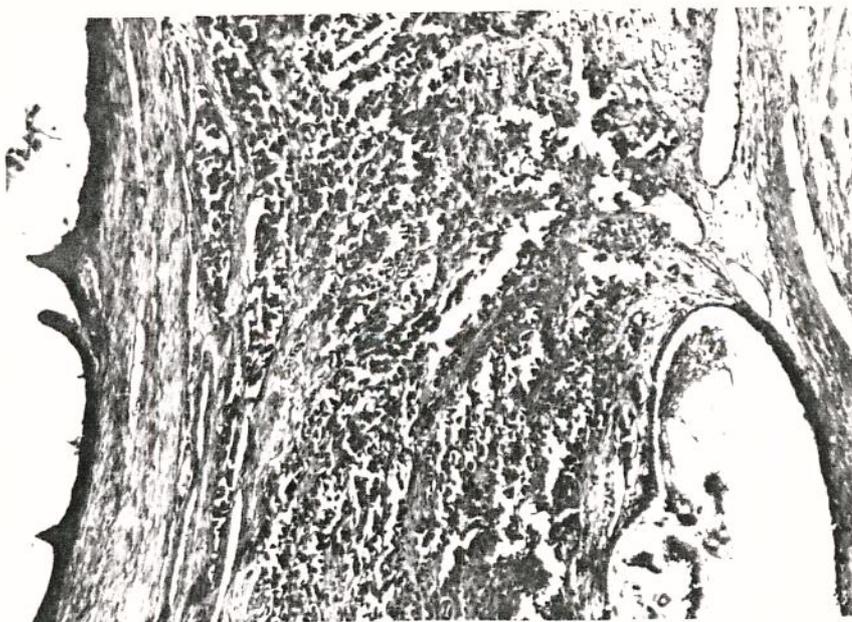


Fig. 31. - Artefatos técnicos dificultam a graduação histológica. Pequenas glândulas que se esfacelam assemelham-se a neoplasias indiferenciadas.



### Metodologia estatística

A análise estatística foi supervisionada pelo Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, utilizando-se um programa estatístico (Microstat): comparação de médias, desvio padrão, regressão múltipla qui quadrado e Teste T de Student, em que a variável dependente é o estágio clínico. Os resultados foram comparados, para determinar o grau de concordância da graduação, pelo mesmo observador, para cada sistema (7).

## RESULTADOS

### Tumores estudados

Na Tabela 1 (págs.103 - 105) observa-se a distribuição dos 139 tumores examinados, sendo os 37 primeiros obtidos através de prostatectomia aberta e os demais por ressecção trans-uretral.

Separando-os nestes dois grupos, pudemos ordená-los com os estádios clínicos, dentro de cada um dos métodos. Em dez doentes não foi possível determinar o estágio clínico. (Tabela 1 A, pág.106 ).

São assinalados o número total de fragmentos com neoplasia e o número total de fragmentos examinados para cada doente, a frequência de fragmentos positivos, os graus atribuídos aos tumores, segundo os diferentes métodos, a cada leitura e o grau nuclear isolado segundo os métodos de MOSTOFI e BÖCKING.

No material obtido por prostatectomia foram examinados, em média, 8,37 fragmentos, sendo 3,64 positivos para neoplasia. No material proveniente de ressecção trans-uretral, foram examinados 11,65 fragmentos em média sendo 7,80 positivos para neoplasia.

A Tabela 1B e o Gráfico 1 (págs.106 e 107) mostram a distribuição dos doentes segundo a faixa etária. De cinco doentes não se obteve a idade.

### Tabulação de dados para tratamento estatístico

A Tabela 1A (pág. 106 ) mostra a distribuição dos doentes segundo o estágio clínico.

Nas Tabelas 4 e 5 e Gráficos 5 e 6 (págs. 113 e 114 ), encontramos pequeno número de tumores nos estádios altos, tanto num grupo como no outro (prostatectomia e RTU) e considerando-se que eles correspondem a neoplasias que ultrapassaram a cápsula prostática, optamos por subdividir os doentes em apenas três estádios:

- 1 - correspondendo ao estágio A
- 2 - correspondendo ao estágio B
- 3 - correspondendo aos estádios C, D1, e D2. As Tabelas 4 e 5 , subdividem os doentes, segundo o estágio clínico, em três classes.

As Tabelas 6 e 7 (págs. 115 e 116 ) mostram que as curvas de distribuição dos doentes nestes três estádios são normais, justificando a comparação de médias efetuada a seguir. A chance de haver assimetria ou curtose é inferior a cinco por cento (ns = não significativo).

A Tabela 8 (pág. 117 ) mostra que os doentes submetidos a prostatectomia aberta têm, em média, estágio clínico menor que no grupo de RTU. Foi empregado o teste T de Student porque a distribuição é normal, conforme visto nas Tabelas 6 e 7.

A Tabela 9 (pág. 117 ) pelo método  $\chi^2$  ilustra a conclusão anterior.

Na Tabela 1G e Gráfico 2 (pág. 110 ) os tumores são distribuídos segundo os graus atribuídos à segunda leitura, nos métodos estudados.

### Reprodutibilidade do Método MOSTOFI

A Tabela 1D (pág. 108 ) mostra a frequência absoluta de concordância entre as duas leituras e a percentagem de discordância em número de graus.

Nas Tabelas 10 e 11 (pág. 118 ) analisam-se comparativamente a primeira e a segunda leitura dos espécimes histológicos obtidos por prostatectomia aberta, como por RTU. Observa-se que não há diferença estatisticamente significativa em nenhum dos grupos.

### Reprodutibilidade do Método GLEASON

Na Tabela 1E (pág. 109 ) pede-se avaliar a frequência absoluta de concordância entre as duas leituras e a percentagem de discordância em número de graus.

As Tabelas 12 e 13 (pág. 119 ) permitem analisar comparativamente as primeira e segunda leituras dos espécimes histopatológicos obtidos tanto por prostatectomia aberta, como por RTU. Observa-se que não há diferença estatisticamente significativa em nenhum dos grupos.

Uma vez que os estádios clínicos são diferentes nos dois grupos (prostatectomia e RTU) não havia razão para a suposição de que se comportariam de forma similar, razão pela qual foram analisados separadamente, o mesmo se aplicando para os demais métodos. Também não se observou diferença estatisticamente significativa entre as duas leituras, pelo método GLEASON, quando se agruparam os valores em três classes:

I - soma de GLEASON 2 a 4;

II - soma de GLEASON 5 a 7;

III- soma de GLEASON 8 a 10 ( $0,10 < p < 0,20$ ).

Em virtude de se encontrarem poucos doentes nos graus menores de GLEASON, foi feita nova distribuição em dois grupos segundo os graus histológicos: 1 = 2 a 6 ; 2 = 7 a 10 ( Tab. 32 e Gráf. 13, pág. 130 ). Esta subdivisão vai de encontro aos achados de BYAR, 1983 (22), que mostrou acurácia prognóstica maior do sistema GLEASON nos grupos 2-6 e 7-10, ao contrário de outras formas, propostas por outros autores (5,45,63,66a).

#### Reprodutibilidade do Método BÖCKING

As Tabelas 14 e 15 (pág. 120 ), mostram a análise comparativa entre a primeira e a segunda leitura dos espécimes histológicos obtidos tanto por prostatectomia aberta, como por RTU. Observa-se que não há diferença estatisticamente significativa em nenhum dos casos, embora este método comparativamente aos demais, exiba uma tendência a um nível mais baixo de reprodutibilidade (Tab. 15, pág. 120 ).

A Tabela 1F (pág. 109 ) mostra a frequência absoluta de concordância entre as duas leituras e a porcentagem de discordância em número de graus.

#### Reprodutibilidade dos graus nucleares do método BÖCKING

As Tabelas 22 e 23 (pág. 124 ) demonstram a comparação entre as medidas atribuídas ao grau de anaplasia nuclear, nas primeira e segunda leituras, segundo os métodos de MOSTOFI (predominante) e de BÖCKING (área de maior anaplasia). Estes dados nos permitem rejeitar a hipótese nula e aceitar a hipótese alternativa de que as medidas diferem significativamente.

### Influência do número de fragmentos analisados e do tipo de procedimento cirúrgico adotado

As Tabelas 16 a 21 (págs. 121 a 123 ) mostram a análise comparativa entre a primeira e a segunda leituras dos espécimes histopatológicos obtidos tanto por prostatectomia aberta como por RTU, segundo a sua distribuição em grupos com maior número de fragmentos positivos para neoplasia, para os três métodos. Não se observou diferença estatisticamente significativa em nenhum deles.

Na Tabela 1C (pág. 108 ) distribuem-se os tumores segundo o tipo de cirurgia e número de fragmentos positivos para neoplasia.

### Valor preditivo da graduação histológica para estadiamento clínico

As tabelas 2 e 3 e Gráficos 3 e 4 ( págs. 111 e 112 ) dividem os doentes segundo estágio clínico no material obtido por prostatectomia aberta e por RTU.

Uma vez que ambas as medidas, segundo cada um dos métodos são semelhantes e tratando-se de distribuição de frequências com variável discreta, foi sorteada, para cada método, a medida a ser empregada na distribuição dos graus histológicos, segundo o estágio clínico. Para os métodos de MOSTOFI e GLEASON, foi sorteada a segunda medida e para o método de BÖCKING, a primeira (Tabs. 24 a 29 e Gráfs. 7 a 12 págs. 125 a 128 ).

As Tabelas 30 a 34 e os Gráficos 13 e 14 (págs. 129 a 131 ) distribuem os tumores nos diferentes graus histológicos, segundo cada um dos métodos, nos grupos da pros

tatectomia aberta e da RTU. A análise comparativa pelo teste do qui quadrado revela que os métodos de MOSTOFI E GLEASON não acusam a diferença existente entre os estádios clínicos do grupo da prostatectomia e do grupo RTU, uma vez que não há associação entre os grupos (Prostatectomia e RTU) e os graus de MOSTOFI e GLEASON. Na Tabela 31 (pág. 129 ) observa-se que há associação entre os graus de BÖCKING e o grupo de doentes (Prostatectomia e RTU). Pela simples observação das frequências já se pode notar que a 47% dos doentes do grupo RTU (estádios mais altos) correspondem ao grau três de BÖCKING.

A Tabela 35 (pág. 131 ) demonstra a análise de correlação simples pelo Teste "T" de Student, onde, ao invés de se sortear uma das medidas, utiliza-se a média, que tem precisão maior, para fins de regressão. Observa-se que todas as variáveis estão associadas ao estágio (variável fixa = 1 a 3). Do material obtido por prostatectomia, o método que pode prever melhor o estágio clínico é o de BÖCKING, apesar de todos apresentarem, grosseiramente, a mesma ordem de grandeza.

Tabela 36 (pág. 132 ) no grupo da RTU, o método de MOSTOFI mostra-se levemente mais acurado em relação aos demais, porém a ordem de grandeza (dos coeficientes de determinação) é similar.

Tabela 37 (pág. 132 ); na análise de regressão múltipla observa-se que os coeficientes de determinação estão associados ao grau de precisão. Os coeficientes de determinação são altos e, portanto, alta a correlação entre eles.

D I S C U S S Ã O

A literatura mundial tem ressaltado a importância da graduação histológica como fator de prognóstico para os diferentes tumores (50). Sua aplicação é particularmente útil no adenocarcinoma de próstata, devido à sua prevalência alta e comportamento clínico variável. De acordo com a revisão da literatura, é a quarta neoplasia, em incidência de tumores malignos em homens, no Brasil (21), sendo a terceira causa de morte por câncer em homens americanos (14,18, 24, 34, 44). A história natural do adenocarcinoma de próstata caracteriza-se por extremas variações no seu comportamento biológico.

Fundamentados em trabalhos que demonstram forte correlação entre a graduação histológica e comportamento biológico, os pesquisadores procuram desenvolver um método de graduação histológica que obedeça aos critérios de acurácia prognóstica e objetividade. Entretanto, analisando-se os resultados de aplicação de muitos destes sistemas por diferentes observadores, conclui-se que a graduação é, de fato, um procedimento subjetivo e requer a criação de novas habilidades para ser aplicada confiavelmente.

Os dois sistemas de graduação histológica do adenocarcinoma de próstata, presentemente mais amplamente utilizados, são aqueles propostos por GLEASON (44) e pela OMS (64).

O método GLEASON mereceu notável aceitação por seu valor prognóstico e relativa simplicidade. O sistema proposto pela OMS não tem a mesma significância clínica estabelecida no sistema GLEASON. No entanto, o sistema propos

to por BÖCKING et alii, utilizando as categorias diagnósticas de acordo com a classificação publicada pela OMS, mostrou boa correlação com sobrevida e presença de metástases (17).

#### O método GLEASON

A classificação de GLEASON alcançou amplo reconhecimento por seu valor prognóstico demonstrado pelo autor, e grande variedade de relatos apontam para um excelente desempenho, sob diferentes ângulos (22). Foi recomendada nos Estados Unidos, pelo Projeto Nacional de Câncer Prostático em 1979 (72) e, em 1981, a Conferência de Buffalo, NY, apontou-a como a classificação de eleição para o adenocarcinoma de próstata (90).

A) Aplicabilidade - Subjetividade. Considera-se que uma das qualidades do método GLEASON é que ele se estrutura, unicamente, nos padrões histológicos, mais que em pormenores citológicos e, assim, não consome tempo na leitura. É ajustável para aplicação em cada laboratório, facilmente compreensível por autodidatas e com boa correlação entre seus graus no exame inter-observador (6). Muitos autores (6,22,55), não sentiram dificuldade alguma em aplicar o método, ao contrário de outros (36,48,64).

Num estudo inter-observador, verificou-se que as discrepâncias ocorridas na soma entre os padrões primário e secundário, não alteravam o caráter preditivo quanto às taxas de mortalidade, quando se comparavam aos resultados obtidos pela leitura de GLEASON nestes mesmos espécimes. Portanto, embora não ocorresse satisfatória concordância nos estudos inter e intra-observador, pôde-se formar grupos de pacientes com prognóstico razoavelmente comparável aos de GLEASON (48).

B) Acurácia prognóstica. Os graus de GLEASON mostram correla

cionar-se bem com estadiamento clínico, taxas de mortalidade, sobrevida, incidência de metástases, recorrências locais, presença ou ausência de fosfatase ácida sérica, extensão tumoral e invasão vascular (6,44,78,84). É considerado o melhor método preditivo para metástases ganglionares (68). Como a dissecação destes gânglios, para fins de estadiamento e não de tratamento, incorre numa certa frequência de efeitos iatrogênicos, este método é bastante útil, já que esta cirurgia pode não resultar em benefício terapêutico. O sistema GLEASON permite, pelo menos, a seleção daqueles doentes com menor ou maior risco para metástase ganglionar regional e provê uma metodologia para selecionar aqueles doentes nos quais a linfadenectomia pélvica para estadiamento pode ser eliminada do procedimento diagnóstico (55). Apenas 13% dos tumores com graus inferiores a cinco desenvolveram metástase, em oposição a 100% dos graus 9 e 10. Quando comparado ao método descrito por GAETA et alii, o sistema GLEASON se mostrou mais acurado para metástase ganglionar (82). Esta correlação foi corroborada por outros investigadores (10,14,24,26).

Os graus de GLEASON correlacionaram-se, também, com a probabilidade de metástase óssea (36), sendo então considerado como o sistema de eleição para aprimoramento do estágio clínico.

Por subdividir os tumores em cinco graus oferece discriminação mais pormenorizada da natureza de um tumor em particular, comparativamente aos demais sistemas de três graus (10).

Demonstrou-se, também, boa correlação entre os seus graus e a extensão do tumor residual, no espécime de prostatectomia (67), sendo preditivo para resposta à quimioterapia (67).

mioterapia, nos doentes estágio D e hormônio-resistentes.

Entretanto, alguns relatos têm questionado o desempenho do método GLEASON, como fator preditivo de comportamento biológico (22,46). DIAMOND et alii (33), consideraram-no útil quando aplicado a grupos com grande número de doentes, porém não a um doente em particular, não devendo ser utilizado como base para decisões terapêuticas, no presente tempo. De qualquer maneira, como numerosos trabalhos mostram boa correlação entre os seus índices e metástases, estes autores consideram que o sistema é mais um elemento útil entre os fatores biológicos e clínicos estabelecidos no prognóstico do adenocarcinoma de próstata. Quanto aos tumores de baixo grau, os trabalhos mostram resultados bastante divergentes (71,72), porquanto não se observou correlação entre os graus de GLEASON e metástases nodais. Os autores questionaram a influência de um terceiro padrão maligno. No entanto, a causuística destes autores é pequena e a subdivisão destes doentes no amplo espectro de dois a dez, resultou numa análise parcial. ZINCKE et alii, também não observaram boa correlação entre os graus de GLEASON e as metástases para gânglios linfáticos pélvicos (90).

PALMA & RODRIGUES NETTO (66a), estudando 25 tumores clinicamente restritos à glândula prostática observaram valor preditivo de 77,7% para metástases nodais, no método GLEASON, porém não havia diferença significativa entre os tumores padrões 5 - 7 e 8 - 10.

C) Correlação entre a graduação na biopsia de agulha e no material cirúrgico. A acurácia em predizer a graduação no tumor como um todo, em relação ao grau atribuído na biopsia de agulha foi de 81% para alguns autores e de 63% para ou

tros (5). Outros investigadores (90) observaram que havia uma elevação de um a dois graus no espécime cirúrgico em relação àquele estabelecido na biopsia de agulha; este estudo contudo, se baseou em material retrospectivo.

D) Graus de GLEASON e carcinoma incidental/latente. BEYNON et alii (10), estudando 51 doentes com adenocarcinoma incidental, demonstram boa correlação dos graus de GLEASON com o estágio à apresentação e com volume tumoral, porém não com a progressão da doença, nos casos tratados. Também não houve correlação com a evolução nos doentes não tratados, em algumas observações (10,35,67).

Em material de necropsia houve correlação significativamente diferente de cada grau e número de tumores na próstata, bilateralidade e volume tumoral (87).

#### O método MOSTOFI

MOSTOFI, em 1975, inicia um projeto de graduação e propõe um método da abordagem do adenocarcinoma de próstata, que não se acompanha de observações com a evolução clínica. O sistema foi adotado pela Organização Mundial de Saúde e pela União Internacional Contra o Câncer (48). Até o presente momento, nenhum trabalho com dados de correlação clínica, que estabeleça o significado prognóstico deste método foi publicado. No entanto, o autor demonstrou o significado prognóstico dos critérios diagnósticos individuais aplicados. MOBLEY e FRANK (61), acompanharam 1500 doentes com metástase na apresentação e aplicam um sistema de graduação similar ao proposto por MOSTOFI em 96 espécimes e observaram significativa correlação com sobrevida a médio prazo. Em 1977, HARADA, MOSTOFI et alii, publi

cam um relato da correlação prognóstica dos fatores isolados que o autor enumerou em 1975 (48). Por suas observações, o padrão predominante rege o prognóstico, e a porcentagem de núcleos grandes e médios alterou o comportamento biológico do tumor, a anaplasia mostrando efeito profundo.

Quanto à arquitetura glandular, foi apreciada queda progressiva da sobrevida relacionada, nesta ordem aos seguintes padrões: grandes e pequenas glândulas isoladas; microglândulas; glândulas fusionadas; cribriforme e não glandular.

MC LAUGHLIN et alii (58a), estudando 60 doentes com adenocarcinoma de próstata, no estágio B, e graduando os tumores pelo método MOSTOFI, observaram correlação com metástases para gânglios linfáticos.

No método MOSTOFI, o carcinoma cribriforme é considerado bem diferenciado, de modo que a graduação final é dada pelas atipias celulares, podendo resultar em graus 1, 2 e 3. No sistema GLEASON e BÖCKING o arranjo cribriforme é considerado à parte nunca podendo resultar em graus combinados 2 a 4 (GLEASON) e 1 (BÖCKING). Os achados em carcinoma latente, apóiam estes últimos autores. BILLIS (12) demonstrou que, quando o carcinoma latente mostrava arranjo cribriforme, apresentava-se mais extenso, indicando um comportamento mais agressivo.

#### O método BÖCKING

O método BÖCKING, proposto pelo grupo de estudo de patologia urológica germânico é uma variação do sistema MOSTOFI. Difere deste por assumir que as várias aparências do carcinoma prostático representam, dentro de certos limites, combinações variáveis de quatro padrões de crescimento com

diferentes graus de anaplasia nuclear. Segundo os autores, a combinação fixa de um padrão de crescimento histológico com qualquer grau de anaplasia nuclear é irreal e não oferece nenhuma possibilidade adicional de informação prognóstica que melhore a acurácia do método.

A reprodutibilidade do método só foi testada pelos próprios autores.

O trabalho se baseou numa série de 758 doentes provenientes de 23 diferentes hospitais, com seguimento clínico de até oito anos. O significado prognóstico deste método foi bem demonstrado pelo fato de que nenhum dos tumores de Grau I, evoluiu para metástase, enquanto que de Grau III, 53% evoluíram. A taxa de morte específica pelo tumor aumentou com o grau de malignidade, sendo que as probabilidades de sobrevivência dos doentes com diferentes graus de anaplasia se mostram significativamente diferentes entre si.

#### Gradação histológica - um procedimento subjetivo

Dada a subjetividade envolvida na gradação histológica do adenocarcinoma de próstata, a reprodutibilidade do sistema torna-se de magnitude tão ampla quanto o próprio caráter preditivo de prognóstico. Ela deve ser pesada antes que o observador se decida a empregá-lo na prática diagnóstica. Estudando grande número de tumores de quinze locais anatómicos distintos, HENSON (50), observou que apenas 52% deles haviam sido graduados no momento do diagnóstico. Assinale-se que, exceção feita aos tumores de testículo, o autor demonstrou forte correlação com sobrevivência, para todos os demais. A verdadeira razão pela qual não se aplicam os graus histológicos de forma mais sistemática, repousa na dificuldade que os

patologistas sentem em aplicar os critérios morfológicos descritos pelos autores de cada método, da mesma forma como eles os utilizaram. Este importante aspecto é que nos motivou a desenvolver este trabalho.

### Tumores estudados

No período de tempo compreendido entre 1966 e 1983, foram encontrados 164 doentes com adenocarcinoma de próstata nos arquivos do departamento de patologia da FCM da Unicamp, sendo que o material de apenas 139 deles observava os requisitos para este estudo. Nesta época o atendimento ambulatorial era mantido em instalações provisórias, e com número restrito de consultas, como também de leitos.

A faixa etária dos doentes, no momento do diagnóstico, oscilou entre 47 e 90 anos, com pico entre as sétima e a nona décadas (Tab. 1B e Gráf. 1, págs. 106 e 107), achados estes similares aos da literatura americana e de outros trabalhos, no Brasil (11).

Com relação ao estágio clínico (Tabs. 1, 1A, 38, págs. 103 a 106 e 133), comparativamente aos dados da literatura, observamos um excesso de doentes nos estádios A e B. Convém lembrar que a definição dada ao estágio A (27, 35) ou T<sub>0</sub>, segundo a OMS (54), inclui neoplasias pequenas, não palpáveis, mas também aquelas que infiltram o órgão difusamente, sem resultar em induração ou nódulo detectável. É difícil diagnosticar carcinoma da próstata pela palpação e a investigação propeidêutica dos nossos doentes, muitas vezes foi encaminhada pelo corpo médico jovem de residentes do hospital.

Uma limitação para a valorização da nossa casuística reside na falta do exame dos linfonodos pélvicos em

todos os casos. Estes, só estiveram disponíveis numa pequena proporção dos tumores.

Num estudo baseado em 195 adenocarcinomas de próstata, KAHLER observou que, de 72 tumores diagnosticados clinicamente, apenas 23 foram detectados pela palpação, 30 por palpação e biopsia e 19 pelas metástases (52). Assim, também, muitos dos nossos doentes estadiados em "B", se mais bem explorados, mostrariam, em verdade, já haver evoluído para "C" ou "D".

Quando as neoplasias foram subdivididas em dois grupos, segundo o tipo de cirurgia efetuada (Tab.8, pág. 117) , verificamos que os doentes do grupo das prostatectomias abertas apresentam estádios inferiores aos da RTU, porque abrangem tanto as prostatectomias radicais para tratamento da neoplasia, reservada aos tumores localizados, como nodulectomias para a hiperplasia nodular sendo, muitas vezes, incidental o encontro da neoplasia, nas secções de rotina.

#### Distribuição dos tumores nos graus de GLEASON, comparativamente aos dados da literatura

A Tabela 38 (pág. 133 ) mostra a distribuição dos tumores examinados neste trabalho, segundo os graus de GLEASON, comparativamente a de outros investigadores. É provável que esta diferença resulte de interpretações distintas frente à mensagem que GLEASON procurou transmitir através do texto e das fotomicrografias (44). Porém, também atuam fatores geográficos, raciais e ambientais.

Graduando 2000 tumores segundo o sistema GLEASON, isolados da mesma amostra examinada pelo autor, no desenvolvimento do método, HARADA et alii (48), obtiveram uma discordância de 62% entre os seus achados e os graus atribuídos,

na soma, por GLEASON. Como seria de se esperar, essa taxa foi inferior à da leitura repetida consecutiva intra-observador, neste mesmo material. Que a reprodutibilidade intra-observador é, de fato, superior à inter-observador é também apreciada em outras publicações utilizando-se diferentes métodos (6,17,48, 79), inclusive para diferentes órgãos (81).

A Tabela 40 (pág. 135 ) mostra a distribuição das neoplasias examinadas neste estudo, segundo os graus de GLEASON obtidos na segunda leitura, comparativamente aos graus atribuídos pelo autor, aplicando seu próprio método, em quase 3000 adenocarcinomas de próstata. Verificam-se, novamente, valores distintos, o que também pode advir da diferença de amostragem, relativa às características e ao número de tumores estudados, já que está presente mesmo nos graus extremos onde, se sabe, a avaliação é menos subjetiva (22,30,48).

Observando a variação das freqüências do adenocarcinoma de próstata pouco diferenciado, atribuídas por diferentes investigadores, numa mesma região geográfica (49% vs 28%), VÖETH e STEWER apontam para a subjetividade presente na graduação histológica, mesmo nestes graus extremos (85).

#### Reprodutibilidade intraobservador - método GLEASON

A análise comparativa entre a primeira e a segunda leitura, pelo método GLEASON, no presente trabalho (Tab. 16, pág. 121 ) mostra que a reprodutibilidade no padrão primário é maior que no secundário e que na soma. Nossas observações são similares às do autor e de HARADA, MOSTOFI et alii (48). Em verdade, a inconsistência não é suficientemente expressiva para alterar a reprodutibilidade dos métodos

conforme demonstrado nas Tabelas 12 e 13 (pág. 119 ), seja no material obtido por RTU (fragmentos mais numerosos e de menor volume) seja por prostatectomia (fragmentos maiores e menos numerosos). Empregando seu sistema , GLEASON obteve uma taxa de auto-reprodutibilidade de 80%, na soma dos padrões primário e secundário, a qual é maior que a de outros observadores: 42% e 65% (79). Estes autores valorizaram, como fator de influência na reprodutibilidade do método, o número de lâminas examinadas a cada neoplasia. Nós não observamos diferença estatisticamente significativa (Tabs. 1C,17,19, págs. 108,121,122 ), entre as duas leituras segundo o método de GLEASON, mesmo quando se comparam grupos com número distinto de fragmentos a cada tumor.

SVANHOLM & MYGIND (79), obtiveram em 87% das neoplasias, inconsistência máxima de um grau, na soma dos padrões de GLEASON, em duas leituras, pelo mesmo observador. Considerando-se que os valores, na soma, oscilam entre 2 e 10, comparativamente aos demais métodos que conferem três graus finais ao adenocarcinoma de próstata, entendemos que há um nível muito aceitável de reprodutibilidade intraobservador. Da mesma forma nossos achados resultam numa discordância de até um grau, na soma, em 90% dos tumores e, nos demais até dois graus de diferença.

#### Fatores que dificultam o emprego - método GLEASON

As dificuldades sentidas no emprego do sistema dizem respeito, primeiramente, à necessidade de se estimarem, em superfície, os variados padrões de crescimento, haja vista que a maior parte das neoplasias apresenta um matiz transicional de desdiferenciação de um padrão para outro. É igual

mente verdadeiro que este método permite que todos estes padrões possam ser expressados, considerando-se como primário aquele que ocupa a área mais representativa, em extensão e refletindo, deste modo, o caráter limítrofe entre os dois padrões de crescimento.

Quando GLEASON adverte que só se valorize um segundo padrão de crescimento se este for, de fato, significativo, ele acrescenta mais um fator de individualidade ao sistema. Não é discutido, no texto ou em fotos, o quanto isto representa, em superfície ou número de glândulas. BAIN et alii, registraram uma pequena área de necrose no centro de um broto de crescimento cribriforme como segundo padrão de crescimento menos diferenciado: padrão 5 (6). Um foco diminuto de necrose foi, por nós, valorizado como padrão cinco, apenas quando acometendo área em arranjo sólido.

Observamos, ademais, que em alguns espécimes, somente o componente prevalente foi assinalado na segunda leitura e uma pequena fração de padrão secundário foi negligenciada. A indagação que surge, a este respeito é qual a importância dos setores menos volumosos, quando se detectam três ou até quatro diferentes padrões de crescimento, no seu comportamento clínico? Nós entendemos que todos estes pontos merecem ser mais bem explorados, prospectivamente, para avaliação e confronto com a manifestação da índole biológica do tumor.

Com relação ao adenocarcinoma cribriforme, embora o autor o caracterize como massa bem delimitada de crescimento de glândulas dentro de glândula, surpreendem-

-se publicações ilustradas com fotomicrografias de neoplasias de limites imprecisos, francamente infiltrativas, num arranjo de glândulas anastomosantes, correspondendo, na verdade, ao adenocarcinoma padrão quatro de GLEASON (59). Além disso, GLEASON descreve, no padrão quatro, apenas o encontro de glândulas médias e pequenas e nós pudemos detectar, também, glândulas volumosas ramificantes e fusionadas (Fig. 18, pág. 50). Utilizando o método GLEASON, SAINT-ANDRÉ et alii, também experimentaram alguma dificuldade em reconhecer o chamado aspecto de glândulas fusionadas (72).

#### Reprodutibilidade intra-observador - método MOSTOFI

Na Tabela 1D (pág. 108 ) que apresenta a análise comparativa entre as duas observações pelo método MOSTOFI, nota-se satisfatória consistência, obtida em quase 90% dos espécimes. Também não se observou diferença estatisticamente significativa entre as duas medidas (Tabs. 10 e 11, págs. 118 ), tanto no material obtido por RTU, como por prostatectomia aberta. Entretanto, em 2,14% das neoplasias, verificou-se diferença de dois graus, de grande relevância neste sistema, que agrupa os tumores em apenas três padrões.

#### Fatores que dificultam o emprego - método MOSTOFI

Conforme discutido para o método GLEASON, sentimos igualmente, dificuldade na avaliação da extensão em tumores com mais de um aspecto histológico. Em neoplasias exibindo um aspecto intermediário, como o de glândulas fusionadas, quase em arranjo sólido, com áreas medulares e núcleos contraídos, na dependência da opção dada ao padrão predominan

te, poder-se-ia atribuir tanto grau um como três. A qualidade do preparado influi bastante no emprego de qualquer um dos métodos mas, especialmente neste, que não distingue os diferentes aspectos do arranjo glandular. As glândulas pequenas que se esfacelam ou são pinçadas, simulam neoplasias sólidas e o grau atribuído pode oscilar entre um e três (Fig. 31, pág.54).

A graduação pelo sistema MOSTOFI consome tempo superior ao dos demais porque é necessária uma avaliação preliminar de toda a extensão tumoral, para se estimar o padrão estrutural predominante, sob baixo aumento para, só então, em aumento maior, analisar o componente nuclear.

#### Reprodutibilidade do padrão nuclear isolado - método MOSTOFI

Obtivêmos, também (Tab. 1D, pág.108), consistência bastante elevada, na análise dos padrões estruturais (90, 64%), uma vez que este sistema distingue apenas dois aspectos: formação ou não de glândulas. Observa-se que a consistência intra-observador é bem menor para o componente nuclear (77,69%). Pormenores estruturais são mais reprodutíveis que pormenores celulares (28). VOETH & STEWER (85), utilizando um método de graduação citológica para esfregaços de punção-biopsia da próstata, obtiveram uma taxa de auto-reprodutibilidade de apenas 60%. SILVERBERG, examinando tumores de músculo liso uterino verificou considerável variação na avaliação da frequência de mitoses mas que, em associação à análise de outros aspectos estruturais, permitiu boa correlação prognóstica (76). Desta forma, caracteres citológicos / nucleares, embora úteis como fatores diagnósticos e prognósticos, não devem ser utilizados como critério único. De fato, a análise comparativa entre as leituras dos graus nucleares mostra uma di

ferença estatisticamente significativa (Tab. 22, pág. 124). Nos resultados conflitam com os de HARADA, MOSTOFI et alii, que encontraram mínima variação na taxa de reprodutibilidade do aspecto nuclear (48).

Desde a época de VIRCHOW, ficou estabelecido que as anormalidades nucleares representavam o marco do câncer (33). Não obstante a forma da célula e do núcleo refletem importantes alterações do controle da expressão genética, o método GLEASON não avalia diretamente estes parâmetros. Observou-se que a matriz nuclear, responsável por sua forma desempenha papel significativo porque é o ponto de fixação dos andrógenos ao núcleo da célula prostática e possui sítios fixos para a síntese de DNA (33). Apesar de o método GLEASON não considerar a morfologia nuclear, foi demonstrada boa correlação entre anaplasia e graus de GLEASON. Quando se eleva o grau de anaplasia, aumentam também os seus graus (84).

Em 1986, GAETA et alii, estudando 203 doentes concluem que, no sistema por ele proposto, o grau glandular estava mais relacionado ao tempo de evolução livre de doença do que o grau nuclear e que a soma dos graus nuclear e arquitetural mostrou melhor correlação que o máximo de um dos dois, como anteriormente proposto (42). Associando-se ao estágio, houve ainda, melhor correlação com o tempo de evolução livre de doença, de forma que o grau nuclear não acrescentou nada ao glandular. Considerando-se que o grau de anaplasia acrescenta um elemento sempre presente de subjetividade ao método, discordamos dos autores que propõe a introdução da anaplasia nuclear ao sistema GLEASON, para aprimorar sua acurácia prognóstica.(78)

Reprodutibilidade do padrão nuclear isolado - método BÖCKING

Nesta mesma linha de raciocínio, o sistema BÖCKING, que considera a anaplasia nuclear, traria mais informações concernentes, à biologia tumoral. Todavia, conforme demonstrado na Tabela 23 (pág. 124 ), há uma diferença, estatisticamente significativa entre os graus nucleares, nas duas leituras. Observa-se também, que os achados relativos à área de menor diferenciação (sistema BÖCKING) são, ainda, menos reprodutíveis que pelo padrão predominante (sistema MOSTOFI). A maior parte das diferenças de leitura foi verificada entre os graus nucleares dois e três.

Reprodutibilidade intra-observador comparativamente aos dados da literatura - método BÖCKING

Na publicação original do método, o autor descreve, de forma bastante subjetiva, as características de cada padrão e não menciona qual o volume da área menos diferenciada a ser determinada. Na Tabela 1F (pág. 109 ), verifica-se, no entanto, que o grau nuclear pouco alterou o nível de consistência no grau final combinado. Assim, a intimidade deste método permite que, além de avaliar o parâmetro nuclear, se mantenha a mesma taxa de reprodutibilidade do padrão arquitetural. Com efeito, não há diferença estatisticamente significativa entre os graus atribuídos nas duas leituras, tanto no grupo "RTU" como no grupo "Prostatectomia" (Tabs. 16 e 17, pág. 121 ) e, na quase totalidade das neoplasias, a discordância entre as duas medidas foi de apenas um grau.

Para o autor, a avaliação isolada dos padrões de crescimento e anaplasia nuclear, além de ter signifi

cado prognóstico, minimiza a chance de erro de leitura e, portanto aumenta a acurácia diagnóstica. Igualmente em nossos achados (Tab. 1A, pág. 106 ) muitas das neoplasias apresentaram dissociação entre a anaplasia nuclear e a diferenciação tecidual.

A reprodutibilidade intraobservador foi testada pelo próprio autor e SVANHOLM & MYGIND (79); Nós observamos que BÖCKING, empregando o seu próprio método, obteve resultados superiores aos nossos e aos de SVANHOLM. A reprodutibilidade inter-observador obtida pelo autor também foi superior a de outros trabalhos (63,79). MORENAS et alii, analisando, em conjunto, a reprodutibilidade e a acurácia prognóstica do sistema BÖCKING, consideraram-no superior aos de GLEASON, MOSTOFI e M.D. ANDERSON HOSPITAL (63).

#### Evolução do grau histológico no curso da doença

Há uma polêmica na literatura, quanto à área a ser valorizada na graduação: a predominante ou a de menor diferenciação. Os autores que gradua a neoplasia pela área de menor diferenciação acreditam que ela é que indica o potencial biológico do tumor (17,84). Os dados de GLEASON mostram que as taxas de mortalidade, embora se correlacionassem bem com as áreas menos diferenciadas, eram mais relacionadas ao padrão predominante. Para BÖCKING, a fração do tumor que irá decidir o destino do doente será a área de menor diferenciação, que terá o ritmo de crescimento mais rápido e, portanto, maior malignidade. Deste modo o autor entendeu porque, em apenas 5% das ressecções tumorais feitas seis meses após a biopsia, o diagnóstico teve que ser mudado para um grau a ma

rebiopsiados num espaço superior a seis meses (doentes números 13,31,33,58,59,61,72,80,101,110,118 e 136). Destes 46% aumentaram um grau de MOSTOFI, 38% entre dois a quatro graus de GLEASON (soma) e apenas um tumor aumentou um grau de BÖCKING. Estes valores, contudo, não se mostraram significativos, à análise estatística. Baseado em pequeno número de biopsias repetidas, GLEASON observou que muitas das neoplasias mantêm sua aparência inicial por longos períodos de tempo, em que pese serem rebiopsiados apenas doentes cujos cânceres progrediram clinicamente. Prolongado tempo de sobrevivência e rara ocorrência de mortes pelo câncer no grupo de tumores de baixo grau não poderiam ser observados se houvesse freqüente e inexorável progressão para graus de malignidade mais altos. De fato, WIEDERANDERS et alii (89), só observaram variação nos graus mais altos e outros investigadores, nas metástases (36,58). Doentes que foram a óbito em decorrência direta dos seus cânceres mostraram, à necropsia graus histológicos maiores do que aqueles atribuídos inicialmente, à análise do material cirúrgico (31). Também foi demonstrada, em 54 doentes, desdiferenciação progressiva em biopsias subseqüentes (19). Estas conclusões todas são sujeitas a crítica, porque se baseiam na análise evolutiva dos tumores mais agressivos.

#### Distribuição dos tumores nos graus de BÖCKING, comparativamente aos achados do autor

Qual a extensão do componente menos diferenciado a ser considerada: uma, duas ou, no mínimo, dez glândulas? Quando a área considerada é muito pequena, ela pode, como verificamos, ser menosprezada numa segunda leitura acrescentando um fator de subjetividade ao método. A propósito, es

ta área poderia não ser representada na biopsia de agulha, de sorte que o grau final, no material cirúrgico seria maior. É possível que em nosso material tenhamos valorizado áreas muito pequenas de menor diferenciação pois encontramos um excesso de graus altos, relativamente aos achados do autor (Tabela 41).

Tabela 41 - número de tumores em porcentagem:

<u>Grau</u>	0	BÖCKING
I	10,7	8,0
II	33,0	57,0
III	56,1	35,0

Distribuição dos tumores, em porcentagem, segundo o método BÖCKING, sendo 0 = resultado deste trabalho.

Um ponto interessante é que, neste método, pequenas glândulas fusionadas e anastomosantes, sem delimitação colagênica precisa, num caráter nitidamente infiltrativo, são graduadas num padrão inferior ao cribriforme, diferentemente do GLEASON.

Influência do número de fragmentos analisados e do procedimento cirúrgico adotado

BÖCKING, discute que métodos como os de GLEASON e MOSTOFI, que empregam o parâmetro estrutural quantitativamente predominante, dão muito peso ao tamanho da amostragem e introduzem um outro critério subjetivo: a quantificação de áreas de diferentes padrões de crescimento. Nosso trabalho se baseia em material selecionado retrospectivamente e não obedece, por isso, a uma padronização na retirada dos cortes histológicos (Tabs. 1 e 1C, págs. 103 e 108 ). Não observamos interferência de amostragem, ou da forma de cirurgia efetuada,

na reprodutibilidade de ambos os tipos de métodos, BÖCKING ou (MOSTOFI e GLEASON) Tabs. 16 a 21, págs. 121 a 123 ).

### Valor preditivo do grau histológico para estadiamento clínico

O sucesso de uma cirurgia para câncer reside na remoção do tumor todo, enquanto ainda está localizado no seu órgão primário. Pesquisas em metástases, no modelo animal, sugerem que os tumores são capazes de enviar células malignas por via sanguínea ou linfática, mesmo quando sua massa é pequena (83). Portanto, variações no potencial metastático de um tumor e não meramente, as suas dimensões, vão determinar o sucesso do tratamento precoce. Quando doentes foram agrupados de acordo com seus estádios clínicos e graus histológicos, verificou-se que a graduação histológica tem poder preditivo adicional àquele do estágio clínico e que ambos, combinados, discriminação preditiva mais forte (44).

Grau tumoral e estágio não são variáveis prognósticas independentes (74). A maior parte das neoplasias focais é bem diferenciada (47), enquanto que a maioria dos tumores indiferenciados é extensa e, grau a grau, neoplasias disseminadas têm pior prognóstico que as focais. Assim, grau tumoral é, até certo ponto, preditivo do estágio tumoral (26,38). Em nosso material, os três métodos estudados se mostraram preditivos para estadiamento clínico (Tabs. 35 e 36, págs. 131 e 132 ), uma vez que todos se associam ao estágio, tanto no material obtido por RTU, como por prostatectomia. Notamos, ademais, alta correlação entre eles (Tab. 37, pág. 132 ), porém uma tendência aos métodos GLEASON e BÖCKING assinalarem graus mais altos aos mesmos tumores, relativamente ao sistema MOSTOFI (Tab. 1G, Gráf. 2, pág. 110).

Esta relação enfatiza a acurácia do grau tumoral em predizer taxas de mortalidade, uma vez que tumores pouco diferenciados também tendem a ser mais avançados. Cabe ressaltar aqui que, dos três métodos, o único que acusou a diferença de estágio clínico entre dois grupos (prostatectomia e ressecção trans-uretral foi o método de BÖCKING (Tabs. 30 a 34, págs. 129 a 131 ). Nossos achados destacam a importância de se buscar métodos cada vez mais simples e acurados que, através de técnicas objetivas e reprodutíveis permitam que se identifique o tumor que vai progredir e qual o melhor programa terapêutico. Mesmo havendo variação na graduação histológica intra e inter-observador, o grau tumoral se mostra fortemente relacionado ao prognóstico (4). O uso rotineiro da gradação histológica permitirá que se agrupem doentes com riscos uniformes de progressão, para aprimoramento de testes comparativos às diferentes modalidades terapêuticas. Muito embora todos os sistemas, por nós estudados, sejam reprodutíveis, há um caráter subjetivo, um sentido íntimo presente em cada um, que poderia, até, indicar a mudança radical de conduta terapêutica. Este fato deve-nos instigar a uma nova leitura a cada tumor.

## CONCLUSÕES

1º) Os três métodos estudados são reprodutíveis: não há diferença estatisticamente significativa entre os graus atribuídos, em duas leituras consecutivas intra-observador ao adenocarcinoma da próstata, pelos métodos MOSTOFI, BÖCKING e GLEASON.

2º) O número de fragmentos representativos de cada neoplasia não altera a reprodutibilidade de nenhum dos três métodos.

3º) O tipo de cirurgia efetuada (RTU ou prostatectomia aberta) não altera a reprodutibilidade intra-observador dos graus atribuídos, em duas leituras consecutivas, ao adenocarcinoma da próstata, segundo os métodos MOSTOFI, BÖCKING e GLEASON.

4º) A inconsistência máxima obtida entre as duas leituras na soma dos padrões primário e secundário de GLEASON não ultrapassou a dois graus, numa escala que oscila de dois a dez.

5º) Esta inconsistência, no método GLEASON, muito dificilmente resultaria em mudança de orientação terapêutica.

6º) À aplicação do método MOSTOFI (escala de 1 a 3) obteve-se consistência intra-observador superior à do GLEASON, porém, 2,14% dos tumores com diferença de dois graus. Nestes doentes se a decisão terapêutica se baseasse apenas na graduação histológica, haveria mudança radical de conduta terapêutica.

7º) No método BÖCKING (escala de 1 a 3), em apenas 0,71% das neoplasias observou-se inconsistência de dois graus e a reprodutibilidade absoluta foi superior à do método GLEASON.

8º) Há diferença significativa entre os valores atribuídos aos padrões nucleares na leitura consecutiva intra-observador, tanto pelo método de MOSTOFI como de BÖCKING. A reprodutibilidade é ainda inferior no método BÖCKING. Portanto, métodos baseados apenas nos aspectos citológicos, a menos que se utilize metodologia sofisticada, não devem ser considerados como critério único na orientação terapêutica.

9º) A inconsistência nuclear não altera a reprodutibilidade do grau final de BÖCKING, comparativamente à análise isolada do padrão arquitetural.

10º) A graduação histológica, segundo quaisquer dos três métodos, é preditiva de estadiamento clínico.

11º) Embora haja associação entre a graduação histológica e estadiamento clínico segundo cada um dos métodos estudados, apenas o método BÖCKING acusou a diferença de estadiamento presente entre os grupos da prostatectomia aberta e RTU.

RESUMO

A graduação histológica do adenocarcinoma da próstata, de indiscutível relevância no prognóstico deste tumor, apresenta um caráter subjetivo que nos propusemos a estudar, testando a reprodutibilidade intra-observador de três dos sistemas de diferenciação tumoral mais empregados no momento: MOSTOFI, GLEASON e BÜCKING. Foram selecionadas 139 neoplasias e subdivididas em grupos de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico adotado na sua exérese (ressecção trans-uretral ou prostatectomia aberta) e segundo o número de fragmentos acometidos pelo tumor. Das observações dos doentes foi extraído o estágio clínico à admissão. Os cortes histopatológicos foram examinados em duas leituras consecutivas, pelo mesmo observador e assinalados os graus histológicos segundo cada um dos métodos sendo os resultados submetidos à análise estatística comparativa.

Os tumores ressecados via trans-uretral apresentaram estádios clínicos mais avançados, comparativamente aos de prostatectomia aberta.

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as duas leituras em nenhum dos três métodos.

Nem o tipo de cirurgia empregada nem o número de fragmentos acometidos pelo tumor influenciaram na reprodutibilidade dos graus histológicos em cada um dos métodos.

No método GLEASON, a inconsistência máxima observada entre as duas leituras, dificilmente resultaria numa possível mudança de conduta terapêutica, porém em aproximadamente 2% dos tumores no método MOSTOFI e em 0,7% no método

do BÖCKING haveria mudança de conduta.

Considerando-se apenas os graus nucleares, tanto no método MOSTOFI como no BÖCKING, evidenciou-se diferença estatisticamente significativa entre as duas leituras, porém, a inconsistência não alterou a reprodutibilidade dos graus finais.

Os graus de MOSTOFI, GLEASON e BÖCKING se mostraram preditivos de estadiamento clínico, porém apenas o método BÖCKING acusou a diferença na frequência do estágio clínico entre os tumores operados por ressecção trans-uretral ou prostatectomia aberta.

## SUMMARY

In carcinoma of the prostate, histological grade is a significant prognostic marker and may influence treatment planning. The main problem appears to be that grading is subjective. In the current investigation, intraobserver variation of the three most employed grading systems - MOSTOFI, GLEASON and BÖCKING is examined.

A set of histological sections of 139 prostatic carcinomas were graded twice by a single pathologist on two different attempts. The cases were subdivided according to type of surgical procedure (Transurethral resection or suprapubic resection) and to the number of fragments containing tumor. Clinical stage was determined in 129 cases according to WHITMORE. The intraobserver variation was assessed using a standard statistical analysis package - stepwise discriminant analysis.

Tumors obtained by transurethral resection showed significantly higher clinical stages when compared with those from suprapubic prostatectomy. No significant difference was noted between the histological grades found in the two examinations by any of the three methods used. Neither the type of surgical procedure nor the number of fragments with tumor influenced the reproducibility of histological grading within each system studied. In GLEASON'S system the intraobserver highest disagreement would not have resulted in change of therapy choice, but in 2% of tumors graded according to MOSTOFI'S system this would have occurred if the choice of therapy would depend on the grading results. If the tumors were

graded according only to the nuclear features, either according to MOSTOFI or to BÖCKING, there would have been significant intraobserver differences but such disagreements did not affect reproducibility of the final grades. MOSTOFI's, GLEASON's and BÖCKING's grades correlated strongly with clinical staging. However, only BÖCKING's grades displayed a significantly higher incidence of advanced clinical stage in tumors resected via transurethral route as compared to those obtained by enucleation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKDAS, A.; ÖZEN, H.A.; TUNCER, I.; TASAR, C. & REMZI, D.  
Incidental carcinoma of the prostate - factors  
influencing prognosis. Br J Urol. 58: 164-6, 1986.
2. AUGUST, C.Z. & OYASU, R. Adenocarcinoma of the prostate  
gland: a spectrum of differentiation. Arch Pathol Lab  
Med. 107: 501-2, 1983.
3. BAAK, J.P.A.; LINDEMAN, J.; OVERDIEP, S.H. & LANGLEY, F.A.  
Disagreement of histopathological diagnoses of different  
pathologists in ovarian tumors - with some theoretical  
considerations. Eur J Obs Gyn and Rep Biol. 13: 51-5,  
1982.
4. BAAK, J.P.A.; LANGLEY, F.A.; TALERMAN, A. & DELEMARRE,  
J.F.M. The prognostic variability of ovarian tumor  
grading by different pathogists. Gynecol Oncol. 27:  
166-72, 1987.
5. BABAIAN, R. J. & GRUNOW, A. Reliability of GLEASON  
grading system in comparing prostate biopsies with  
total prostatectomy specimens. Urology. 25: 564-7,  
1985.
6. BAIN, G.O.; KOCH, M. & HANSON, J. Feasibility of grading  
prostatic carcinomas. Arch Pathol Lab Med. 106: 265-7,  
1982.
7. BEIGUELMAN, B. Curso Prático de Bioestatística - Ribeirão  
Preto, Revista Brasileira de Genética, 1988.

8. BELT, E. & SCHROEDER, F. H. Total perineal prostatectomy for cancer of the prostate. J Urol. 107: 91-6, 1972.
9. BENSON, M.C. & WALSH, P.C. The application of flow cytometry to the assesment of tumor cell heterogeneity and the grading of human prostatic cancer: preliminary results. J Urol. 135: 1194-8, 1986.
10. BEYNON, L.L.; BUSUTTIL, A.; NEWSAM, J.E. and CHISHOLM, G.D. Incidental carcinoma of the prostate: selection for deferred treatment. Br J Urol. 55: 733-6, 1983.
11. BILLIS, A. Neoplasias malignas primárias do trato genit<sup>u</sup>rinário masculino. J Br Urol. 4: 286-92, 1978.
12. BILLIS, A. Carcinoma latente e lesões atípicas da prós<sup>u</sup>tata. Estudo em necropsias. Tese apresentada à FCM da UNICAMP para concurso de Livre Docência - Campinas, 1982.
13. BILLIS, A. Graduaçãohistológica do carcinoma da prós<sup>u</sup>ta-correlação com estadiamento clínico. J Br Urol. 9: 88-92, 1983.
14. BILLIS, A. Tumores da Próstata. In Urologia, Nelson Ro<sup>u</sup>drigues Netto Jr. - São Paulo, Ed. Roca, 1986.
15. BILLIS, A.; FERREIRA, U.; CASTILHO, L.N. & BACCILI, C. Carcinoma incidental (estádio A) da prós<sup>u</sup>tata em mate<sup>u</sup>rial de patologia cirúrgica. Importância do grau his<sup>u</sup>

- tológico (sistemas MOSTOFI, BÖCKING e GLEASON) e da extensão tumoral. J Br Urol. 14: 84-9, 1988.
16. BLUTE, M.L.; ZINCKE, H. & FARROW, G.M. Long - term followup of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate. J Urol. 136: 840-3, 1986.
  17. BÖCKING, A.; KIEHN, J. & HEINZEL-WACH, M. Combined histologic grading of prostatic carcinoma. Cancer. 50: 288-94, 1982.
  18. BRAUN, P.N.; AYALA, A.G.; ESCHENBACH, A.C.; HUSSEY, H. & JOHNSON, D.E. Histologic grading study of prostate adenocarcinoma: the development of a new system and comparison with other methods - a preliminary study. Cancer. 49: 525-32, 1982.
  19. BRAUN, P.N. The dedifferentiation of prostate carcinoma. Cancer. 15: 246-51, 1983.
  20. BRODERS, A.C. Carcinoma grading and practical application. Arch Path Lab Med. 2: 376-81, 1926.
  21. BRUMINI, R. Câncer no Brasil: dados histopatológicos - Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, 1982.
  22. BYAR, D.P. Grading prostate cancers (letters to the editor). Urology. 22: 462-3, 1983.

23. CANTRELL, B.B.; DEKLERK, D.P.; EGGLESTON, J.C.;  
BOITNOTT, J.K. & WALSH, P.C. Pathological factors  
that influence prognosis in stage A prostatic  
cancer: the influence of extent versus grade.  
J Urol. 125: 516-8, 1981.
24. CATALONA, W.J. & SCOTT, W.W. Carcinoma of the prostate:  
a review. J Urol. 119: 1-8, 1978.
25. CATALONA, W.J.; STEIN, A.J. & FAIR, W.R. Grading  
errors in prostatic needle biopsies: relation to the  
accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph  
node metastases. J Urol. 127: 919-22, 1982.
26. CATALONA, W.J. Grading and staging of prostate cancer.  
J Urol. 128: 747-8, 1982.
27. CATALONA, W.J. & AVIOLI, L.V. Diagnosis, staging and  
surgical treatment of prostatic carcinoma (clinical  
conference) Arch Int Med. 147: 361-3, 1987.
28. COINDRE, J.M.; TROJANI, M.; CONTESSO, G.; DAVID, M.;  
ROUESSE, J.; BUI, N.B.; BODAERT, A.; MASCAREL, G.;  
MASCAREL, A. & GOUSSOT, J.F. Reproducibility of a  
histopathologic grading system for adult soft tissue  
sarcoma. Cancer. 58: 306-9, 1986.
29. CORREA, R.J.; ANDERSON, R.G.; GIBBONS, R.P. & MASON,  
J.T. Latente carcinoma of the prostate - why the  
controversy? J Urol. 111: 644-6, 1974.

30. DELIDES, G.S.; GARAS, G.; GEORGOULI, G.; JIORTZIOTIS, D;  
LECCA, J.; LIVIA, T. & ELEMENOGLOU, J. Intralaboratory  
variations in the grading of breast carcinoma. Arch  
Path Lab Med. 106: 126-8, 1982.
31. DENIS, L.J. Clinical cancer of prostate. Influence of  
tumor stage and grade on five year survival. Acta  
Urol Belg. 40: 126-32, 1972.
32. DHOM, G. Incipient Prostate Cancer: Definition, histology  
and clinical consequences. In Recent Results in Cancer  
Research - Minimal neoplasia. Diagnosis and Therapy.  
Berlin, Ed. Springer, 1988.
33. DIAMOND, D.A.; BERRY, S.J.; JEWETT, H.J.; EGGLESTON, J.  
C. & COFFEY, D.S. A new method to assess metastatic  
potential of human prostate cancer: relative nuclear  
roundness. J Urol. 128: 729-34, 1982.
34. EL-MAHDI, A.M.; OLIPHANT, L.D. & SCHELLHAMMER, P.F.  
Prognostic value of poorly differentiated prostatic  
adenocarcinoma. Urology. 21: 566-9, 1983.
35. EPSTEIN, J.T.; PAULL, G.; EGGLESTON, J.C. & WALSH, P.C.  
Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma:  
a study of 94 cases with extended followup. J Urol.  
136: 837-9, 1986.
- 35.a. EVANS, N.; BARNES, R.W & BROWN, A.F. Carcinoma of the  
prostate - correlation between the histologic

- observations and the clinical course apud. DIAMOND, D.A.; BERRY, S.J.; JEWETT, H.J.; EGGLESTON, J.C. & COFFEY, D.S. A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer: relative nuclear roundness. J Urol. 128: 729-34, 1982.
36. FAN, K. & PENG, C.F. Predicting the probability of bone metastasis through histological grading of prostate carcinoma: a retrospective correlative analysis of 81 autopsy cases with antemorten transurethral resection specimen. J Urol 130: 708-11, 1983.
37. FARIA, J.L.; MILANI, V.P.; ALBINO Fº, J. & MOREIRA Fº, D.J.C. Geographic pathology and epidemiology of cancer in Brazil (South America). In Cancer Campaign, vol. 6, Cancer Epidemiology, Grundmann, E.; Stuttgart, New York, Gustav Fischer Verlag, 1982.
38. FAUL, P.; EISENBERGER, F. & ELSÄSSER, E. Metastatic involvement of pelvic lymph node in relation to the morphological differentiation grade and clinical status of prostatic cancer. Urologe. 24: 326-9, 1985.
39. FOOT, N.C.; HUMPREYS, G.A. & COATS, E.C. Carcinoma of the prostate: A review of 162 cases with pathological classification. N Y State J Med. 50: 84-8, 1950.
40. FRANKFURT, O.S.; CHIN, J.L.; ENGLANDER, L.S.; GRECO, W.R.; PONTES, J.E. & RUSTUM, Y.M. Relationship between DNA ploidy, glandular differentiation and tumor spread

41. GAETA, J.F.; ASIRWATHAM, J.E.; MILLER, G. & MURPHY, G.P.  
Histologic grading of primary prostatic cancer: a new approach to an old problem. J Urol. 123: 689-93, 1980.
42. GAETA, J.F.; ENGLANDER, L.C. & MURPHY, G.P. Comparative evaluation of national prostatic cancer treatment group and GLEASON systems for pathologic grading of primary prostatic cancer. Urology. 27: 306-8, 1986.
43. GLEASON, D.F. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 50: 125-8, 1966.
44. GLEASON, D.F. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Urologic Pathology: The Prostate, M. Tannenbaum - Philadelphia, Lea & Febiger, 1977.
45. GUILLEYARDO, J.M.; SARMA, D.P.; JOHNSON, W.D.; AKAZAKI, K. & CORREA, P. Incidental prostatic carcinoma: tumor extent versus histologic grade. Urology. 20:40-2, 1982.
46. GUINAN, P.; TALLURI, K.; NAGUBADI, S.; SHARIFI, R.; RAY, V. & SHAW, M. Evaluation of GLEASON classification system in prostate cancer. Urology. 21: 458-60, 1983.
47. HAAPIAINEN, R.; RANNIKKO, S.; MÄKINEN, J. & ALFTHAN, O.  
To carcinoma of the prostate: influence of tumor extent and histologic grade on prognosis of untreated patients. Eur Urol. 12: 16-20, 1986.

48. HARADA, M.; MOSTOFI, F.K.; CORLE, D.K.; BYAR, D.P. & TRUMP, B.F. Preliminary studies of histological prognosis in cancer of the prostate. Cancer Treat Rep. 61: 223-5, 1977.
49. HELPAP, B. BEDEUTUNG VON KLASSIFIKATION. Grading und Regressions - Grading für Prognose und Therapie des Prostatacarcinoms. Ber Path. 101: 3-13, 1985.
50. HENSON, D.E. The histological grading of neoplasm. Arch Pathol Lab Med. 112: 1091-6, 1988.
51. HUBEN, R.P. & MURPHY, G.P. Prostate cancer: and update. CA. 36: 274-92, 1986.
52. KAHLER, J.E. Carcinoma of the prostate gland: a pathologic study. Mayo Clin Proc. 13: 589-92, 1938.
53. KAHLER, J.E. Carcinoma of prostate gland: pathologic study. J Urol. 41: 557-74, 1939.
54. KHALIFA, N.M. & JARMAN, W.D. A study of 48 cases of incidental carcinoma of the prostate followed 10 years or longer. J Urol. 116: 329 -30, 1976.
55. KRAMER, S.A.; SPAHR, J.; BRENDLER, C.B.; GLENN, J.F. & PAULSON, D.F. Experience with GLEASON's histopathologic grading in prostatic cancer. J Urol. 124: 223-25, 1980.

56. KRAMER, S.A.; TATUM, A.C.; WALKER, A.; HINSHAW, W.; COX, E. & PAULSON, D.F. Histologic grading as predictor of response to chemotherapy in patients with prostatic adenocarcinoma. Urology. 18: 377-9, 1981.
57. LEE, S.S.; TSENG, C.H.; HLIANG, U. & GUINAN, P. Prognostic value of a new histologic classification of carcinoma of prostate. Surg Forum. 30: 570-1, 1979.
58. McCULLOUGH, D.L.; PROUT, G.R. JR. & DALY, J.J. Carcinoma of the prostate and lymphatic metastases. J Urol. 111: 65-71, 1974.
- 58.a. McLAUGHLIN, A.P.; SALTZSTEIN, S.L.; McCULLOUGH, D.L. & GITTES, R.F. Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. J Urol. 115: 89-94, 1976.
59. McNEAL, J.E.; REESE, J.H.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S. & STAMEY, T.A. Cribriform adenocarcinoma of the prostate. Cancer. 58: 1714-19, 1986.
60. MEIJER, C.J.L.M.; LOQ, E.M.V.; VLOTEN, W.A.V.; VELDE, E.A.V.D.; SCHEFFER, E. & CORNELISSE, C.J. Early diagnosis of mycosis fungoides and SÉZARY's syndrome by morphometric analysis of lymphoid cells in the skin. Cancer. 45: 2864-71, 1980.
61. MOBLEY, T.L. & FRANK, I.N. Influence of tumor grade on survival and on serum acid phosphatase levels in metastatic carcinoma of the prostate. J Urol. 99: 321-3, 1968.

62. MONTENEGRO, M.R.; DUARTE, G.G. & LION, M.F. Incidência de neoplasias em 30.016 necropsias. An Fac Med Univ São Paulo. 27: 151-204, 1953.
63. MORENAS, A.; SIROKY, M.B.; MERRIAM, J. & STILMANT, M.M. Prostatic adenocarcinoma: Reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems. Hum Pathol. 19: 595-7, 1988.
64. MOSTOFI, F.K. Grading of prostatic carcinoma. Cancer Chemother Res. 59: 111-17, 1975.
- 64.a. MUIR, E.G. Carcinoma of the prostate apud MOSTOFI, F.K. Grading of prostatic cancer. Cancer chemother Res. 59: 111-17, 1975
- 65.a. OOMS, E.C.M.; ANDERSON, W.A.D.; ALONS, C.L.; BOON, M.E. & VELDHUIZEN, R.W. Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. Hum Path. 14: 140-3, 1983.
- 65.b. OOMS, E.C.M.; KURVER, P.H.J.; VELDHUIZEN, R.W.; ALONS, C.L. & BOON, M.E. Morphometric grading of bladder tumors in comparasion with histologic grading by pathologists. Hum Path. 14: 144-50, 1983.
66. OOMS, E.C.M.; BLOK, A.P.R. & VELDHUIZEN, R.W. The reproducibility of a quantitative grading system of bladdertumors. Histopathology. 9: 501-9, 1985.
- 66.a. PALMA, P.C.R & RODRIGUES NETTO, N.JR. A correlação do sistema GLEASON de gradação histológica com a

presença de metástases ganglionares no adenocarcinoma da próstata. J Bras Urol. 13: 91-94, 1987.

67. PARFITT, H.E.JR.; SMITH, J.A.JR.; SEAMAN, J.P. & MIDDLETON, R.G. Surgical treatment of stage A<sup>2</sup> Prostatic Carcinoma: Significance of tumor grade and extent. J Urol. 129. 763-5, 1983.
68. PAULSON, D.F.; PISERCHIA, P.V. & GARDNER, W. Predictors of lymphatic spread in prostatic adenocarcinoma: uro-oncology research group study. J Urol. 123: 697-9, 1980.
69. PONTES, J.E.; WAJSMAN, Z.; HUBEN, R.P.; WOLF, R.M. and ENGLANDER, L.S. Prognostic factors in localized prostatic carcinoma J Urol. 134: 1137-9, 1985.
70. POOL, T.L. & THOMPSON, G.J. Conservative treatment of carcinoma of the prostate. J Am Med Assoc. 160: 833-7, 1956.
71. SAGALOWSKY, A.I.; MILAM, H.; REVERLEY, L.R. & SILVA, F. G. Prediction of lymphatic metastases by GLEASON histologic grading in prostatic cancer. J Urol. 128: 951-2, 1982.
72. SAINT-ANDRÉ, J.P.; ROUSSELET, M.C.; SIX, P.; BERTRAND, G. & SORET, J.Y. Carcinomes Prostatiques: histopronostic, valeur pronostique de l'index de GLEASON. Bull Cancer. 72: 414-22, 1985.

73. SEPPELT, U.; SPRENGER, E. & HEDDERICH, J. DNA oriented automated malignancy diagnosis and malignancy grading in prostatic cancer. Urol Int. 40: 76-81, 1985.
74. SHARKEY, F.E.; DUSENBERY, D.M.; MOYER, J.E. & BARRY, J. D. Correlation between stage and grade in prostatic adenocarcinoma: a morphometric study. J Urol. 132: 602-5, 1984.
75. SHELDON, C.A.; WILLIAMS, R.D. & FRALLEY, E.E. Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification. J Urol. 124: 626-31, 1980.
76. SILVERBERG, S.G. Reproducibility of the mitosis count in the histologic diagnosis of smooth muscle tumors of the uterus. Hum Pathol. 7: 451-4, 1976.
77. SMITH, J.A.JR.; SEAMAN, J.P.; GLEIDMAN, J.B. & MIDDLETON, R.C. Pelvic lymph node metastasis from prostatic cancer: influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. J Urol. 130: 290-2, 1983.
78. SOGANI, P.C.; ISRAEL, A.; LIEBERMAN, P.H.; LESSER, M.L. & WHITMORE, W.F.JR. Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. Urology. 25: 223-7, 1985.
79. SVANHOLM, H. & MYGIND, H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. 93: 67-71, 1985.

80. TANAKA, T. Proliferative activity in dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Path Res Pract. 181: 531-9, 1986.
81. THOMAS, G.D.H.; DIXON, M.F.; SMEETON, N.C. & WILLIAMS, N.S. Observer variation in the histological grading of retal carcinoma. J Clin Pathol. 36: 385-91, 1983.
82. THOMAS, R.; LEWIS, R.W.; SARMA, D.P.; COKER, G.B.; RAO, M.K. & ROBERTS, J.A. Aid to accurate clinical staging-  
- histopathologic grading in prostatic cancer. J Urol. 128: 726-8, 1982.
83. TOMASINO, R.M.; MARASA, L.; MORELLO, V.; OCELLO, F.; VIOLA, G. & ORESTANO, F. Il microcarcinoma della prostata. Studio anatomo patologico e clinico di 36 casi. Pathologica. 74: 241-55, 1982.
84. TOMASINO, R.M.; ORESTANO, F. & MORELLO, V. Il "grading" del carcinoma prostatico. Analisi comparativa di alcuni differenti criteri di valutazione. Pathologica. 79: 555-69, 1987.
85. VOETH, C.; DROESE, M. & STEUER, G. Results from cytologic grading of prostatic carcinoma. Urologe. 17: 367-70, 1978.
86. YATANI, R.; SHIRAISHI, T.; SOGA, T.; YABANA, T.; CHIGUSA, I. & SHIBATA, H. Reliability of cytological grading of prostatic carcinoma compared with histological grading. Pathol Res Pract: 180: 68-73, 1985.

87. YATANI, R.; SHIRAIISHI, T.; AKAZAKI, K.; HAYASHI, T.; HEILBRUN, L.K. & STEMMERMANN, G.N. Incidental prostatic carcinoma = morphometry correlated with histological grade. Virchows Arch. 409: 395-405, 1986.
- 87.a. WHITMORE, W.F.JR. The natural history of prostatic cancer. Cancer. 32: 1104-12, 1973.
88. WHITMORE, W.F.JR. Stage A prostatic cancer (Editorial) J.Urol. 136: 883, 1986.
89. WIEDERANDERS, R.E.; STUBER, R.V.; MOTA, C.; O'CONNEL, D. & HASLAM, G.J. Prognostic value of grading prostatic carcinoma. J Urol. 89: 881-8, 1963.
90. ZINCKE, H.; FARROW, G.M.; MYERS, R.P.; BENSON, R.C.JR.; FURLOW, W.L. & UTZ, D.C. Relationship between grade and stage of adenocarcinoma of the prostate and regional pelvic lymph node metastases. J Urol. 128: 498-501, 1982.

TABELAS & GRÁFICOS

TABELA 1

CASO Nº	ESTAD	FREGPOST	TOTFRAG	TXFRAG +	MOSTOF 1	MOSTOF 2	GLEASN 1	GLEASN 2	BÖCKIN 1	BÖCKIN 2	GRNM 1	GRNM 2	GRNB 1	GRNB 2
1	1	2	2	1	2	2	7	7	3	3	2	2	3	2
2	1	1	3	.33	2	2	7	7	3	3	2	2	3	3
3	-	3	3	1	2	2	6	6	2	2	2	2	2	2
4	2	3	3	1	2	2	7	7	2	3	2	2	3	2
5	2	3	3	1	2	2	6	8	2	3	2	2	2	2
6	2	2	2	1	3	3	10	10	3	3	3	3	3	2
7	2	3	3	1	2	2	7	7	2	2	2	2	3	2
8	1	8	8	1	3	3	9	8	3	3	2	3	2	2
9	1	1	3	.33	3	2	8	8	2	2	2	2	2	2
10	2	1	1	1	3	3	8	8	3	3	3	3	3	3
11	1	2	2	1	3	3	10	10	3	3	3	3	3	3
12	2	2	2	1	2	2	7	7	2	3	2	2	2	2
13	2	3	3	1	2	2	6	7	2	2	2	2	2	2
14	-	2	2	1	2	2	6	7	2	2	2	2	2	3
15	2	6	6	1	2	3	8	9	3	3	2	2	3	3
16	1	2	39	.05	1	1	6	5	1	1	1	1	1	1
17	2	4	5	.80	3	3	10	9	2	2	2	2	2	2
18	1	2	55	.04	2	2	7	7	2	2	2	2	2	2
19	2	2	2	1	2	2	7	7	2	2	2	2	2	2
20	2	1	1	1	3	3	9	9	3	3	2	3	3	2
21	1	7	47	.15	1	1	5	5	1	1	1	1	2	2
22	5	7	7	1	3	3	10	10	3	3	3	3	3	2
23	5	9	9	1	3	3	8	8	3	3	2	2	3	3
24	1	1	11	.09	2	2	6	7	2	2	2	2	2	2
25	1	2	3	.67	3	3	10	10	3	3	3	3	3	3
26	4	10	10	1	3	3	8	8	3	3	3	2	2	2
27	1	1	1	1	1	1	4	2	1	1	1	1	1	1
28	3	3	3	1	2	2	8	7	3	2	2	2	2	2
29	1	10	11	.91	2	2	7	7	2	2	2	2	2	2
30	4	9	9	1	2	1	6	7	2	2	2	1	2	2
31	4	7	7	1	2	1	7	7	2	2	1	1	2	2
32	1	1	2	.50	1	1	3	4	1	1	1	1	1	1
33	2	3	3	1	3	3	10	10	3	3	2	2	2	3
34	-	7	7	1	2	3	9	9	3	3	2	2	3	3
35	1	1	2	.50	1	1	6	6	2	2	1	1	2	2
36	1	3	31	.10	1	1	6	5	1	1	1	1	2	1
37	1	1	11	.09	1	1	4	2	1	1	1	1	1	1
38	2	25	27	.93	2	2	7	7	3	3	2	2	3	3
39	2	4	10	.40	3	3	8	10	3	3	3	3	2	3
40	2	6	8	.75	2	2	6	6	2	2	2	2	2	2
41	2	1	14	.07	1	1	8	8	1	1	1	1	1	1
42	2	19	21	.90	2	3	7	7	3	3	2	2	2	2
43	1	25	53	.47	1	2	7	6	2	2	1	2	2	2
44	-	3	3	1	3	3	8	10	3	3	3	2	3	2
45	2	5	14	.36	3	3	10	10	3	3	3	3	2	2
46	2	53	60	.88	3	2	7	8	3	3	3	2	3	2
47	-	27	27	1	3	3	7	7	2	3	2	2	2	2
48	2	22	23	.96	3	2	8	8	3	3	3	2	2	3
49	5	33	33	1	3	3	10	10	3	3	2	2	2	2
50	4	39	46	.85	2	2	6	7	2	3	2	2	2	2

TABELA 1 (cont.)

CASO Nº	ESTAD	FREGPOST	TOTFRAG	TXFRAG +	MOSTOF 1	MOSTOF 2	GLEASN 1	GLEASN 2	BÖCKIN 1	BÖCKIN 2	GRNM 1	GRNM 2	GRNB 1	GRNB 2
51	5	28	44	.64	2	2	8	8	2	3	2	2	2	3
52	5	1	6	.17	3	3	8	8	1	2	1	1	1	1
53	1	2	4	.50	2	2	6	6	2	2	2	2	2	2
54	-	15	15	1	3	3	10	10	3	3	2	2	3	2
55	2	9	10	.90	3	3	10	10	3	3	2	2	3	2
56	2	8	8	1	3	3	8	8	3	3	1	1	2	2
57	2	9	9	1	1	1	7	7	2	2	1	1	2	2
58	2	4	4	1	2	2	8	8	3	3	2	2	3	2
59	1	3	10	.30	2	2	6	6	3	2	2	2	3	2
60	5	6	8	.75	2	2	8	8	3	3	2	2	2	3
61	2	2	16	.13	1	1	6	6	1	1	1	1	1	1
62	2	5	13	.38	2	2	6	7	2	2	2	2	2	2
63	2	11	11	1	2	2	7	7	2	2	2	2	2	2
64	2	14	14	1	1	2	6	7	3	2	1	2	2	1
65	5	6	6	1	3	3	10	10	3	3	2	2	2	2
66	1	3	23	.13	1	1	6	6	3	3	2	2	3	2
67	1	10	10	1	3	3	8	8	3	3	1	1	1	1
68	1	9	19	.47	3	3	8	8	3	3	2	2	2	2
69	5	11	11	1	3	2	8	8	3	3	2	2	2	2
70	5	12	12	1	3	3	7	7	3	3	3	2	3	3
71	5	7	11	.64	3	3	9	10	2	3	2	2	1	2
72	1	1	9	.11	3	3	8	9	3	2	2	2	2	1
73	2	8	8	1	2	2	8	9	3	2	2	2	2	1
74	2	1	6	.17	3	2	8	8	3	3	3	2	2	3
75	2	2	18	.11	1	1	4	5	1	1	1	1	1	1
76	2	2	9	.22	1	1	8	9	1	1	1	1	1	1
77	2	2	9	.22	3	2	8	8	3	2	2	2	2	1
78	2	14	14	1	2	3	8	7	3	3	2	3	3	3
79	3	13	14	.93	3	3	10	8	3	3	3	3	3	3
80	2	6	6	1	3	3	7	7	3	3	3	3	3	3
81	3	4	6	.67	3	3	6	8	2	3	3	2	2	2
82	1	10	31	.32	2	1	7	7	2	1	2	1	2	1
83	5	5	5	1	2	2	6	6	3	2	2	2	3	2
84	2	10	13	.77	2	2	8	7	3	3	2	2	2	2
85	3	20	20	1	3	3	8	8	3	3	2	2	3	2
86	5	14	16	.88	2	2	8	7	2	2	2	2	2	2
87	2	17	19	.89	2	2	7	7	2	2	2	2	2	2
88	2	28	28	1	2	2	7	7	2	2	2	2	2	2
89	-	15	16	.94	2	1	7	6	2	2	2	1	2	2
90	5	19	23	.83	2	1	8	8	2	2	2	1	2	2
91	1	3	17	.18	1	1	8	6	1	1	1	1	1	1
92	3	22	22	1	2	2	7	8	2	3	2	2	2	2
93	5	27	32	.84	2	2	8	7	3	3	2	2	3	3
94	1	4	68	.06	1	1	6	6	1	1	1	1	1	1
95	2	3	13	.23	3	3	10	10	3	3	3	2	2	1
96	3	4	12	.33	3	1	7	7	2	2	2	1	1	2
97	2	4	10	.40	2	1	8	7	2	2	2	1	1	2
98	2	1	5	.20	2	3	8	6	3	3	2	3	3	3
99	5	8	9	.89	2	2	8	7	2	3	2	2	2	3
100	2	5	5	1	2	2	8	8	2	3	2	2	2	3
	-	5	7	.71	3	3	9	10	3	2	2	2	2	2

TABELA 1 (cont.)

CASO Nº	ESTAD	FREGPOST	TOTFRAG	TXFRAG +	MOSTOF 1	MOSTOF 2	GLEASN 1	GLEASN 2	BÖCKIN 1	BÖCKIN 2	GRNM 1	GRNM 2	GRNB 1	GRNB 2
101	2	5	5	1	3	3	10	10	3	3	3	3	3	2
102	2	9	13	.69	2	2	8	8	3	3	2	2	2	2
103	5	9	10	.90	1	3	7	7	2	2	1	1	1	1
104	5	6	6	1	2	2	8	10	3	3	2	2	3	2
105	2	6	6	1	2	2	7	7	2	3	2	2	3	3
106	2	11	12	.92	2	2	5	6	2	2	2	2	2	3
107	5	4	7	.57	2	2	7	7	3	2	2	2	2	2
108	5	3	7	.43	2	2	8	6	3	2	2	2	3	2
109	5	1	13	.08	3	3	10	10	3	3	2	2	3	2
110	2	6	23	.26	2	2	6	6	3	3	2	2	3	2
111	5	8	11	.73	2	2	7	8	3	3	2	2	3	3
112	5	13	16	.81	3	3	8	10	3	3	2	2	2	2
113	5	6	11	.55	3	3	10	10	3	3	3	3	3	3
114	3	6	8	.75	3	2	8	8	3	3	2	2	2	2
115	3	14	17	.82	3	3	9	9	3	3	3	2	2	3
116	2	13	17	.76	3	3	10	10	3	3	3	2	3	2
117	2	13	13	1	3	3	8	7	3	3	2	2	2	2
118	2	16	19	.84	2	2	7	7	3	2	2	2	3	2
119	3	1	1	1	3	3	6	6	3	3	3	3	3	3
120	5	10	23	.43	2	2	9	9	2	3	2	2	3	3
121	5	12	12	1	2	3	9	8	3	3	2	3	3	3
122	2	5	10	.50	3	3	10	10	3	2	1	1	2	1
123	4	13	14	.93	2	2	9	8	3	2	2	2	2	2
124	5	3	27	.11	3	3	10	10	3	2	1	1	2	1
125	3	11	15	.73	2	3	9	9	3	3	2	2	2	2
126	2	5	5	1	2	1	6	6	2	2	2	1	3	2
127	3	24	36	.67	3	3	9	9	3	3	2	2	3	2
128	2	19	20	.95	3	3	8	8	3	3	2	1	3	2
129	-	14	16	.88	3	2	7	6	2	2	3	2	2	2
130	2	14	14	1	2	2	8	8	3	3	2	2	2	2
131	2	15	15	1	2	2	9	9	3	3	2	2	2	2
132	-	7	40	.18	3	3	10	10	3	3	2	2	2	2
133	3	2	15	.13	3	1	10	9	2	2	1	1	1	1
134	2	2	10	.20	1	2	8	7	3	1	1	2	2	1
135	2	23	23	1	3	3	10	10	3	3	2	2	2	2
136	2	14	14	1	3	3	7	7	3	3	3	3	3	3
137	3	11	13	.85	3	3	8	8	3	3	2	2	2	3
138	3	9	9	1	3	3	8	7	3	3	3	3	3	3
139	5	10	10	1	3	3	10	9	3	3	2	1	2	2

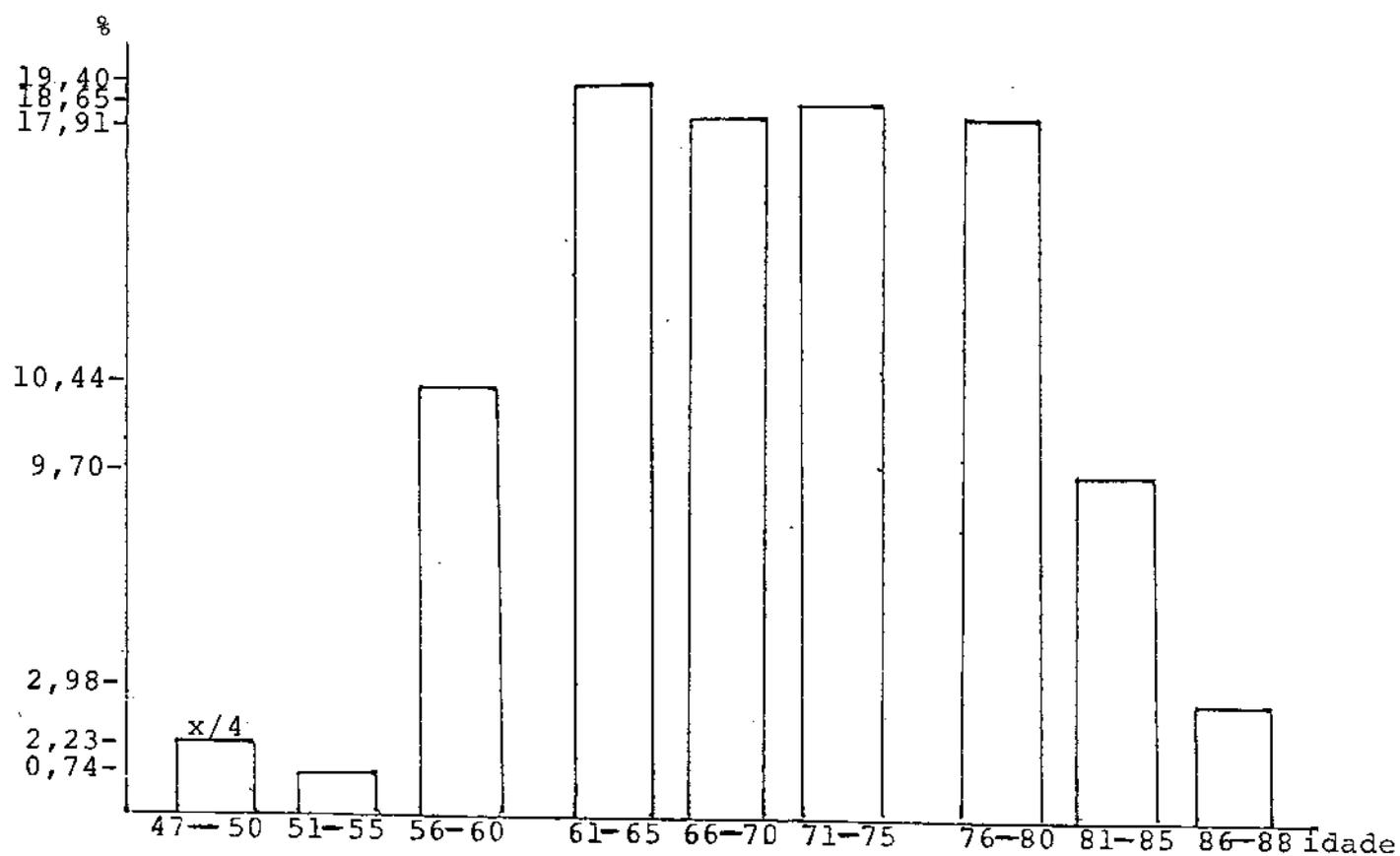
Tab. 1 - Tumores estudados. — ESTAD=Estadiamento clínico (Whitmore)/FREGPOST=Nº total de fragmentos positivos p/ neoplasia no material examinado de cada tumor/TOTFRAG=Nº total de fragmentos examinados/TXFRAG+=Taxa de fragmentos positivos/MOSTOF1=Grau atribuído a cada tumor — método Mostofi/MOSTOF 2=Idem MOSTOF1 - 2ª leitura/GLEASN1=Grau atribuído a cada tumor — método Gleason/GLEASN2=Idem GLEASN1 - 2ª leitura/BÖCKIN1=Grau atribuído a cada tumor — método Böcking/BÖCKIN2=Idem BÖCKIN1 - 2ª leitura/GRNM1=Grau nuclear — método de Mostofi, onde 1=leve anaplasia, 2=moderada anaplasia, 3=

<u>ESTÁDIO</u>	<u>FREQUÊNCIA</u>	<u>PORCENTAGEM</u>
A	26	18,70
B	57	41,00
C	14	10,07
D1	05	3,59
D2	27	19,42
Não consta	10	7,19
Total	139	100,00%

TAB. 1A Distribuição dos doentes segundo o estágio clínico.

<u>FAIXA ETÁRIA</u>	<u>NÚMERO DE DOENTES COM AP</u>	<u>PORCENTAGEM</u>
47-50	03	2,23
51-55	01	0,74
56-60	14	10,44
61-65	26	19,40
66-70	24	17,91
71-75	25	18,65
78-80	24	17,91
81-85	13	9,70
86-90	4	2,98
Total	134	100,00
Não Consta	05	-

TAB. 1B- Distribuição dos doentes segundo a faixa etária.



Gráf. 01. - Porcentagem de tumores em relação à idade dos pa  
cientes.

<u>GRUPO</u>	<u>TIPO DE CIRURGIA</u>	<u>NÚMERO DE FRAGMENTOS POSITIVOS PARA NEOPLASIA</u>	<u>NÚMERO DE DOENTES</u>
A	Prostatectomia	1 - 2	18
B		3 - 10	19
A	RTU	1 - 8	50
B		9 - 53	52

TAB 1C Distribuição dos tumores em grupos, segundo o número de fragmentos positivos para neoplasia.

<u>MÉTODOS MOSTOFI</u>	<u>FREQ.</u>	<u>%</u>
Nº total de doentes	139	100
A 1ª e a 2ª leitura são iguais	111	79,85
Há uma diferença de 1 grau	25	17,98
Há uma diferença de 2 graus	03	2,14
As leituras são iguais quanto à arquitetura glandular/sólida	126	90,64
As leituras são iguais quanto à anaplasia nuclear	108	77,69

TAB 1D Método MOSTOFI - reprodutibilidade intra-observador em duas leituras consecutivas.

<u>MÉTODO GLEASON</u>	<u>FREQ.</u>	<u>Z</u>
Nº total de doentes	139	100,00
A 1ª e 2ª leitura são iguais quanto aos padrões primário e secundário	76	54,67
A 1ª e a 2ª leitura são iguais quanto ao padrão predominante	109	78,41
A 1ª e a 2ª leituras são iguais quanto ao padrão secundário	86	61,87
A 1ª e a 2ª leituras são iguais quanto à soma dos padrões primários e secundário.	87	62,58
Há uma diferença de 1 grau na soma	39	28,05
Há uma diferença de 2 graus na soma	13	9,35

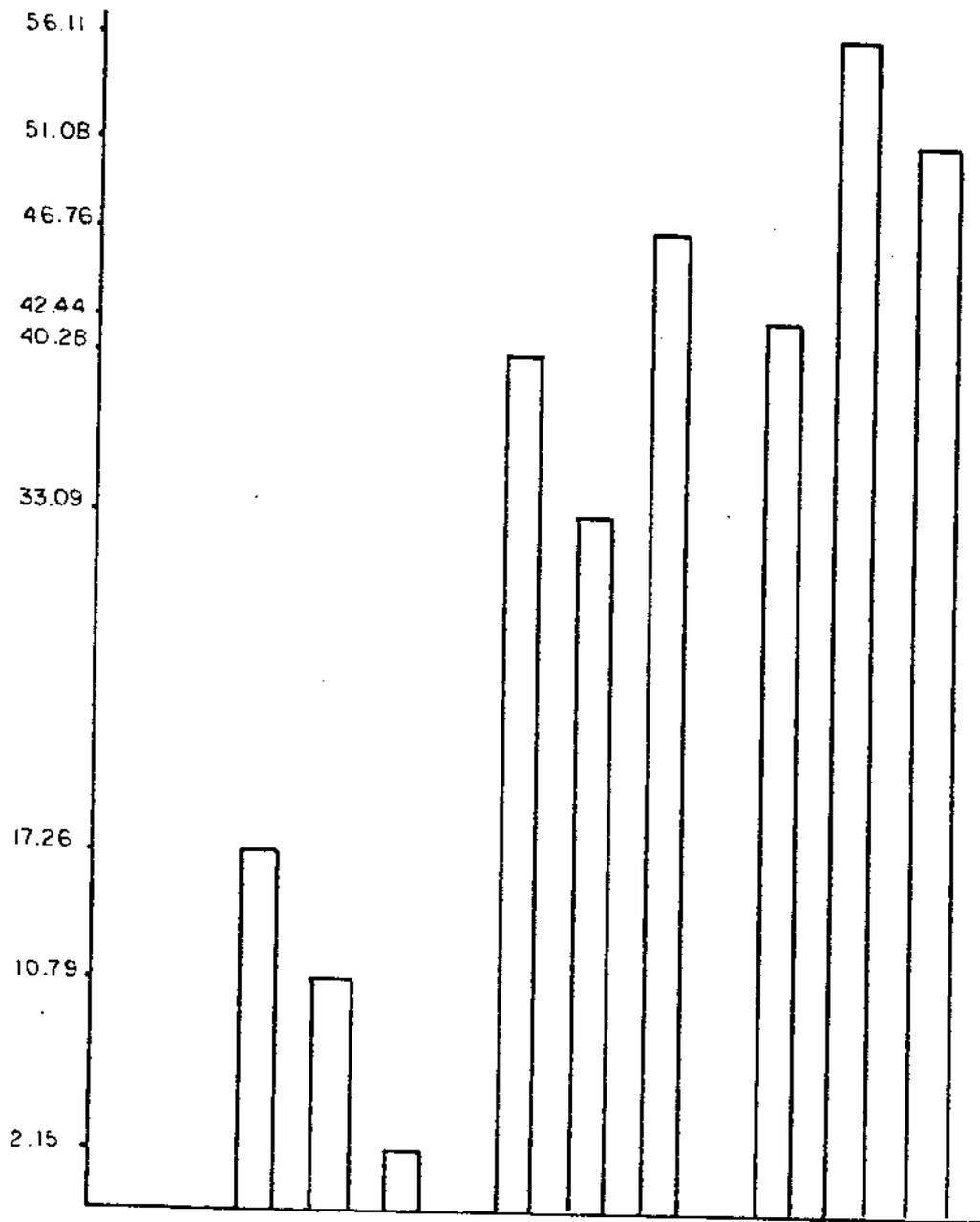
Tab. 1E Método GLEASON - reprodutibilidade intra-observador em duas leituras consecutivas.

<u>MÉTODO BOCKING</u>	<u>FREQ.</u>	<u>Z</u>
Nº total de doentes	139	100,00
Grau combinado: a 1ª e a 2ª leituras são iguais	109	78,41
Há uma diferença de 1 grau	29	20,86
Há uma diferença de 2 graus	01	0,71
As leituras são iguais quanto aos 4 padrões arquetipais	111	79,88
Há uma diferença de 1 grau	19	13,66
Há uma diferença de 2 graus	9	6,46
As leituras são iguais quanto à anaplasia nuclear	91	65,47

Tab. 1F Método BÖCKING - reprodutibilidade intra-observador em duas leituras consecutivas.

GRAU	FREQUÊNCIA			SISTEMA PORCENT.		
	<u>MOST.</u>	<u>BÖCK.</u>	<u>GLEAS.</u>	<u>MOST.</u>	<u>BÖCK.</u>	<u>GLEAS.</u>
I	24	15	3	17,26	10,79	2,15
II	56	46	65	40,28	33,09	46,76
III	59	78	71	42,44	56,11	51,08

Tab. 1G Distribuição dos tumores segundo os graus atribuídos a cada método, à 2ª leitura intra-observador



<u>ESTÁDIO</u>	<u>FREQUÊNCIA</u>	<u>PORCENTAGEM</u>
A	16	47,06
B	12	35,29
C	1	2,94
D <sub>1</sub>	3	8,82
D <sub>2</sub>	2	5,88
TOTAL	34	100,00

TAB 2 DISTRIBUIÇÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO - PROSTATECTOMIA

<u>ESTÁDIO</u>	<u>FREQUÊNCIA</u>
A	16 =====
B	12 =====
C	1 =
D <sub>1</sub>	3 =====
D <sub>2</sub>	2 ===

Gráf. 03. - Frequência dos tumores em relação ao estadiamento clínico dos doentes - grupo da prostatectomia

<u>ESTÁDIO</u>	<u>FREQUÊNCIA</u>	<u>PORCENTAGEM</u>
A	10	10,53
B	45	47,37
C	13	13,68
D <sub>1</sub>	2	2,11
D <sub>2</sub>	25	26,32
TOTAL	95	100,00

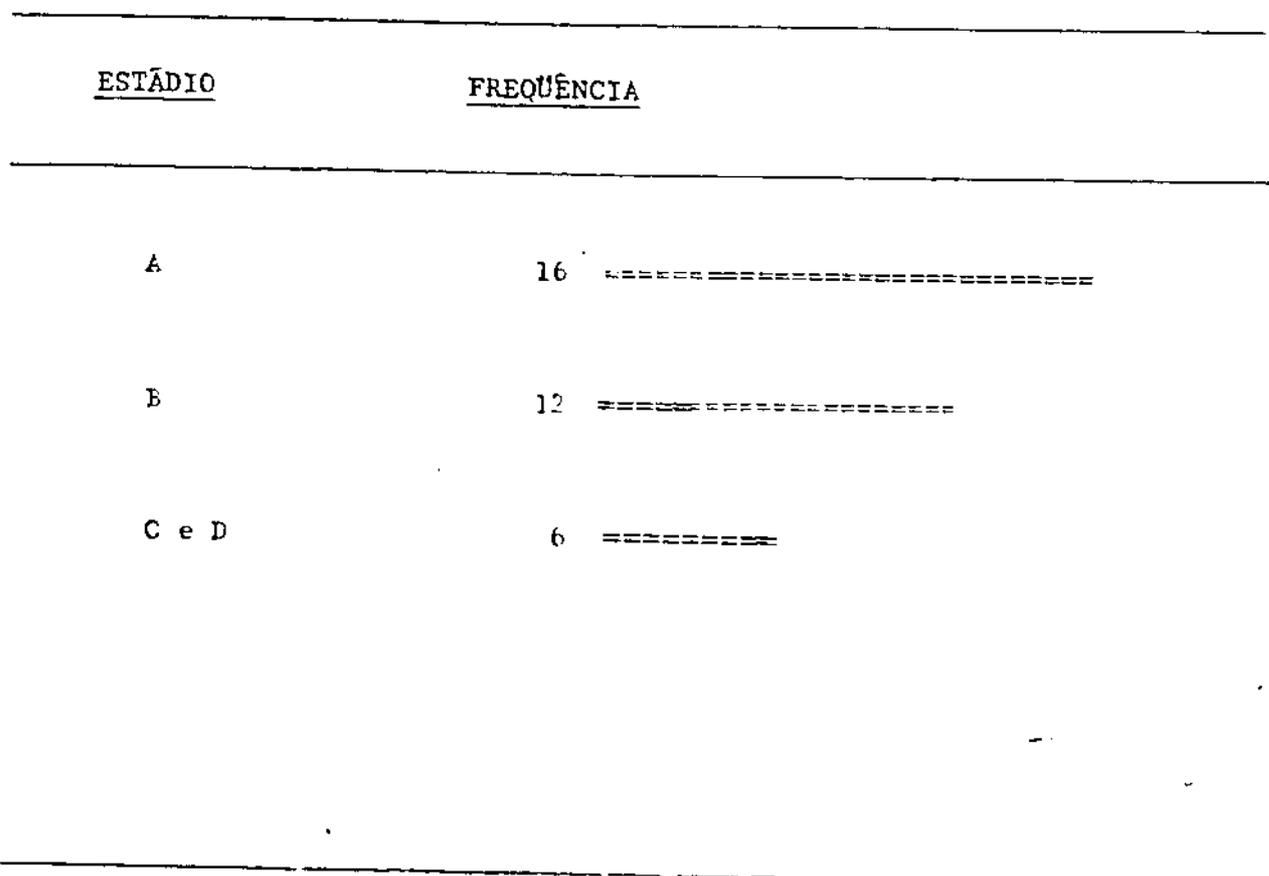
TAB. 3 DISTRIBUIÇÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO - R T U

<u>ESTÁDIO</u>	<u>FREQUÊNCIA</u>
A	10 =====
B	45 =====
C	13 =====
D <sub>1</sub>	2 =
D <sub>2</sub>	25 =====

Gráf. 04 - Frequência dos tumores em relação ao estadiamento clínico dos doentes - grupo RTU.

<u>ESTÁDIO</u>	<u>FREQUÊNCIA</u>	<u>PORCENTAGEM</u>
A	16	47,06
B	12	35,29
C e D	6	17,65
TOTAL	34	100,00

Tab. 4-DISTRIBUIÇÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO COM TRÊS CLASSES - PROSTATECTOMIA



Gráf. 05 - Frequência de tumores em relação ao estadiamento clínico em três classes, de doentes no grupo prostatectomia.

<u>ESTÁDIO</u>	<u>FREQÜÊNCIA</u>	<u>PORCENTAGEM</u>
A	10	10,53
B	45	47,37
C e D	40	42,11
TOTAL	95	100,00

TAB. 05 -DISTRIBUIÇÃO DO ESTÁDIO CLÍNICO COM TRÊS CLASSES - R T U

<u>ESTÁDIO</u>	<u>FREQÜÊNCIA</u>
A	10 =====
B	45 =====
C e D	40 =====

Gráf. 06 - Freqüência dos tumores em relação ao estadiamento clínico em três classes de doentes - grupo RTU.

---

VARIÁVEL: 3 ESTÁDIOS

N = 34

Nº DO 1º DOENTE = 1, Nº DO ÚLTIMO DOENTE = 37

MÉDIA ARITMÉTICA = 1.705882353

DESVIO PADRÃO DA AMOSTRA = 0.7599605957

VARIANÇA DA AMOSTRA = 0.577540107

COEFICIENTE DE VARIAÇÃO = 44.54941423%

DESVIO PADRÃO DA MÉDIA = 0.1303321669

MÍNIMO = 1

MÁXIMO = 3

1º MOMENTO = 0

2º MOMENTO = 0.5605536332

3º MOMENTO = 0.2259312029

COEFICIENTE DE ASSIMETRIA NO MOMENTO = 0.5383323235  $t_{33} = 1,285$  (NS)

4º MOMENTO = 6144322982

COEFICIENTE DE CURTOSE NO MOMENTO = 1.955418381  $t_{33} = 1,244$  (NS)

---

Tab. 06 - Teste da normalidade para curva de estágio clínico em três classes - grupo prostatectomia

---

VARIÁVEL: 3 ESTÁDIOS

N = 95

1º DOENTE Nº = 38 , ÚLTIMO DOENTE N = 139

MÉDIA ARITMÉTICA = 2.315789474

DESVIO PADRÃO DA AMOSTRA = ,6566056801

VARIANÇA DA AMOSTRA = ,4311310191

COEFICIENTE DE VARIAÇÃO = 28.35342709%

DESVIO PADRÃO DA MÉDIA = 6.736632136E-02

MÍNIMO = 1

MÁXIMO = 3

1º MOMENTO = 0

2º MOMENTO = ,4265927979

3º MOMENTO = ,1198425424

COEFICIENTE DE ASSIMETRIA NO MOMENTO = ,4301210873  $t_{94} = 1,711$  (NS)

4º MOMENTO = 4125045085

COEFICIENTE DE CURT .SE NO MOMENTO = 2.266739755  $t_{94} = 1,459$  (NS)

---

Tab. 07 - Teste da normalidade para curva de estágio clínico em três classes - grupo RTU.

	<u>DOENTES PROS</u> <u>TATECTOMIZADOS</u>	<u>DOENTES SUBMETIDOS</u> <u>A R.T.U.</u>
	<u>GRUPO 1</u>	<u>GRUPO 2</u>
MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRAPAR =	1.7059	2.3158
DESVIO PADRÃO	.7600	.6566
Nº =	34	95
DOENTES =	1 a 37	38 a 139
	DIFERENÇA =	-.6099
	DESVIO PADRÃO DA DIFERENÇA =	.1369
T = - 4.4556 (G.L. = 127) G.L. = GRAUS DE LIBERDADE = VARIÁVEL TESTADA: 3 ESTÁDIOS		
PROB. = 9.075E-06 (P < 0,001)		

Tab. 08 Comparação entre estágio clínico - 3 classes - prosta  
tectomy X<sup>2</sup> RTU - teste "T" de STUDENT.

FREQÜÊNCIAS OBSERVADAS

	A	B	C + D	TOTAL
PROSTAT.	16 (47,06)	12 (35,29)	6 (17,65)	34
R T U	10 (10,52)	45 (47,37)	40 (42,11)	95
TOTAL	26	57	46	129

X<sub>2</sub> = 21.607 , G.L. = 2 , PROB. = 2.033E-05  
(P < 0,001)

Tab. 09 Comparação entre estágio clínico - 3 classes - prosta

---

Nº DE DOENTES = 139

DIFERENÇA HIPOTÉTICA	=	.0000
MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR	=	.0270
DESVIO PADRÃO	=	.3717
DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR	=	.0611

N = 37 (DOENTES = 1 A 37)

T = 0.4423 ( G.L. = 36 )

PROB. = 0.3304 (0,60 < p < 0,70) GRUPO 1 = 1ª LEITURA MÉTODO MOSTOF  
GRUPO 2 = 2ª LEITURA MÉTODO MOSTOF

---

Tab. 10 - Diferença entre médias: observações emparelhadas. Comparação entre duas leituras consecutivas intra-observador — método MOSTOFI — teste "T" de Student. Grupo prostatectomia.

---

Nº DE DOENTES = 139

DIFERENÇA HIPOTÉTICA	=	.0000
MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR	=	.0588
DESVIO PADRÃO	=	.5598
DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR	=	.0554

N = 102 (DOENTES = 38 A 139)

T = 1.0613 ( G.L. = 101) GRUPO 1: MOSTOF 1  
GRUPO 2: MOSTOF 2

PROB. = 0.1455 (0,20 < p < 0,30)

---

Tab. 11 - Diferença entre médias: observações emparelhadas. Comparação entre duas leituras consecutivas

---

Nº DE DOENTES = 139

DIFERENÇA HIPOTÉTICA = .0000  
 MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR = .0270  
 DESVIO PADRÃO = .7988  
 DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR = .1313

N = 37 (DOENTES = 1 TO 37)

T = 0.2058 (G.L. = 36) GRUPO 1: GLEASON 1  
 GRUPO 2: GLEASON 2

PROB. = 0.4191 (0,80 < p < 0,90)

---

Tab. 12 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
 Comparação entre duas leituras consecutivas intra-  
 -observador — método GLEASON — teste "T" de  
 Student. Grupo prostatectomia.

---

Nº DE DOENTES = 139

DIFERENÇA HIPOTÉTICA = .0000  
 MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR = .0196  
 DESVIO PADRÃO = .8203  
 DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR = .0812

N = 102 (DOENTES = 38 TO 139)

T = 0.2414 (GL. = 101) GRUPO 1: GLEASON 1  
 GRUPO 2: GLEASON 2

PROB. = 0.4049 (0,80 < p < 0,90)

---

---

Nº DE DOENTES = 139

DIFERENÇA HIPOTÉTICA = .0000  
 MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR = - .0811  
 DESVIO PADRÃO = .3635  
 DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR = .0598

N = 37 (DOENTES = 1 37)

T = -1.3568 ( GL. = 36) GRUPO 1: BÖCKIN 1  
 GRUPO 2: BÖCKIN 2

PROB. = .0916 (0,10 < p < 0,20)

---

Tab. 14 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
 Comparação entre duas leituras consecutivas intra-  
 -observador — método BÖCKING — teste "T" de  
 Student. Grupo prostatectomia.

---

Nº DE DOENTES = 139

DIFERENÇA HIPOTÉTICA = .0000  
 MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR = .0392  
 DESVIO PADRÃO = .5250  
 DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA-PAR = .0520

N = 102 (DOENTES = 38 139)

T = .7543 ( GL. = 101) GRUPO 1: BÖCKIN 1  
 GRUPO 2: BÖCKIN 2

PROB. = .2262 (0,40 < p < 0,50)

---

Tab. 15 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
 Comparação entre duas leituras consecutivas intra-

---

NÚMERO DE TUMORES = 139

DIFERENÇA HIPOTÉTICA = 0,0000

MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,0000

N = 19

( G. L. 18 )

$p > 0,9$

T = 0

---

Tab. 16 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
Análise comparativa entre duas leituras consecutivas intra-observador - método MOSTOFI - grupo B - prostatectomia.

G.L. GRAUS DE LIBERDADE

GRUPO B - DOENTES COM 3 A 10 FRAGMENTOS POSITIVOS PARA NEOPLASIA NO ESPÉCIME EXAMINADO.

---

NÚMERO DE TUMORES = 139

DIFERENÇA HIPOTÉTICA = 0,0000

MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,0526

DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,1789

N = 19

(G.L. = 18)

T = 0,2941       $0,7 < p < 0,8$

---

Tab. 17 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
Análise comparativa entre duas leituras consecutivas intra-observador - método GLEASON - grupo B - prostatectomia.

G.L. = GRAUS DE LIBERDADE

---

NÚMERO DE TUMORES = 139  
 DIFERENÇA HIPOTÉTICA = 0,0000  
 MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,1052  
 DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,1053

N = 19            (G.L. = 18)  
 T = 0,9996       $0,7 < p < 0,8$

---

Tab. 18 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
 Análise comparativa entre duas leituras consecutiv  
 as intra-observador - método BÖCKING - grupo B -  
 prostatectomia.

G.L. = GRAUS DA LIBERDADE

GRUPO B = DOENTES COM 3 A 10 FRAGMENTOS POSITIVOS PARA NEOPLASIA, NO  
 ESPÉCIME EXAMINADO.

---

NÚMERO DE TUMORES = 139  
 DIFERENÇA HIPOTÉTICA = 0,0000  
 MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,0520  
 DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,0800

N = 52            (G.L. = 51)  
 T = 0,2403       $0,7 < p < 0,8$

---

Tab. 19 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
 Análise comparativa entre duas leituras consecutiv  
 as intra-observador - método MOSTOFI - grupo B -  
 DMU

---

NÚMERO DE TUMORES = 139  
 DIFERENÇA HIPOTÉTICA = 0,0000  
 MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,1346  
 DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRAPAR = 0,1028

N = 52 (G.L. = 51)

T = 1,3094  $0,1 < p < 0,2$

---

Tab. 20 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
 Análise comparativa entre duas leituras consecutivas  
 intra-observador - método GLEASON - grupo B -  
 RTU.

G.L.: GRAUS DE LIBERDADE

GRUPO B = DOENTES COM 9 A 53 FRAGMENTOS POSITIVOS PARA NÉOPLASIA, NO  
 ESPÉCIM. EXAMINADO.

---

NÚMERO DE TUMORES = 139  
 DIFERENÇA HIPOTÉTICA = 0,0000  
 MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,0769  
 DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,0604

N = 52 (G.L. = 51)

T = 1,2731  $0,2 < p < 0,3$

---

Tab. 21 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
 Análise comparativa entre duas leituras consecutivas  
 intra-observador - método BÖCKING - grupo B -  
 RTU.

G.L. = GRAUS DE LIBERDADE

GRUPO B = DOENTES COM 9 A 53 FRAGMENTOS POSITIVOS PARA NÉOPLASIA, NO  
 ESPÉCIM. EXAMINADO.

---

Nº DE TUMORES = 139  
DIFERENÇA HIPOTÉTICA = 0,0000  
MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,0863  
DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,0375  
N = 139            (G.L. = 138)  
T = 2,3021    0,02 < p < 0,05

---

Tab. 22 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
Análise comparativa entre os graus nucleares atribuídos em duas leituras consecutivas intra-observador - método MOSTOFI.

---

NÚMERO DE TUMORES = 139  
DIFERENÇA HIPOTÉTICA = 0,0000  
MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,1223  
DESVIO DA MÉDIA DAS DIFERENÇAS INTRA PAR = 0,0490  
N = 139            (G.L. = 138)  
T = 2,4959    0,01 < p < 0,02

---

Tab. 23 - Diferença entre médias: observações emparelhadas.  
Análise comparativa entre os graus nucleares atribuídos em duas leituras consecutivas intra-observador - método BÖCKING.

Nº DE TUMORES = 37

GRAUS	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
1.00	9	24.32
2.00	15	40.54
3.00	13	35.14
TOTAL	37	100.00

Tab. 24 - Distribuição de frequência - Distribuição dos graus atribuídos à 2ª leitura intra-observador método MOSTOFI - grupo prostatectomia.

GRAUS	FREQUÊNCIA
1.00	9 =====
2.00	15 =====
3.00	13 =====

Gráf.07 - Distribuição de frequência - Distribuição dos graus atribuídos à 2ª leitura intra-observador - método MOSTOFI - grupo prostatectomia

GRAUS	FREQUÊNCIA
1.00	15 =====
2.00	42 =====
3.00	45 =====

Tab. 25 - Distribuição de frequências - Distribuição dos graus atribuídos à 2ª leitura intra-observador - método MOSTOFI - grupo RTU.

Nº DE TUMORES = 102

GRAUS	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
1.00	15	14.71
2.00	42	41.18
3.00	45	44.12
TOTAL	102	100.00

Gráf.08 - Distribuição de frequências - Distribuição dos graus atribuídos à 2ª leitura intra-observador - método MOSTOFI - grupo RTU

## Nº DE TUMORES = 139

GRAUS	FREQÜÊNCIA	PORCENTAGEM
2.00	2	5.41
3.00	0	..00
4.00	1	2.70
5.00	3	8.11
6.00	2	5.41
7.00	14	37.84
8.00	6	16.22
9.00	4	10.81
10.00	5	13.51
<b>TOTAL</b>	<b>37</b>	<b>100.00</b>

Tab. 26 - Distribuição de freqüências - Distribuição dos graus atribuídos à 2ª leitura intra-observador - método GLEASON - grupo prostatectomia.

GRAUS	FREQÜÊNCIA
2.00	2 =====
3.00	0
4.00	1 ==
5.00	3 =====
6.00	2 =====
7.00	14 =====
8.00	6 =====
9.00	4 =====
10.00	5 =====

Gráf.09 - Distribuição de freqüências - Distribuição dos graus atribuídos à 2ª leitura intra-observador - método GLEASON - grupo prostatectomia.

## Nº DE TUMORES = 102

GRAUS	FREQÜÊNCIA	PORCENTAGEM
2.00	0	.00
3.00	0	.00
4.00	0	.00
5.00	1	.98
6.00	17	16.67
7.00	28	27.45
8.00	26	25.49
9.00	10	9.80
10.00	20	19.61
TOTAL	102	100.00

Tab. 27 - Distribuição de freqüências - Distribuição dos graus atribuídos à 2ª leitura intra-observador - método GLEASON - grupo RTU.

GRAUS	FREQÜÊNCIA
2.00	0
3.00	0
4.00	0
5.00	1 =
6.00	17 =====
7.00	28 =====
8.00	26 =====
9.00	10 =====
10.00	20 =====

Gráf.10 - Distribuição de freqüências - Distribuição dos graus atribuídos à 2ª leitura intra-observador - método GLEASON - grupo RTU.

## Nº DE TUMORES = 37

GRAUS	FREQÜÊNCIA	PORCENTAGEM
1.00	6	16.22
2.00	16	43.24
3.00	15	40.54
TOTAL	37	100.00

Tab. 28 - Distribuição de freqüências - Distribuição dos graus atribuídos à 1ª leitura intra-observador - método BÖCKING - grupo prostatectomia.

GRAUS	FREQÜÊNCIA
1.00	6 =====
2.00	16 =====
3.00	15 =====

Gráf.11 - Distribuição de freqüências - Distribuição dos graus atribuídos à 1ª leitura intra-observador - método BÖCKING - grupo prostatectomia.

## Nº DE TUMORES = 102

GRAUS	FREQÜÊNCIA	PORCENTAGEM
1.00	8	7.84
2.00	29	28.43
3.00	65	63.73
TOTAL	102	100.00

Tab. 29 - Distribuição de freqüências - Distribuição dos graus atribuídos à 1ª leitura intra-observador - método BÖCKING - grupo RTU.

GRAUS	FREQÜÊNCIA
1.00	8 ===
2.00	29 =====
3.00	65 =====

Gráf.12 - Distribuição de freqüências - Distribuição dos graus atribuídos à 1ª leitura intra-observador - método BÖCKING - grupo RTU.

## FREQÜÊNCIAS OBSERVADAS

GRUPO	1Z	2Z	3Z	TOTAL
PROST .	9( 6,47)	15(10,79)	13( 9,35)	37(26,61)
R.T.U.	15(10,79)	42(30,21)	45(32,37)	102(73,38)
TOTAL	24(17,26)	57(41,00)	58(41,72)	139(100 )

$$X^2 = 1.982, \quad G.L. = 2, \quad \text{PROB.} = 0.3711 \quad (0,30 < p < 0,40)$$

Tab. 30 - Análise comparativa entre os graus atribuídos à segunda leitura intra-observador - método MOSTOFI - grupos prostatectomia e RTU - Método  $X^2$ .

## FREQÜÊNCIAS OBSERVADAS

GRUPO	1Z	2Z	3Z	TOTAL
PROST.	6( 4,31)	16(11,51)	15(10,79)	37
R.T.U.	8( 5,75)	29(20,86)	65(46,76)	102
TOTAL	14(10,07)	45(32,37)	80(57,55)	139

$$X^2 = 6.266, \quad G.L. = 2, \quad \text{PROB.} = 0.0436 \quad (p < 0,05)$$

Tab. 31 - Análise comparativa entre os graus atribuídos à primeira leitura intra-observador - método BÖCKING - grupos prostatectomia e RTU - Método  $X^2$ .

## Nº DE TUMORES = 37

GRAU	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
2-06	8	21,62
7-10	29	78,38
TOTAL	37	100,00

Tab. 32 - Distribuição de frequências - Distribuição dos graus de GLEASON atribuídos à 2ª leitura intra-observador, com duas classes - grupo prostatectomia.

GRAU	FREQUÊNCIA
2-06	8 =====
7-10	29 =====

Gráf.13 - Distribuição de frequências - Distribuição dos graus de GLEASON atribuídos à 2ª leitura intra-observador, com duas classes - grupo prostatectomia.

## Nº DE TUMORES = 102

GRAU	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
2-06	18	17,65
7-10	84	82,35
TOTAL	102	100,00

Tab. 33 - Distribuição de frequências - Distribuição dos graus de GLEASON atribuídos à 2ª leitura intra-observador, com duas classes - grupo RTU.

GRAU	FREQUÊNCIA
2-06	18 =====
7-10	84 =====

Gráf.14 - Distribuição de frequências - Distribuição dos graus de GLEASON atribuídos à 2ª leitura intra-observador, com duas classes - grupo RTU.

---

GRUPO	1	2	TOTAL
PROST.	8	29	37
R.T.U.	18	84	102
TOTAL	26	113	139

QUI-QUADRADO COM FATOR DE CORREÇÃO DE CONTINUIDADE = 0.081,

PROB. = 0.7756 ( $0,70 < p < 0,80$ )

QUI-QUADRADO SEM FATOR DE CORREÇÃO DE CONTINUIDADE = 0.282,

PROB. = 0.5954

G.L. = 1

---

Tab. 34 - Análise comparativa entre os graus atribuídos à 2ª leitura intra-observador - método GLEASON - 2 classes (1: graus 2 a 6; 2: graus 7 a 10) - grupos RTU e prostatectomia - método  $X^2$ .

---

MÉTODO	MOSTOFI	GLEASON	BOCKING	TXFRAG+	ESTADIO 3
MOSTOFM	1.00000				
GLEASNM	0.90478	1.00000			
BÖCKINM	0.87959	0.85576	1.00000		
TXFRAG+	0.52047	0.46586	0.60537	1.00000	
ESTADIO3	0.35528	0.35747	0.39831	0.62373	1.00000
COEF. DET.	12,65%	12,78%	15,87%	38,90%	

VALOR CRÍTICO (MONOCAUDAL , 0.05) = + o - 0.28718

VALOR CRÍTICO (BICAUDAL , 0.05) = +/ - 0.33823

Nº = 34

EM TRÊS DOENTES O ESTADIO CLINICO NÃO É CONHECIDO

Tumores correlacionados: 1 a 37

---

Tab. 35 - Matriz de correlação. Análise de correlação simples en

## CASOS CORRELATOS: 38 a 139

MÉTODO	MOSTOFI	GLEASON	BÖCKING	TXFRAG+	ESTÁDIO (3)
MOSTOFM	1.00000				
GLEASNM	0.60602	1.00000			
BOCKIMN	0.75993	0.47138	1.00000		
TXFRAG+	0.34457	0.05735	0.54239	1.00000	
ESTADIO3	0.34691	0.32186	0.31166	0.27087	1,00000
COEF. DE DETERMINAÇÃO	12,03%	10,36%	9,71%	7,34%	

VALOR CRÍTICO (MONOCAUDAL, 0.5) = + or - .16986

VALOR CRÍTICO (BICAUDAL, 0.5) = +/- - .20159

Nº = 95

EM SETE DOENTES O ESTÁDIO CLÍNICO NÃO É CONHECIDO

Tab. 36 - Matriz de correlação. Análise de correlação simples entre a média obtida em duas leituras intra-observador e o estágio clínico - teste "T" de STUDENT - grupo RTU.

VARIÁVEL DEPENDENTE: ESTÁDIO ( 1 a 3 )

VAR.	COEFICIENTE DE REGRESSÃO	DESVIO PADRÃO	F(1.93 )	PROB.
MOSTOF	0.3571	0.1001	12.723	0.00057
CONSTANTE	1.4964			(p < 0,001)

DESVIO PADRÃO DO ESTADIO = 0.6191

r quadrado .1203

r .3469

Tab. 37 - Análise de regressão múltipla - passo 1 - Método MOSTOFI.

GRAU DE GLEASON (SOMA)

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
YONTE/REF. 0	1,43	-	0,71	2,87	13,6	30,9	23,3	10,0	17,9
31	-	-	-	57	-	-	-	-	-
55	1,75	4,82	13,5	17,1	17,5	21,05	13,5	9,64	0,87
24	-	-	-	9,8	48,8	37,8	-	3,6	-
46	33,3								
	66,6								

TAB. 38 Distribuição, em porcentagem, dos tumores segundo a soma dos padrões primário e secundário, pelo método Gleason.

Ref.0 = dados deste trabalho.

REFERÊNCIA	0	55	17	78	10	67	23	89	1	10	29	32	56	47	75	63	13	15
O A	18,7	11,8	14	11,0	24,0	10	10	20,4	10	24,0	9,94	12,1	28,6	7-25	10-24	23	11,5	7,16
										20 A								
O B	41,0	29,3	23	3,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28	21,5	-
O C	10,0	16,2	45	34,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	17,3	-
O D	23,0	42,5	18	50,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24	50,0	-
INHECIDOS	7,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

39 - Distribuição dos doentes, segundo diferentes fontes de referência, nos diferentes estágios, segundo WHITMORE, onde 0 = dados deste trabalho, em porcentagem.

Nº DE TUMORES EM %		
GRAU	0	GLEASON
1	1,43	3,5
2	3,59	24,4
3	64,02	87,7
4	46,04	12,1
5	45,32	22,6
	<u>160,43</u>	<u>150,4</u>

TAB .40 Distribuição dos tumores segundo os graus de Gleason, comparativamente aos achados do autor.

0 = dados deste trabalho, 2ª leitura.