

MARCELO RAMOS NORONHA

**ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA:
estudo de fatores clinicopatológicos preditivos de
progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical**

CAMPINAS

Unicamp

2010

MARCELO RAMOS NORONHA

**ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA:
estudo de fatores clinicopatológicos preditivos de
progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical**

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

ORIENTADORA: Profa. Dra. Luciana Rodrigues de Meirelles

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Athanase Billis

CAMPINAS

Unicamp

2010

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

Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso - CRB-8ª / 6652

N789a	Noronha, Marcelo Ramos Adenocarcinoma da próstata: estudo de fatores clinicopatológicos preditivos de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical / Marcelo Ramos Noronha. Campinas, SP: [s.n.], 2010. Orientadores: Luciana Rodrigues de Meirelles; Athanase Billis Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Próstata. 2. Adenocarcinoma. 3. Prostatectomia. I. Meirelles, Luciana Rodrigues de. II. Billis, Athanase. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.
-------	---

Título em inglês: Prostate adenocarcinoma: study predictive clinicopathological factors of biochemical progression (PSA) after radical prostatectomy

Keywords: • Prostate
• Adenocarcinoma
• Prostatectomy

Titulação: Mestre em Ciências Médicas

Área de concentração: Anatomia Patológica

Banca examinadora:

Profª. Drª. Luciana Rodrigues de Meirelles

Profª. Drª. Maria Letícia Cintra

Profª. Drª. Cristiane Furuse

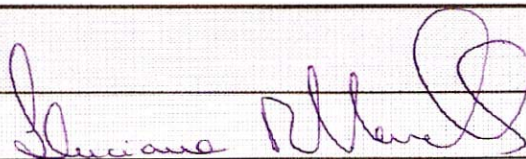
Data da defesa: 30-08-2010

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Marcelo Ramos de Noronha

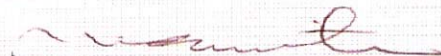
Orientador(a): Profa. Dra. Luciana Rodrigues De Meirelles

Membros:

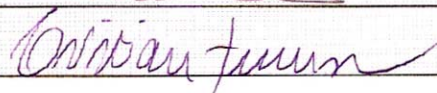
1. Profa. Dra. Luciana Rodrigues De Meirelles -



2. Profa. Dra. Maria Leticia Cintra -



3. Profa. Dra. Cristiane Furuse -



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

Data: 30/08/2010

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,
Wilson (in memorium) e Maria Carmen,
pelo amor,
pelo exemplo e
dedicação de suas vidas
a seus filhos.

À minha esposa,
Silvia,
pelo amor,
paciência e apoio,
nesta jornada.

À minha filha,
Gabriella,
pelo amor e alegria
que nos trouxe ao lar.

Aos meus sogros,
Raimundo e Eline,
que zelam e
torcem por mim,
como filho.

*“O ato da conquista
de um grande sonho,
reflete o sucesso nas lutas
para alcançá-lo”*

Kleber Nartes

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Luciana Rodrigues de Meirelles, pelas suas idéias, contribuição, além da inestimável assistência.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Athanase Billis, pelos seus ensinamentos, apoio e confiança, e pela sua sensibilidade e paciência que o diferencia como educador.

A todos os professores do Departamento de Anatomia Patológica, pelo carinho e confiança.

A toda minha família, aos meus irmãos Alexandre, André e Juliana, e aos cunhados Marilyn, Lílian, Raphael, Kaled e Mara, pela amizade e carinho.

Aos amigos Icléia Siqueira Barreto, Rafael e Antônio, por todo apoio e paciência, nas horas mais difíceis.

Às secretárias Maria do Carmo e Elizabeth, pela ajuda e paciência sempre presentes.

RESUMO

O adenocarcinoma de próstata é a segunda neoplasia maligna que afeta homens, sendo precedida somente pelo cancer de pele. A prostatectomia radical continua sendo a mais aceita estratégia terapêutica para os casos confinado a próstata. Alguns achados clinicopatológicos em pacientes submetidos a prostatectomia radical são controvertidos como tendo valor preditivo de progressão bioquímica pós-cirurgia. O monitoramento da progressão da moléstia pós-prostatectomia radical é feito através de dosagem do PSA sérico cujo aumento pode significar recidiva local e/ou metástases. O valor de corte do PSA sérico indicando progressão é variável entre os autores. Há uma recomendação recente da Associação Americana de Urologia para que este valor seja $\geq 0,2\text{ng/mL}$ com um segundo valor $>0,2\text{ng/mL}$. Não está estabelecido se pacientes mais jovens ou de raça negra mostram taxa de recidiva bioquímica maior. O PSA pré-operatório é um dado de grande importância preditiva, mas não está estabelecido a validade da estratificação dos valores em 3 categorias: 4-10ng/mL, 10-20ng/mL e $>20\text{ng/mL}$. Margens cirúrgicas comprometidas no espécime cirúrgico estão na categoria I (valor preditivo comprovado). É controvertido se a contagem final de Gleason 3+4=7 é semelhante ou não a 4+3=7 como fator preditivo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.

O estudo foi retrospectivo e os dados foram coletados dos prontuários médicos de 300 pacientes submetidos consecutivamente à prostatectomia radical no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de janeiro de 1997 a maio de 2007. O objetivo principal do trabalho foi avaliar a progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com: raça, idade, margens cirúrgicas comprometidas, invasão microscópica do colo vesical, contagem final de Gleason, extensão do tumor, estágio patológico e PSA pré-operatório. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando-se o teste de Mann-Whitney, o produto limite de Kaplan-Meier utilizando-se o teste do log-rank para

comparação entre os grupos e o método de Cox para avaliar risco do tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical. O nível de significância considerado para rejeição da hipótese nula foi $p < 0,05$ bicaudal. Os resultados mais importantes neste trabalho foram: diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo de progressão bioquímica de pacientes com PSA pré-operatório ≥ 10 ng/mL, margens cirúrgicas comprometidas, invasão microscópica do colo vesical, Gleason 4+3=7, tumores mais extensos e tumores não confinados à próstata. Não houve associação da idade e raça com progressão bioquímica. Em análise univariada, os fatores preditivos significantes do tempo e risco de progressão pós-prostatectomia radical foram o PSA pré-operatório, as margens cirúrgicas positivas, a invasão das vesículas seminais, a invasão microscópica do colo vesical e o Gleason 4+3=7. Em análise multivariada, somente PSA pré-operatório, margens positivas e invasão das vesículas seminais mostraram-se fatores preditivos independentes do tempo e risco de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.

Palavras-chave: Adenocarcinoma, próstata, prostatectomia.

ABSTRACT

Adenocarcinoma of the prostate is the second malignancy that affects men, being preceded only by skin cancer. Radical prostatectomy remains the most widely accepted treatment strategy for cases confined to the prostate. Some clinical and pathological findings in patients undergoing radical prostatectomy are at issue as having predictive value of biochemical progression after surgery. The monitoring of disease progression after radical prostatectomy is done by measuring concentrations of PSA which can mean increased local recurrence and/or metastases. The cutoff of PSA indicating progression varies among authors. There is a recent recommendation of the American Urological Association that this value is $\geq 0.2\text{ng/mL}$ with a second value $> 0.2\text{ng/mL}$. It has not been established whether younger or black patients show higher rate of biochemical recurrence. The preoperative PSA is an important predictive factor for biochemical recurrence, but it has not been established the validity of the stratification of values in three categories: $4\text{-}10\text{ng/mL}$, $10\text{-}20\text{ng/mL}$, and $> 20\text{ng/mL}$. Positive surgical margins in the surgical specimen are in category I (proven predictive value). It is controversial whether the final Gleason score $3+4=7$ is similar or not to $4+3=7$ as a predictor of biochemical progression after radical prostatectomy.

The study was based on 300 whole-mount consecutive radical prostatectomies. The aim of this study was to analyse the risk and time for biochemical progression after surgery, according to race, age, positive surgical margins, bladder neck invasion, Gleason score, tumor extension, pathological stage and serum PSA preoperative levels. Time to biochemical progression-free outcome was compared using the Kaplan-Meier product-limit analysis using the log-rank to compare the groups. To assess individual variables for risk and time to biochemical progression, we created a univariate Cox proportional hazards model, and to assess the influence of several variables simultaneously, we developed a final multivariate Cox proportional hazards model of the statistically significant covariates.

The most important results were: There was a significant association to time of progression of patients with preoperative PSA ≥ 10 ng/mL, positive surgical margins, microscopic invasion of the bladder neck, Gleason 4+3=7, more extensive tumors and non confined tumors. No association of race and age to biochemical progression following radical prostatectomy. On univariate analysis, the significant predictive variables for risk and time to biochemical progression were: preoperative PSA, positive surgical margins, seminal vesicle invasion, microscopic invasion of the bladder neck, and Gleason 4+3=7. On multivariate analysis, only positive surgical margins and seminal vesicle invasion were independent predictive variables.

Key-words: Adenocarcinoma, prostate, prostatectomy.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

COR	Raça categorizadas em 1- brancos e 2- não brancos
CV-T	Invasão do colo vesical, categorizado em 0 sem invasão e 1 com invasão
DHT	Di-hidro-testosterona
DNA	Ácido desoxirribonucléico
Evol	Evolução em meses pós-prostatectomia radical
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GL-3/4	Graduação de Gleason categorizado em 1 Gleason 3+4=7 e 2 Gleason 4+3=7
GL-B/A	Graduação de Gleason categorizado em 1 Gleason de baixo grau, contagem final até 6 e 2 Gleason de alto grau, contagem final 7 ou mais
GL-CF	Contagem final de Gleason no espécime cirúrgico
GL-PR	Graduação de Gleason na prostatectomia radical
HC	Hospital das clínicas
HNP	Hiperplasia nodular prostática
ID	Idade
ID-55	Idade categorizada em 0 até 55 anos e 1 mais de 55 anos de idade

LH	Hormônio luteinizante
LHRH	Hormônio liberador de LH
M+	Margem comprometida: vesical, uretral e/ou circunferencial. Categorizada em 0- livre e 1- comprometida
n	Número da prostatectomia radical
NIP	Neoplasia intraepitelial
PAP	Fosfatase ácida prostática
PP	Pontos positivos (extensão)
PP-2	Pontos positivos categorizados em 1 não extensos, até 19 pontos e em 2 extensos, maior ou igual a 20 pontos
PSA	Antígeno específico da próstata
PSA	Valor sérico do Antígeno Prostático Específico em ng/mL
PSA-3	Valores de PSA categorizados em 1- < 10 ng/mL; 2- 10-20ng/ml e 3- > 20ng/ml
pT	Estadiamento patológico categorizado em 0 confinado a próstata, pT2 e 1 com extensão extra prostática, pT3a e/ou pT3b
pT2	Tumor limitado a próstata, categorizado em 0 limitado a próstata e 1 com extensão extra prostática
pT3a	Extensão extraprostática, categorizado em 0 sem extensão e 1 com extensão
pT3a/pT3b	Tumor se estende além da cápsula prostática, categorizado em 0 pT3a e 1 pT3b

pT3b	Invasão da vesícula seminal, categorizado em 0 sem invasão e 1 com invasão
R/M	Progressão bioquímica, categorizada em 0 sem progressão (censurados) e 1 com progressão
RTU	Ressecção transuretral
TNM	Estádio patológico (tumor, linfonodo e metástase)
TR	Toque retal
US	Ultrassonografia
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Fatores prognósticos no câncer da próstata.....	65
Tabela 2 Dados estatísticos referente a idade dos pacientes submetidos a prostatectomia radical.....	95
Tabela 3 Dados estatísticos referente ao PSA pré-operatório dos pacientes submetidos a prostatectomia radical.....	98
Tabela 4 Dados estatísticos referente a extensão tumoral (número de pontos) dos pacientes submetidos a prostatectomia radical.....	99
Tabela 5 Variáveis clinicopatológicas. Análises uni e multivariada utilizando o método de Cox para risco do tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical (IC=intervalo de confiança).....	115

	Pág.
Figura 1 Adenocarcinoma da próstata: possíveis etapas da carcinogênese.....	49
Figura 2 Os cortes da próstata foram subdivididos em quadrantes e rotulados para permitir a reconstrução em secções inteiras.....	82
Figura 3 Adenocarcinoma Gleason grau (padrão) 2.....	84
Figura 4 Adenocarcinoma Gleason grau (padrão) 3.....	85
Figura 5 Adenocarcinoma Gleason grau (padrão) 4.....	85
Figura 6 Adenocarcinoma Gleason grau (padrão) 5.....	86
Figura 7 Folha de papel mostrando 3 secções transversais de uma próstata e 12 quadrantes, cada um com 8 pontos equidistantes, perfazendo um total de 96 pontos. Nesta figura, a extensão do tumor corresponde a 9 pontos positivos.....	87
Figura 8 Margem cirúrgica comprometida.....	88
Figura 9 Invasão tumoral do colo vesical com margem cirúrgica comprometida.....	89
Figura 10 Invasão tumoral do colo vesical sem margem cirúrgica comprometida.....	89
Figura 11 Extensão extraprostática (pT3a).....	90
Figura 12 Invasão da parede da vesícula seminal (pT3b).....	91

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1 Pacientes submetidos à prostatectomia radical de acordo com a idade.....	96
Gráfico 2 Pacientes submetidos à prostatectomia radical de acordo com a cor.....	97
Gráfico 3 Pacientes submetidos à prostatectomia radical de acordo com os valores de PSA pré-operatório.....	98
Gráfico 4 Pacientes submetidos à prostatectomia radical de acordo com a extensão tumoral.....	100
Gráfico 5 Pacientes submetidos à prostatectomia radical de acordo com o gleason 3+4=7 e 4+3=7.....	101
Gráfico 6 Pacientes submetidos à prostatectomia radical de acordo com a margem cirúrgica.....	102
Gráfico 7 Pacientes submetidos à prostatectomia radical de acordo com a invasão do colo vesical.....	103
Gráfico 8 Pacientes submetidos à prostatectomia radical de acordo com o estadiamento patológico.....	104
Gráfico 9 Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com os valores de PSA pré-operatório.....	105
Gráfico 10 Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com os pacientes brancos e não brancos.....	107

Gráfico 11	Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com a idade.....	108
Gráfico 12	Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com o comprometimento ou não das margens cirúrgica.....	109
Gráfico 13	Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com a invasão do colo vesical.....	110
Gráfico 14	Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com o Gleason 3+4=7 ou 4+3=7.....	111
Gráfico 15	Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com a extensão tumoral.....	112
Gráfico 16	Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com os estádios pT2 ou pT3.....	113

	Pág.
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xvii
1- INTRODUÇÃO.....	43
1.1- Generalidades do adenocarcinoma da próstata.....	45
1.1.1- Definição.....	45
1.1.2- Classificação quanto ao comportamento biológico.....	45
1.1.3- Frequência.....	46
1.1.4- Epidemiologia.....	47
1.1.5- Etiologia.....	50
1.1.6- Local de origem.....	53
1.1.7- Manifestações clínicas.....	54
1.1.8- Diagnóstico clínico, por imagem e laboratorial.....	54
1.1.9- Antígeno específico da próstata (PSA).....	54
1.1.10- Tratamento.....	57
1.2- Fatores que influem na progressão da moléstia pós-prostatectomia radical.....	60
1.2.1- PSA pré-operatório.....	60

1.2.2- Idade.....	60
1.2.3- Raça.....	61
1.2.4- Metástases linfonodais.....	61
1.2.5- Invasão da vesícula seminal.....	61
1.2.6- Margens cirúrgicas comprometidas.....	62
1.2.7- Invasão do colo vesical.....	62
1.2.8- Graduação histológica de Gleason.....	63
1.2.9- Volume e/ou extensão tumoral.....	64
1.2.10- Outros.....	64
2- JUSTIFICATIVA.....	67
3- OBJETIVOS.....	71
3.1- Gerais.....	73
3.2- Específicos.....	73
4- HIPÓTESES.....	75
5- MATERIAL E MÉTODOS.....	79
5.1- Idade, raça e PSA pré-operatório.....	81
5.2- Processamento do espécime cirúrgico.....	81
5.3- Diagnóstico do carcinoma.....	82
5.4- Graduação histológica.....	83

5.5- Extensão tumoral.....	86
5.6- Comprometimento de margens cirúrgicas.....	88
5.7- Invasão do colo vesical.....	88
5.8- Estadiamento patológico: pT2, pT3a e pT3b.....	90
5.9- Progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical....	91
5.10- Análise estatística.....	91
6- RESULTADOS DESCRITIVOS E ANALÍTICOS.....	93
6.1- Descritivos.....	95
6.1.1-Idade.....	95
6.1.2- Cor.....	96
6.1.3- PSA pré operatório.....	97
6.1.4- Extensão tumoral.....	99
6.1.5- Gleason contagem final 7.....	100
6.1.6- Margens cirúrgicas.....	101
6.1.7- Invasão do colo vesical.....	102
6.1.8- Estadiamento patológico: pT2, pT3a e pT3b.....	103
6.2- Analíticos.....	105
6.2.1- Objetivo 1.....	105
6.2.2- Objetivo 2.....	106

6.2.3- Objetivo 3.....	107
6.2.4- Objetivo 4.....	109
6.2.5- Objetivo 5.....	110
6.2.6- Objetivo 6.....	111
6.2.7- Objetivo 7.....	112
6.2.8- Objetivo 8.....	113
6.2.9- Objetivo 9.....	114
7- DISCUSSÃO.....	117
7.1- Idade.....	119
7.2- Raça.....	119
7.3- PSA sérico.....	120
7.4- Extensão tumoral.....	121
7.5- Margens cirúrgicas.....	121
7.6- Invasão da vesícula seminal.....	122
7.7- Invasão do colo vesical.....	123
7.8- Graduação histológica de Gleason.....	123
8- CONCLUSÃO.....	125
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	129
10- APÊNDICE.....	143
11- ANEXOS.....	159

1- INTRODUÇÃO

1.1- Generalidades do adenocarcinoma da próstata

1.1.1- Definição

O câncer de próstata é neoplasia maligna constituída de células carcinomatosas que se originam dos ácinos e/ou ductos prostáticos. Mostra arranjo, graus de diferenciação e comportamento biológico variáveis.

1.1.2- Classificação quanto ao comportamento biológico

Pode ser clínico ou latente. O clínico, quando não tratado, evolui com extensão extraprostática e infiltração de órgãos vizinhos e/ou metástases. O carcinoma latente, também chamado de dormiente (1) e indolente (2) é apenas histológico, não evolui para a forma clínica ou evolui de forma muito mais lenta que o carcinoma clínico. Pode ser encontrado incidentalmente em autópsias, em RTU ou prostatectomia aberta para tratamento de HNP e em biópsias prostáticas de agulha. A ideia de um comportamento latente, dormiente ou indolente do carcinoma da próstata tem bases epidemiológicas (3, 4).

Comparando-se a frequência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias com a prevalência e a taxa de mortalidade do câncer clínico nota-se uma grande discrepância. Um homem com 50 anos de idade e uma expectativa de vida de mais 25 anos, tem um risco de ter um carcinoma histológico incidentalmente encontrado de 42% enquanto que o risco de ter um câncer clínico é da ordem de 10% e de morrer deste câncer de 3% (3, 4). Depreende-se destes dados que a maior parte dos carcinomas da próstata não devem evoluir para as formas clínicas ou evoluem de forma muito lenta morrendo os pacientes com o carcinoma histológico, mas não do carcinoma clínico.

A grande questão, não resolvida ainda, é saber quais carcinomas, uma vez detectados, permanecerão como latentes e quais vão evoluir para clínicos.

Esta questão é crucial em adenocarcinomas detectados em biópsias prostáticas de agulha. Certos achados morfológicos (Gleason alto grau e tumor extenso) e clínicos (estádio T2), indicam câncer de comportamento clínico, entretanto, para outros (pequeno foco sem grau 4 ou 5 de Gleason, estágio T1c) não há um marcador que possa indicar se o tumor evoluirá como latente ou clínico. Esperamos que pesquisas futuras em biologia molecular possam fazer esta distinção em bases individuais definindo quais eventos moleculares são responsáveis por esta heterogeneidade no comportamento biológico do câncer da próstata.

Por último, uma observação ao termo carcinoma oculto. Alguns autores empregam o termo como sinônimo de carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias (5, 6), entretanto, refere-se habitualmente aos carcinomas que se manifestam pelas metástases e não por sintomas ou sinais decorrentes da presença do mesmo no local de origem (7).

1.1.3- Frequência

O carcinoma da próstata é a neoplasia mais frequente não cutânea diagnosticada nos Estados Unidos (8). Em 2009, estimou-se que 192.280 novos casos tenham sido diagnosticados naquele país. Em todo o mundo tem havido um grande aumento na incidência do câncer da próstata atribuído em maior parte ao uso do antígeno específico da próstata (PSA) para detecção precoce da neoplasia e à maior longevidade das populações. Apesar de ter uma alta prevalência, a moléstia não é uma causa proeminente de óbito correspondendo globalmente no mundo a 5,6% dos óbitos nos homens e 3,2% de todos os óbitos por câncer (9). A baixa mortalidade significa que muitos homens estão vivos após o diagnóstico de câncer da próstata vindo a falecer por outras causas.

No Brasil, a frequência do carcinoma clínico da próstata é alta. De dados obtidos por Torloni & Brumini em 1978 (10), a neoplasia ocupava o terceiro lugar em incidência por 100.000 habitantes logo após neoplasias malignas

da pele e do estômago. Em material de patologia cirúrgica, foi também a terceira neoplasia maligna mais frequente do sexo masculino logo após neoplasias malignas da pele e estômago (11). É a mais frequente do trato geniturinário com nítido predomínio das manifestações clínicas na 7^a e 8^a décadas. Não foram observados casos em pacientes abaixo de 40 anos de idade. Em material de autópsias, o carcinoma da próstata ocupa o 6° ou 7° lugar das neoplasias malignas no sexo masculino. Segundo dados obtidos em 2010 pelo Instituto Nacional do Câncer (12), é a segunda neoplasia maligna que afeta homens no Brasil, sendo precedida somente pelo cancer de pele não melanoma. As maiores taxas de mortalidade por câncer de próstata estão na região Sul, São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro.

A frequência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias é muito maior do que o carcinoma clínico. Em trabalho realizado no Departamento de Anatomia Patológica da FCM-Unicamp observamos a frequência de 25% de carcinoma histológico em pacientes autopsiados acima de 40 anos de idade. A frequência deste carcinoma foi progressivamente maior com o aumento da idade dos pacientes: 22,22%, 15,55% e 62,22%, respectivamente para as faixas etárias de 40-54, 55-64 e ≥ 65 anos (13, 14).

1.1.4- Epidemiologia

A taxa de mortalidade do câncer da próstata é muito baixa no Japão e contrasta nitidamente com as taxas muito altas de países como Suécia e Estados Unidos (15, 16). As taxas de mortalidade por 100.000 habitantes/ano no período 1974-1975 na Suécia, Estados Unidos, Portugal, Venezuela, Chile, Grécia, México e Japão foram respectivamente, 22, 14, 13, 10, 12, 7, 6 e 2 (17).

A incidência e a taxa de mortalidade são maiores entre negros do que brancos americanos e vem aumentando com o decorrer do tempo. A incidência do carcinoma da próstata no período 1973-1977 foi de 53 e 90 por

100.000 habitantes, respectivamente para brancos e negros dos Estados Unidos. A taxa de mortalidade no mesmo período foi respectivamente de 18 e 33 (17). Em trabalho realizado no nosso Departamento, observamos maior frequência do carcinoma clínico da próstata em pacientes não brancos (negros ou pardos), diferença esta estatisticamente significativa (18).

É digno de nota o fato de imigrantes japoneses nos Estados Unidos, após certo número de anos, apresentarem taxas de mortalidade que se aproximam dos brancos americanos (17). O mesmo ocorre com imigrantes nos Estados Unidos de países europeus com baixas taxas de mortalidade por câncer da próstata. Estas observações mostram a importância de possíveis fatores ambientais e/ou alimentares na gênese da neoplasia.

Em trabalho para Tese de Livre Docência realizado em autópsias, não foi observada diferença significativa na frequência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado entre pacientes brancos e não brancos, estes últimos incluindo negros e pardos (13). Este achado é de grande importância epidemiológica, uma vez que a frequência do carcinoma clínico da próstata é mais freqüente em pacientes não brancos. Ao contrário do que se esperaria (frequência maior em pacientes não brancos), o carcinoma histológico ocorreu igualmente em brancos e não brancos, indicando uma não influência do fator racial na sua gênese.

Este mesmo fenômeno ocorre no Japão. Tendo este país uma baixa incidência de carcinoma clínico da próstata era de se esperar que a frequência do carcinoma histológico também fosse baixa; entretanto, isso não ocorre, observando-se uma frequência que se assemelha a países com índices maiores do carcinoma clínico da próstata (15, 16, 17, 19).

A frequência do carcinoma histológico, portanto, sofre influência da idade, mas não da raça. É possível que na sua gênese (iniciação) haja influência de carcinógenos encontrados universalmente e que teriam seu efeito potenciado com o aumento da idade. A promoção da neoplasia, no sentido de desenvolver o

carcinoma clínico, esta sim, seria influenciada pelo fator racial e de eventuais novos carcinógenos aos quais o paciente estaria exposto (20, 21, 22). Esta última eventualidade é apoiada pelas observações em japoneses que emigram para os Estados Unidos e que têm a frequência do carcinoma clínico aumentada (17).

Considerando-se que o câncer resulta de vários eventos em nível de genes, na oncogênese do carcinoma prostático a transformação do ácino normal para neoplasia intraepitelial prostática (NIP) poderia corresponder à etapa 1, a evolução da NIP para carcinoma histológico à etapa 2. A partir desta, para que o carcinoma histológico evoluísse para clínico seria preciso ocorrer à etapa 3, caso contrário, permaneceria como carcinoma latente (Figura 1).

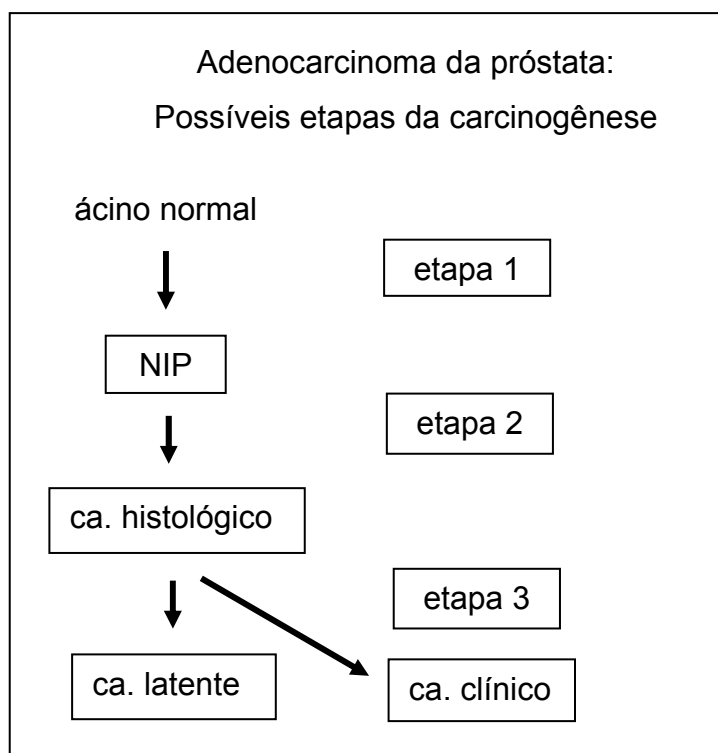


Figura 1- Adenocarcinoma da próstata: possíveis etapas da carcinogênese

1.1.5- Etiologia (17, 19, 21, 23)

É desconhecida. Os principais fatores predisponentes derivam de observações epidemiológicas e os mais importantes são a idade, raça, fator genético e hormônios.

- **Idade:** Inquestionavelmente é um fator predisponente tanto para o carcinoma clínico como para o carcinoma histológico da próstata. A maioria dos pacientes com carcinoma clínico estão na 7ª e 8ª décadas. A frequência do carcinoma histológico incidentalmente encontrado em autópsias, aumenta com a idade chegando a ser de 66,7% em pacientes acima de 80 anos de idade (14).
- **Raça:** É mais frequente em brancos e negros do que na raça amarela particularmente japoneses. É mais frequente em negros do que em brancos nos Estados Unidos e também em nosso meio (18, 24). Apesar destas diferenças raciais observadas no carcinoma clínico, a frequência do carcinoma histológico é semelhante nas três raças.
- **Fator genético:** Ocorreria numa proporção relativamente pequena de casos, entretanto, seria responsável por 90% dos carcinomas que ocorrem em pacientes com menos de 55 anos de idade (25, 26). Em algumas famílias, a herança seria autossômica dominante havendo, nestes casos, um risco duas vezes maior de um homem desenvolver carcinoma prostático se o pai ou um irmão ter a moléstia e nove vezes maior se ambos tiverem. Trabalhos futuros poderão identificar os genes responsáveis por esta tendência familiar.
- **Hormônios:** Os andrógenos são necessários para o crescimento e desenvolvimento da próstata normal, HNP e carcinoma prostático. Eunucos castrados antes da puberdade têm risco mínimo para desenvolver câncer da próstata. Há evidência clínica mostrando que andrógenos circulantes aumentados são capazes de estimular o câncer prostático. A massa tumoral pode aumentar com estimulação androgênica.

Não se conhece, entretanto, o papel exato dos andrógenos no processo de carcinogênese. Paradoxalmente, os níveis de testosterona diminuem com a idade enquanto que a incidência do carcinoma prostático aumenta. Como uma possível explicação para este fato, admite-se que os eventos carcinogênicos que requerem ou envolvem estimulação androgênica, tenham ocorrido muito antes do aparecimento dos clones de células neoplásicas, numa época com níveis de testosterona ainda elevados (23). Infelizmente, a questão da influência androgênica em nível tecidual local é controvertida. Alguns autores acham que o tecido neoplásico prostático contém relativamente mais testosterona e menos di-hidro-testosterona (DHT) (27).

Os *estrógenos*, provavelmente, não teriam uma ação direta, mas podem atuar inibindo a liberação do hormônio luteinizante (LH) pela adenipófise (mecanismo de *feedback* negativo) resultando em diminuição dos níveis de andrógenos. Na senilidade há um aumento relativo de estrógenos por diminuição dos andrógenos circulantes. A menor incidência de carcinoma prostático clínico em pacientes com cirrose alcoólica, apóia esta possível ação dos estrógenos (28).

- **Hiperplasia nodular:** Para alguns autores (29, 30, 31, 32, 33), a hiperplasia nodular predispõe ao aparecimento do carcinoma clínico da próstata. Para outros (34, 35, 36), entretanto, isto não ocorreria e a questão está longe de ser resolvida. Em estudo realizado em material de autópsia do HC-Unicamp observamos que o carcinoma histológico da próstata incidiu igualmente em pacientes com e sem hiperplasia nodular (13)
- **Dieta:** Nada há estabelecido a respeito. Há vagas evidências na gênese da neoplasia de efeitos decorrentes do consumo de gorduras. Os padrões alimentares atuam alterando o mecanismo de produção dos hormônios sexuais. Parece existir um efeito protetor do licopeno presente nos tomates na gênese do câncer da próstata (37).
- **Ocupação:** As evidências são inconsistentes, porém há trabalhos mostrando maior predisposição ao carcinoma da próstata em pacientes que trabalham em indústrias de borracha e cádmio.

- **Infecções virais:** Existem evidências indicando infecção viral por transmissão venérea (ou por instrumentos utilizados no tratamento de doenças venéreas) provavelmente pelo citomegalovírus e herpes vírus 2. Esta forma de transmissão também é admitida no carcinoma do colo uterino. A presença do antígeno p21 do oncogene H-ras no carcinoma prostático, é outra evidência em apoio à causa viral. Este antígeno está presente em células neoplásicas, mas não em próstatas normais ou com HNP. A presença deste antígeno é mais frequente em casos com graduação histológica mais elevada no sistema Gleason (38).
- **Alterações cromossômicas:** Em 2005, Tomlins et al. (39) descreveram pela primeira vez no câncer prostático uma fusão gênica recorrente entre a região TMPRSS2 com a região ERG ou ETV1. Esta fusão pode ter importantes implicações no entendimento da gênese do câncer da próstata. O TMPRSS2 (21q22.2) é um gene específico da próstata presente no tecido normal e neoplásico sendo fortemente induzido por andrógenos em cultura de células prostáticas andrógeno-sensíveis. ERG (21q22.3) e ETV1 (7p21.2) são genes que codificam fatores de transcrição da família ETS. A fusão TMPRSS2: ERG é a mais frequente e ocorre devido a uma deleção de uma região no cromossomo 21. Esta fusão é observada em 40% a 50% dos pacientes com câncer da próstata rastreados por PSA sérico, sendo assim a fusão gênica mais frequente em câncer humano.
- **Nível sócio-econômico:** É controvertida a influência do nível sócio-econômico. Alguns autores admitem que a frequência seja maior em pacientes de nível mais baixo, à semelhança do que ocorre com o carcinoma do colo uterino.
- **Religião e circuncisão:** É menos frequente em judeus, não parecendo ter relação, entretanto, com a circuncisão.
- **Estado civil e paternidade:** A incidência da moléstia seria maior em pacientes casados. Há evidência, também, mostrando uma maior incidência em pacientes casados com filhos do que sem filhos.

- **Atividade sexual e doenças venéreas:** Haveria uma maior atividade sexual em pacientes com câncer da próstata à semelhança do carcinoma do colo uterino. Estes pacientes estariam mais expostos também às doenças venéreas.
- **Outros:** Não parece existir relação do carcinoma da próstata com fumo, álcool, tipo sanguíneo, níveis de glicemia, prostatite e moradia urbana ou não urbana.

1.1.6- Local de origem

Varia conforme se considere a próstata dividida em lobos (40) ou, então, em grupos glandulares internos e externos (41). Dividindo-se anatomicamente a próstata em lobos, o carcinoma origina-se no lobo posterior em 60% a 75% dos casos. Quando a próstata é dividida em grupos glandulares internos e externos, o carcinoma clínico origina-se, na grande maioria das vezes, nas glândulas externas ou prostáticas propriamente ditas.

O local de origem explica porque as manifestações clínicas do carcinoma prostático, decorrentes do comprometimento da uretra prostática, são mais tardias em relação às manifestações clínicas da hiperplasia nodular.

McNeal em 1972 e 1988 (42, 43) propôs uma nova divisão anatômica para a próstata: zona de transição, zona central e zona periférica. A zona de transição corresponde à porção que envolve a uretra proximal; a zona central, à porção que acompanha os ductos ejaculadores; e, a periférica, à porção que envolve a uretra distal correspondendo à região apical da próstata. A maioria dos casos de carcinoma origina-se na zona periférica; 24%, somente, originam-se na zona de transição. Dos casos em estágio T1, entretanto, 78% originam-se desta zona (44).

1.1.7- Manifestações clínicas

O carcinoma prostático localizado, na maioria das vezes, é assintomático. A manifestação clínica mais frequente nas formas ainda localizadas, é um surto agudo de sintomas obstrutivos (45). À medida que a neoplasia se estende das porções glandulares externas para as internas, determina sintomas urinários principalmente dificuldade em iniciar ou terminar o jato urinário, disúria e hematúria. Os pacientes queixam-se de dor quando há metástases ósseas.

1.1.8- Diagnóstico clínico, por imagem e laboratorial

O toque retal pode detectar o câncer prostático no estágio T2, isto é, quando se apresenta em forma de um nódulo endurecido. A biópsia retal com agulha confirma o diagnóstico. A imagem mais frequente da neoplasia ao ultra-som transretal é um nódulo hipoeecóico na zona periférica, entretanto, somente 20%-30% destas lesões são confirmadas nas biópsias (46). O ultra-som complementa o toque retal permitindo o diagnóstico de lesões não palpáveis quando se situam nas zonas central ou de transição. A ressonância magnética espectroscópica pode ter valor na detecção do câncer prostático em casos de biópsia inicial negativa (47). O diagnóstico é feito quando a relação colina + creatina sobre citrato é maior que 0,86.

1.1.9- Antígeno específico da próstata (PSA)

A detecção deste antígeno no soro de pacientes tem mostrado grande vantagem em relação às dosagens de fosfatase ácida prostática (PAP).

As fosfatases ácidas foram utilizadas pela primeira vez em 1936 no diagnóstico de carcinoma metastático da próstata (48). Como os métodos iniciais de dosagem das fosfatases ácidas fossem inespecíficos, buscou-se maior

especificidade através da dosagem da fração prostática das fosfatases ácidas. Esta última enzima apresenta-se normal em casos de carcinoma localizado e elevado em casos metastáticos. Os níveis absolutos, entretanto, não se correlacionam com a gravidade e prognóstico do caso e há um alto índice de falsos diagnósticos (48).

O PSA se eleva já em fases iniciais da doença e os níveis séricos são proporcionais à extensão da neoplasia. Este dado faz com que o PSA apresente grande utilidade clínica, servindo para a detecção precoce do carcinoma prostático, para a avaliação da extensão da neoplasia, para a previsão prognóstica do caso e para a monitorização da resposta após tratamento dos pacientes (45, 49).

O PSA foi detectado no tecido prostático em 1970 e na secreção das vesículas seminais em 1971 tendo sido purificado do tecido prostático em 1979 (50). Em 1980 foi desenvolvido o primeiro teste sorológico para medir o PSA sérico humano e, desde 1988, inúmeros autores passaram a estudar as implicações clínicas do novo teste (51).

O tecido prostático normal libera na circulação pequenas quantidades de PSA (cerca de 0,3 ng/mL/g de tecido) o que faz com que o mesmo se eleve em cerca de 20% dos pacientes com hiperplasia nodular havendo relação, também, com o volume prostático. É produzido pelas células epiteliais glandulares. A utilização de bloqueadores da 5α -reductase no tratamento medicamentoso da HNP reduz os valores do PSA. Nos pacientes com carcinoma, as células neoplásicas secretam quantidade muito elevada de PSA (mais de 3ng/mL/g de tecido). O marcador se eleva já em fases iniciais da doença e os níveis são proporcionais à extensão da neoplasia.

Outras condições como prostatite, infarto, biópsia e ressecção transuretral da próstata também podem elevar os níveis de PSA (52, 53, 54). O antígeno parece não detectar neoplasia intraepitelial prostática (NIP) ou mesmo carcinoma incidental estágio pT1a (54, 55). As elevações de PSA que

eventualmente são observadas nestes casos parecem decorrer mais da concomitância de HNP. Também são descritos pacientes com PSA normal que mostram nódulo endurecido ao toque retal confirmado como carcinoma na biópsia com agulha (45).

Por causa da sobreposição dos valores de PSA entre pacientes com HNP e carcinoma, outros métodos têm sido propostos numa tentativa de uma maior especificidade: densidade de PSA, velocidade de PSA e PSA ajustado à idade (50, 56).

A densidade de PSA leva em conta o volume prostático e a velocidade de PSA o tempo decorrente para variações nos valores de PSA. De acordo com Mettlin et al. em 1994 (57), o valor normal da densidade de PSA seria 0,1ng/mL por cm³ prostático medido por ultra-som; o valor normal da velocidade de PSA seria uma alteração de até 0,75ng/mL num período de 1 ano; e, o valor normal de PSA ajustado à idade seria de até 3,5ng/ml em homens entre 50-59 anos, 4,5ng/ml entre 60-69 anos e 6,5ng/ml entre 70-79 anos.

A relação PSA livre/PSA total é uma outra tentativa para uma maior especificidade do PSA. O PSA total está conjugado com a α 1-quimio-tripsina que tem a função de inativar o PSA no sangue. Em casos de carcinoma há uma elevação preferencial do PSA total enquanto que em casos de hiperplasia nodular (HNP) ou prostatite, a elevação preferencial é do PSA livre (não conjugado à α 1-quimio-tripsina). Os níveis de corte nesta relação são variáveis. Epstein et al. em 1998 (58) consideram como indicativo de carcinoma a relação com valor <0,15.

São descritos também, pacientes com carcinoma prostático avançado e valores normais de PSA (59). A maioria destes casos correspondem a formas indiferenciadas (Gleason alto grau) ou de células pequenas com ou sem diferenciação neuroendócrina.

Trabalho de Tese de Mestrado realizado no Departamento de Anatomia Patológica da FCM-Unicamp mostrou o valor preditivo positivo (VPP) para presença de adenocarcinoma em biópsias transretais da próstata de acordo com os achados do toque retal (TR), da ultrassonografia (US) e do valor de PSA isolados ou combinados entre si (60). Considerou-se toque retal “suspeito” quando, na requisição do exame anatomopatológico, a lesão era referida como nódulo endurecido, lobo endurecido, próstata endurecida difusamente e “suspeito” sem outras especificações; e, no ultra-som, quando a lesão era referida como nódulo e/ou área hipocóica e hipocogenicidade difusa em zona periférica.

1.1.10- Tratamento

- **Cirúrgico:** A prostatectomia radical pode ser curativa em tumores confinados à próstata (*estádios T1 e pT2*). Há discussão se a prostatectomia radical é superior à radioterapia (61). Em prostatectomias radicais, a via de acesso preferida pelos urologistas é a retropúbica com preservação dos feixes vasculonervosos numa tentativa de se evitar a perda da potência sexual pós-cirurgia. Entre as razões para a preferência desta via de acesso citam-se: maior familiaridade dos urologistas com a anatomia retropúbica, oportunidade de ser feita concomitantemente linfadenectomia pélvica para estadiamento e obtenção de margens de ressecção mais amplas (62).

No estágio T1b, muitos urologistas preconizam uma linfadenectomia pélvica para fins de estadiamento. Não existindo metástases nos linfonodos estaria indicada a prostatectomia radical. O sistema Gleason parece ter valor de predição quanto à existência destas metástases: 87% dos pacientes com contagem final <5 não mostravam metástases nos linfonodos enquanto que 100% dos pacientes com contagem final 9 ou 10 tinham metástases (63, 64). Observações posteriores, entretanto, mostraram que alguns pacientes mesmo com contagem final 9 ou 10 não tinham metástases em linfonodos (61).

Trabalhos com acompanhamento clínico mais prolongado (5 a 10 anos), mostram que 8% a 27% de pacientes com *estádio T1a* podem progredir para carcinoma clínico (65, 66, 67). Larsen et al. em 1991 (67) mostraram que 20% de pacientes neste estágio mostravam nas prostatectomias radicais carcinoma substancial definido como tendo 1cm³ ou mais de volume, extensão extraprostática ou Gleason com contagem final igual ou superior a 8. Por causa disto, estes autores preconizam prostatectomia radical, mesmo que o estágio seja T1a, em pacientes mais jovens.

- **Radioterápico:** A radioterapia é uma alternativa para a prostatectomia radical em casos confinados à próstata (estádios T1 e pT2); terapêutica adjuvante em casos de recidiva local pós-prostatectomia radical; e, modalidade substitutiva à cirurgia em casos com extensão local inoperável. Utiliza-se a radioterapia conformacional ou a braquiterapia.
- **Hormonal:** É empregado nos casos de moléstia avançada (estádios pT3, pT4, pN ou pM). Em trabalhos publicados em 1941, Huggins (laureado com o prêmio Nobel) mostrou que o carcinoma prostático reage favoravelmente à castração ou administração de estrógenos (68, 69). Este tratamento endócrino tem efeito paliativo favorável promovendo regressão tumoral em alguns pacientes e eliminando sintomas como, dor e aqueles decorrentes de obstrução prostática (70).
- **Castração:** A orquiectomia bilateral é ainda considerada o tratamento endócrino principal no carcinoma da próstata. O caráter mutilante da operação pode ser minimizado utilizando-se a técnica de orquiectomia intracapsular com utilização de próteses. A castração melhora a dor em 80%-90% dos pacientes (70). Os efeitos colaterais incluem perda da libido e da potência o que ocorre, também, com todos os outros tratamentos que diminuem a testosterona para níveis de castração.

- **Estrógenos:** Atuam inibindo a liberação do hormônio luteinizante (LH) pela adenipófise (mecanismo de *feedback* negativo) resultando em diminuição dos níveis de andrógenos. A dose de estrógenos tem sido uma preocupação neste tratamento paliativo por causa do risco aumentado de complicações cardiovasculares.

- **Outros:** Também podem ser usados competidores do hormônio liberador de LH (LHRH) e antiandrógenos. Os primeiros são substâncias que têm afinidade com os receptores do LHRH ao nível da adenipófise bloqueando a produção de LH. Resulta uma espécie de castração médica com redução de testosterona. A fonte de andrógenos passa a ser a supra-renal que é responsável por cerca de 10% do total de andrógenos circulantes. Os antiandrógenos competem com os receptores de todos os andrógenos inclusive os produzidos nas supra-renais. Podem ser utilizados em conjunto com a orquiectomia bilateral obtendo-se assim uma supressão ou bloqueio androgênico total. Infelizmente, a determinação de receptores de andrógeno no tecido prostático não mostrou valor de predição suficiente para uso clínico rotineiro (70).

- **Conservador (*watchful waiting*):** Há trabalhos mostrando que pacientes com carcinoma prostático em estágio T1 ou mesmo T2 e que não foram submetidos a prostatectomia radical ou radiação, tiveram sobrevida estatisticamente semelhante a homens com idades semelhantes (71). De acordo com Thompson em 1994 (72), os melhores candidatos para este tipo de conduta seriam pacientes: **1-** com mais de 70 anos de idade; **2-** com outros problemas médicos importantes (coronariopatia aterosclerótica, diabetes insulino-dependente ou doença pulmonar obstrutiva crônica); **3-** com tumores de baixo grau e volume; e **4-** com tumores diplóides. Na Europa e, principalmente, na Escandinávia, o tratamento conservador tem ampla aceitação (73).

- **Quimioterápico:** A melhor indicação para quimioterapia é em casos de câncer hormônio-refratário com metástases ósseas e dor importante ou, ainda, metástases viscerais com repercussão clínica.

1.2- Fatores que influem na progressão da moléstia pós-prostatectomia radical

1.2.1- Antígeno específico da próstata (PSA) pré operatório

O PSA sérico é o marcador tumoral mais importante para adenocarcinoma da próstata. Tem enorme importância na detecção, estadiamento e monitoramento pós-prostatectomia radical. Não é específico, entretanto, para o adenocarcinoma bem como para a glândula prostática. Eleva-se em outros tumores não relacionados com a próstata e em condições não neoplásicas da próstata como hiperplasia nodular, prostatite, infarto, biópsia e RTU da próstata. Os valores de PSA pré-operatório têm valor preditivo para progressão bioquímica pós-cirurgia. Assim, valores superiores a 10ng/mL teriam maior risco de progressão. Recentemente, uma atualização das tabelas de Partin considerou não haver diferença prognóstica comparando valores de PSA entre 10 a 20ng/mL vs maiores que 20ng/mL (74).

O monitoramento da progressão da moléstia pós-prostatectomia radical é feito através de dosagem do PSA sérico cujo aumento pode significar recidiva local e/ou metástases. O valor de corte do PSA sérico indicando progressão é variável entre os autores (75). Há uma recomendação recente da Associação Americana de Urologia para que este valor seja 0,2ng/mL (76).

1.2.2- Idade

É controvertido, se o carcinoma da próstata em homens jovens tem um prognóstico menos favorável do que nos mais idosos (77). Para todos os homens com carcinoma da próstata, existe uma suposição da associação do alto grau e o pior prognóstico, com aumento da idade (78, 79, 80). No entanto, os dados são conflitantes; outros estudos não tem encontrado relação da idade com o prognóstico (81, 82) ou encontrado associação de idades mais baixas com uma melhor resposta a cirurgia (83).

1.2.3- Raça

É controvertido na literatura se a raça negra está associada com pior prognóstico pós-prostatectomia radical. Em um estudo realizado por Nielsen et al. nos Estados Unidos em 2006 (84), homens negros tendiam a mais obesos, mostravam achados clínicos pré-operatórios adversos em idade mais jovem, e uma maior taxa de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical. Em análise multivariada, entretanto, a raça negra não se mostrou um fator preditivo independente para recorrência bioquímica.

1.2.4- Metástases linfonodais

A frequência de metástases em linfonodos pélvicos por ocasião da cirurgia para prostatectomia radical tem diminuído progressivamente. Numa série grande, metástases linfonodais foram encontradas em 30/1778 (1,7%) prostatectomias (85). Este declínio se deve principalmente a uma melhor seleção de pacientes para cirurgia e à detecção precoce do câncer da próstata. Assim, questiona-se a necessidade de linfadenectomia em todos os casos. O prognóstico adverso de pacientes com metástases linfonodais é aceito por todos. O risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical é de 95% em 5 anos (86).

1.2.5- Invasão das vesículas seminais

É outro fator de prognóstico adverso. A frequência desta invasão varia de 12% a 55% dos casos em estágio clínico T2 (87, 88). Na literatura, a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia de pacientes com invasão da vesícula seminal varia de 40% a 95% (média 66%) em 5 anos. Num estudo de Epstein et al. em 1993 (89) o risco de progressão em 5 anos foi de 85%.

É controvertido se a via de invasão das vesículas seminais tem importância prognóstica. Paradoxalmente na via descontínua (linfática e/ou sangüínea) na qual não é evidenciada extensão extraprostática do câncer, o prognóstico tem sido melhor, entretanto, este dado baseia-se em número pequeno de casos (90).

1.2.6- Margens cirúrgicas comprometidas

Pacientes com margens cirúrgicas positivas tem um aumento significativo de progressão bioquímica (PSA) da moléstia pós-prostatectomia radical. Na literatura esta progressão varia de 36% a 72% (91). As margens comprometidas podem ser iatrogênicas e não-iatrogênicas. As primeiras decorrem da incisão na própria glândula e as últimas da incisão em tecido neoplásico fora da próstata (extensão extraprostática). Num estudo em 230 espécimes cirúrgicos, observamos margens positivas em 95/230 (41,3%) prostatectomias sendo que 61/95 (64,2%) e 34/95 (35,7%) resultaram de incisão iatrogênica e não-iatrogênica, respectivamente (92). Os locais mais freqüentemente envolvidos foram os quadrantes posterolaterais vindo em seguida a margem apical e por último a margem vesical. Não observamos diferença significativa quanto à frequência de margens positivas entre pacientes com e sem preservação dos feixes vasculonervosos.

1.2.7- Invasão do colo vesical

De acordo com a classificação do TNM de 2002 (anexo 01) do câncer da próstata o envolvimento do colo vesical era considerado doença significativamente avançada, semelhante a invasão do reto e/ou esfíncter externo (pT4). No entanto, muitos estudos que avaliaram as margens positivas de espécimes de prostatectomia radicais consideraram o envolvimento do colo vesical sem considerar o seu estadio avançado da doença (89, 93, 94, 95, 96).

Dentro do sistema TNM a categoria T4 era inicialmente usada somente quando havia invasão de outros órgãos adjacentes como reto ou bexiga. Desta maneira considerava-se o tumor agressivo com alta propensão de recidiva ou metástase. No entanto, o carcinoma estágio clínico T4 raramente é tratado cirurgicamente e, portanto, a definição patológica correspondente ao estágio da pT4 da doença (97). Atualmente no TNM de 2009 (anexo 02), a invasão microscópica do colo vesical é considerada como estágio pT3a. Estudos mostram que o risco de recorrência conferido com a invasão do colo vesical não parece ser diferente da extensão extra prostática (pT3a) ou da invasão da vesícula seminal (pT3b).e questionam o alto risco de recorrência da doença nos casos de envolvimento do colo vesical pelo carcinoma da próstata (97, 98, 99).

1.2.8- Graduação histológica de Gleason

É um dos fatores preditivos mais importantes de progressão bioquímica da moléstia pós-prostatectomia radical (91). Apesar de a contagem final variar de 2 a 10, em espécimes cirúrgicos ela é mais restrita. De um total de 265 espécimes cirúrgicos de prostatectomias radicais realizadas no HC da FCM-Unicamp, 1/265 (0,37%), 98/265 (36,98%), 154/265 (58,11%) e 12/265 (4,52%) mostraram contagens finais de 2-4, 5-6, 7 e 8-10, respectivamente.

A contagem final 2-4 raramente é observada em espécimes cirúrgicos sendo mais frequente em tumores localizados na zona de transição detectados no estágio T1a ou T1b, hoje pouco prevalentes na prática urológica. O prognóstico da contagem final 5-6 é um espectro no seu comportamento biológico na dependência de outras variáveis. A contagem final 7 tem prognóstico significativamente pior que a contagem final 6. É controvertido na literatura se há diferença prognóstica quando a contagem final resulta de 3+4 ou 4+3. Pacientes com contagem final 8-10 mostram tumores muito agressivos. Estes tumores se apresentam em estádios avançados e, quando vistos em biópsias, deve-se excluir invasão das vesículas seminais e/ou metástases.

1.2.9- Volume e/ou extensão tumoral

Há uma correlação estatisticamente significativa entre volume e/ou extensão tumoral em espécimes cirúrgicos e PSA pré-operatório, contagem final de Gleason, margens cirúrgicas positivas, extensão extraprostática (pT3a) e invasão das vesículas seminais (pT3b) (82). Existe controvérsia, entretanto, se o volume e/ou extensão tumoral é um fator preditivo independente de outras variáveis para progressão bioquímica pós-prostatectomia radical (86).

1.2.10- Outros

- Alguns estudos do padrão de DNA nuclear utilizando análise citométrica de fluxo demonstraram que pacientes com tumores diplóides metastáticos têm melhor sobrevida que pacientes com tumores aneuplóides (100, 101).
- A detecção da proteína p53 em imunoistoquímica a partir de blocos de parafina está associada com mutação do gene 53. Tem sido demonstrado associação da expressão da proteína p53 com progressão da moléstia pós-prostatectomia radical, entretanto, há necessidade de uma maior padronização na aplicação do método.
- Outros marcadores moleculares como o PCNA, Ki-67, E-caderina e bcl-2 são fatores prognósticos em fase ainda de pesquisa (91).

Numa reunião de consenso realizada em 1999, o Colégio Americano de Patologistas classificou os fatores prognósticos em 3 categorias (102). Na categoria I foram incluídos fatores de importância prognóstica comprovada; na categoria II, fatores muito estudados, mas cuja importância ainda necessita validação; e, na categoria III, aqueles ainda não suficientemente estudados para demonstrar seu valor prognóstico. O estadiamento clínico e a graduação histológica estão na categoria I, o estudo da ploidia do DNA na categoria II e o

p53, invasão perineural, diferenciação neuroendócrina, densidade microvascular, cariometria e marcadores de proliferação celular na categoria III (Tabela 1).

Tabela 1- Fatores prognósticos no câncer da próstata

Fatores prognósticos no câncer da próstata		
Categoria I	Importância comprovada:	PSA, Gleason, estágio, margens cirúrgicas
Categoria II	Necessitam confirmação:	volume tumoral, tipo histológico, ploidia DNA
Categoria III	Dados insuficientes:	invasão perineural, diferenciação neuroendócrina, densidade microvascular, cariometria, marcadores de proliferação (PCNA, Ki-67 e MIB-1) e fatores vários (oncogenes etc.)

Bostwick DG et al. Arch Pathol Lab Med 124:995-1000, 2000 (102)

2- JUSTIFICATIVA

Alguns achados clinicopatológicos em pacientes submetidos a prostatectomia radical são controvertidos como tendo valor preditivo de progressão bioquímica pós-cirurgia. Não está estabelecido se pacientes mais jovens ou de raça negra mostram taxa de recidiva bioquímica maior. O PSA pré-operatório é um dado de grande importância preditiva, mas não está estabelecido a validade da estratificação dos valores em 3 categorias: 4-10ng/mL, 10-20ng/mL e >20ng/mL. Margens cirúrgicas comprometidas no espécime cirúrgico estão na categoria I (valor preditivo comprovado), entretanto, questiona-se se a invasão da margem vesical deva ser considerada como estágio pT4 no sistema TNM. É controvertido se a contagem final de Gleason 3+4=7 é semelhante ou não a 4+3=7 como fator preditivo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivos gerais

Estudar o valor preditivo para progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de vários achados clinicopatológicos de pacientes com adenocarcinoma da próstata com ênfase às controvérsias relacionadas à idade, raça, estratificação dos valores de PSA pré-operatório, invasão do colo vesical e Gleason contagem final 3+4=7 vs. 4+3=7.

3.2- Objetivos específicos

- 1- Estudar o tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com os valores do PSA pré-operatório comparando-se a estratificação dos valores <10ng/mL, 10-20ng/mL e >20ng/mL vs. <10ng/mL e ≥10ng/mL.
- 2- Estudar o tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com a raça dos pacientes comparando-se brancos vs. não brancos.
- 3- Estudar o tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com a idade comparando-se pacientes com 55 anos ou menos vs pacientes com mais de 55 anos de idade.
- 4- Estudar o tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes com e sem margens cirúrgicas comprometidas.
- 5- Estudar o tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes com e sem invasão do colo vesical.
- 6- Estudar o tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com a contagem final de Gleason no espécime cirúrgico comparando-se baixo vs alto grau e 3+4=7 vs 4+3=7.

- 7- Estudar o tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com a extensão tumoral comparando-se tumores pouco vs muito extensos.
- 8- Estudar o tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com estágio patológico na peça cirúrgica comparando-se os estádios pT2 e pT3 (pT3a e/ou pT3b).
- 9- Analisar quais dos fatores clinicopatológicos estudados são preditivos do tempo e risco de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.

4- HIPÓTESES

De acordo com a revisão da literatura e estudos mais recentes, os achados mais prováveis neste trabalho são:

- 1- Não existência de associação da idade e raça com progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.
- 2- Eventual não diferença quanto à progressão bioquímica quando o PSA pré-operatório é estratificado como sendo <10ng/mL, 10-20ng/mL e >20ng/mL vs <10ng/mL e ≥10ng/mL.
- 3- Pacientes com margens cirúrgicas comprometidas no espécime cirúrgico têm risco aumentado de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.
- 4- Haver maior risco de progressão bioquímica nos pacientes com invasão microscópica do colo vesical.
- 5- Pacientes com contagem final de Gleason 4+3=7 terem maior risco de progressão que pacientes com Gleason 3+4=7.
- 6- Pacientes com tumores mais extensos terem maior risco de progressão bioquímica que pacientes com tumores menos extensos.
- 7- Pacientes com tumores com extensão extraprostática (pT3a) e/ou invasão da vesícula seminal (pT3b) terem maior risco de progressão bioquímica que pacientes com tumores localizados na próstata (pT2).

5- MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi retrospectivo e os dados foram obtidos dos prontuários médicos de 300 pacientes submetidos consecutivamente à prostatectomia radical no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de janeiro de 1997 a maio de 2007. Atualização dos valores séricos de PSA destes pacientes, para avaliar se houve ou não progressão bioquímica, foi feita até setembro/2008.

5.1- Idade, raça e PSA pré-operatório

As informações foram obtidas a partir dos formulários de requisição de exame anatomopatológico. Quanto à raça os pacientes foram considerados brancos e não brancos sendo excluídos os de raça amarela. De acordo com a idade os pacientes foram considerados como tendo 55 anos ou menos e mais que 55 anos. Foi considerado o último valor do PSA pré-operatório precedendo a prostatectomia radical.

5.2- Processamento do espécime cirúrgico

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

5.3- Diagnóstico de carcinoma

A presença de carcinoma foi diagnosticado de acordo com os critérios descritos por Billis em 2007 (92) que fundamentam-se em características arquiteturais, citológicas ou outras diversas.

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

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

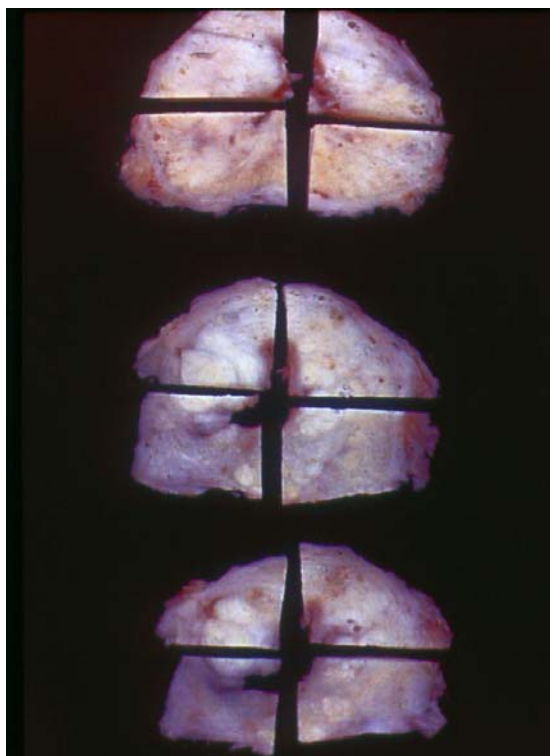


Figura 2- Os cortes da próstata foram subdivididos em quadrantes e rotulados para permitir a reconstrução em secções inteiras.

5.4- Graduação histológica

O carcinoma foi graduado de acordo com o sistema Gleason em 1992 (103), o qual se baseia na diferenciação glandular e no padrão de crescimento da neoplasia em relação ao estroma, considerando-se, para a graduação final, tanto o padrão predominante como o padrão secundário.

Para a obtenção da contagem final foram considerados os cinco graus (padrões) descritos por Gleason em 1974 (104).

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

Grau 2- A única diferença com o grau 1 é a neoplasia não ser tão bem delimitada havendo uma maior distância entre os ácinos neoplásicos (Figura 3).

Grau 3- Há nítido caráter infiltrativo podendo ocorrer arranjo cribriforme; este último quando presente, determina que a neoplasia seja, no mínimo, grau 3 (Figura 4).

Grau 4- Além do caráter infiltrativo há proximidade entre os ácinos resultando fusão entre os mesmos. Quando o arranjo cribriforme é observado em áreas extensas, resulta da fusão entre ductos ou ácinos, consequentemente, o grau é 4 (Figura 5).

Grau 5- O arranjo da neoplasia é sólido não raro observando-se células neoplásicas isoladas ou em arranjo trabecular; inclue-se neste grau histológico o aspecto em comedocarcinoma (Figura 6).

Carcinomas com contagem final 2-6 serão considerados de grau baixo/intermediário e com contagem final 7-10 serão considerados grau alto de acordo com proposta de Gleason em 1992 (103).

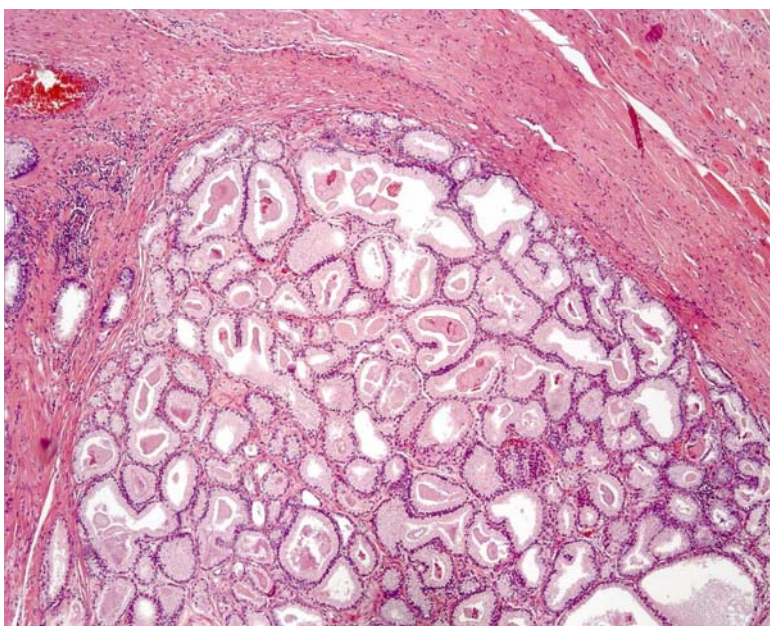


Figura 3- Adenocarcinoma Gleason grau (padrão) 2.

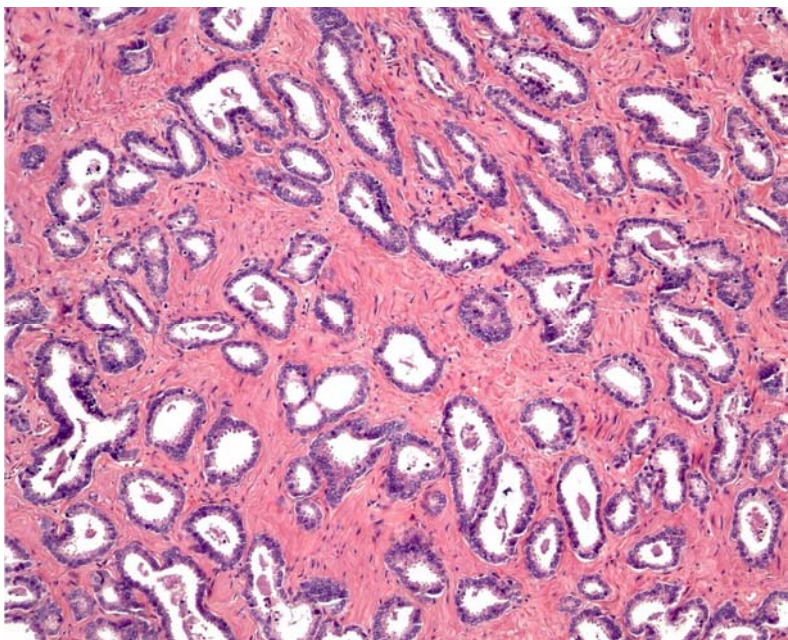


Figura 4- Adenocarcinoma Gleason grau (padrão) 3.

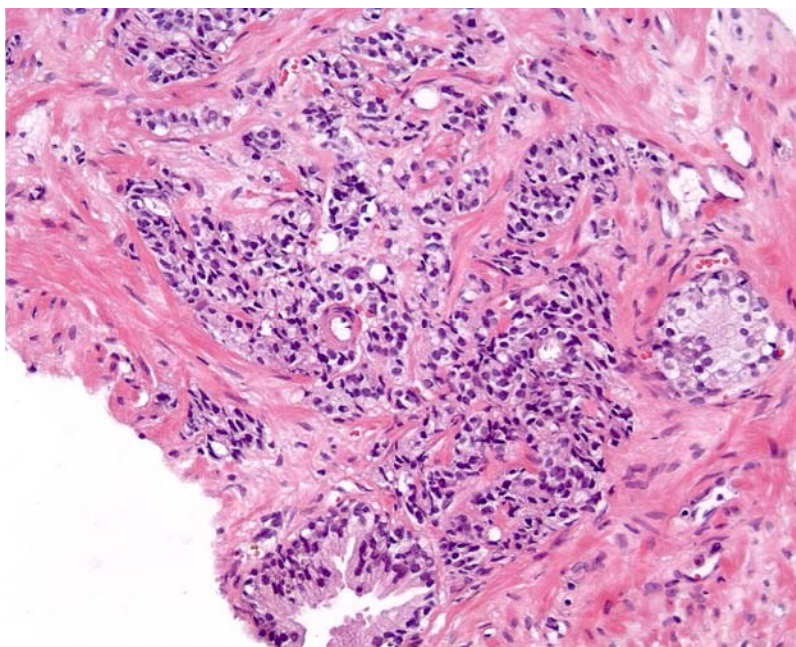


Figura 5- Adenocarcinoma Gleason grau (padrão) 4.

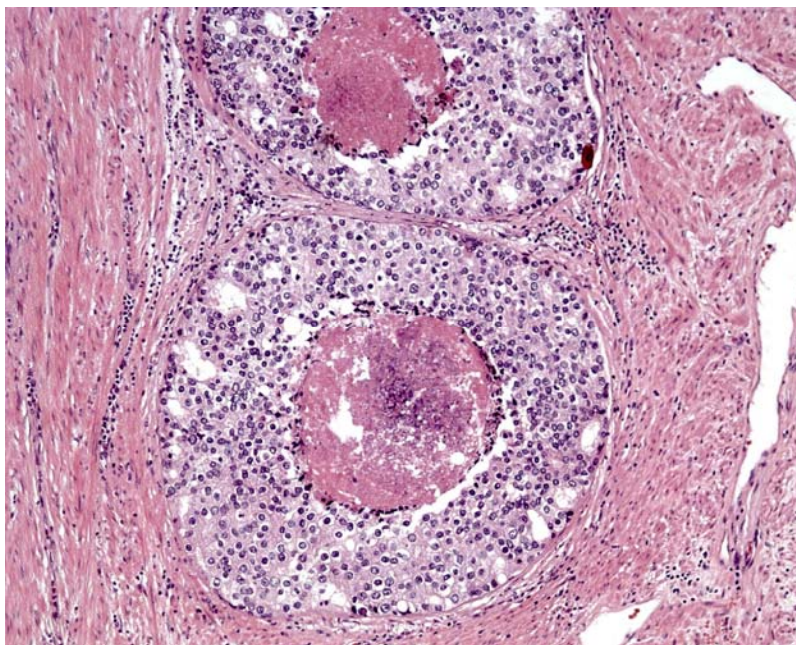


Figura 6- Adenocarcinoma Gleason grau (padrão) 5.

5.5- Extensão tumoral

A extensão tumoral foi estimada por um método semiquantitativo de contagem de pontos (82, 105). Desenhado numa folha de papel, cada quadrante das fatias transversais contém oito pontos equidistantes. Durante o exame microscópico, a área tumoral é desenhada no quadrante correspondente da folha de papel (Figura 7). Ao fim do exame microscópico a quantidade de pontos positivos representa uma estimativa da extensão tumoral.

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

Esta classificação foi baseada numa análise prévia da extensão tumoral em 109 prostatectomias radicais. O número de pontos positivos nestes casos variou de 0 a 225 pontos (média 34, mediana 26). A distribuição foi quase normal

até 69 pontos positivos, mas foi assimétrica acima deste número. Considerando este tipo de distribuição a melhor classificação foi considerar os quartis até 69 pontos positivos e um quinto grupo acima deste valor.

Os tumores serão considerados não extensos quando a contagem de pontos positivos for até 19 e extensos quando maior que 19.

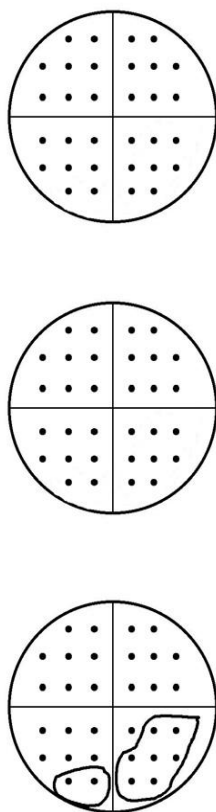


Figura 7- Folha de papel mostrando 3 secções transversais de uma próstata e 12 quadrantes, cada um com 8 pontos equidistantes, perfazendo um total de 96 pontos. Nesta figura, a extensão do tumor corresponde a 9 pontos positivos.

5.6- Comprometimento de margens cirúrgicas

O comprometimento das margens cirúrgicas (vesical, uretral e circunferencial) será estabelecido quando células cancerosas estiverem tingidas pela tinta Nankim (Figura 8).

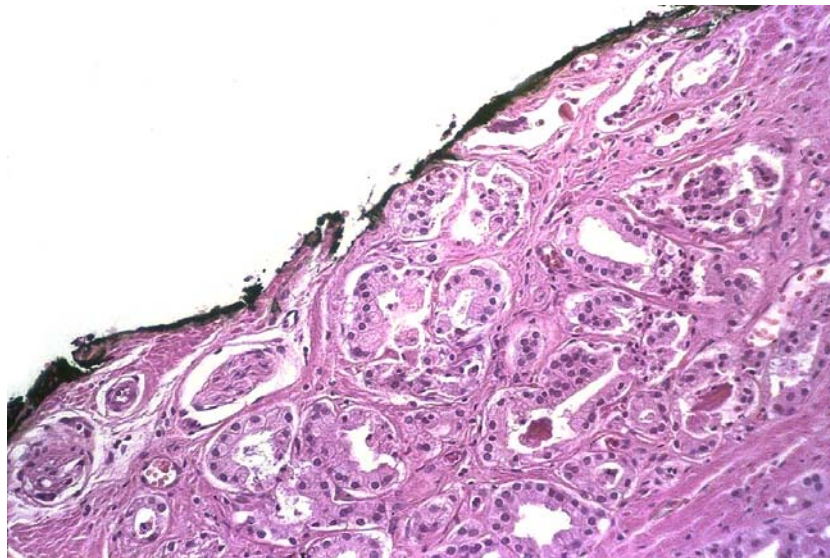


Figura 8- Margem cirúrgica comprometida.

5.7- Invasão do colo vesical

Será considerado invasão do colo vesical a infiltração de células neoplásicas de permeio aos feixes de fibras musculares lisas podendo haver concomitantemente margem cirúrgica comprometida (Figura 9) ou não (Figura 10).

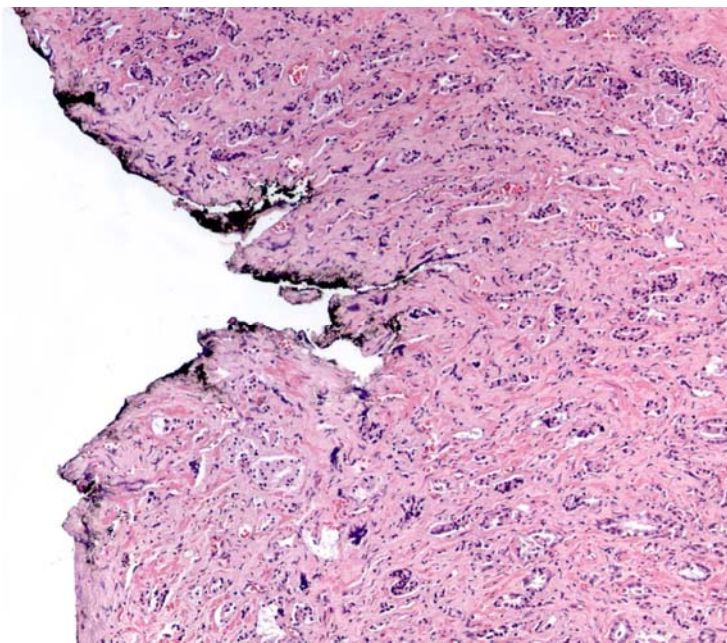


Figura 9- Invasão tumoral do colo vesical com margem cirúrgica comprometida.

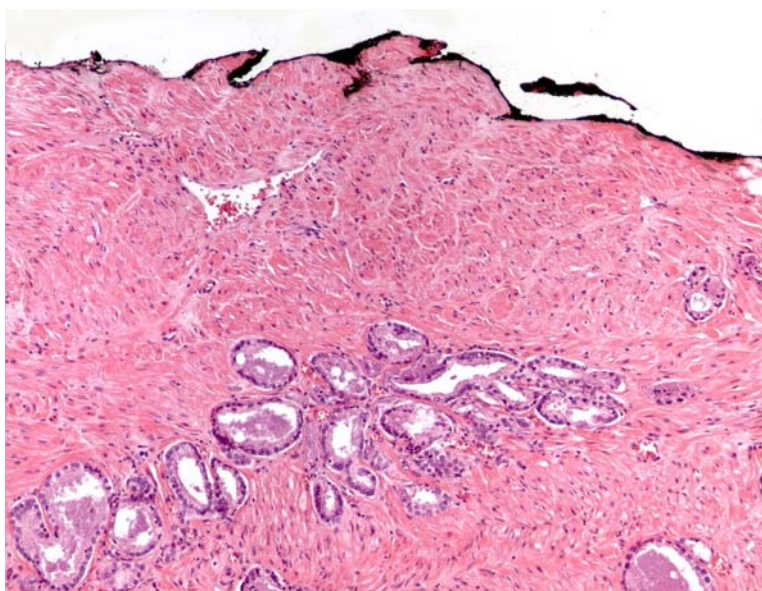


Figura 10- Invasão tumoral do colo vesical sem margem cirúrgica comprometida.

5.8- Estadiamento patológico (pT2, pT3a e pT3b)

Os estádios patológicos serão determinados através do sistema TNM de 2002. No estágio pT2 a neoplasia está confinada à próstata não havendo extensão extra-prostática ou invasão da vesícula(s) seminal(ais). No estágio pT3a há extensão extra-prostática definida de acordo com Bostwick e Montironi em 1997(106) quando o câncer infiltrar tecido adiposo (Figura 11). Invasão da vesícula seminal será definida como invasão da parede muscular, como descrito por Epstein et al em 1993 (89), e corresponderá ao estágio pT3b no sistema TNM (Figura 12) (107).

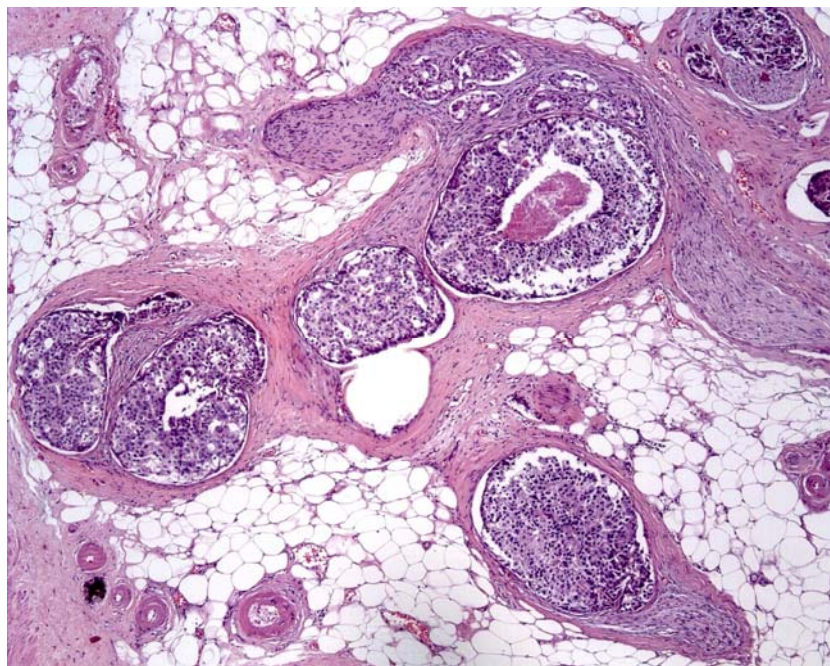


Figura 11- Extensão extraprostática (pT3a).

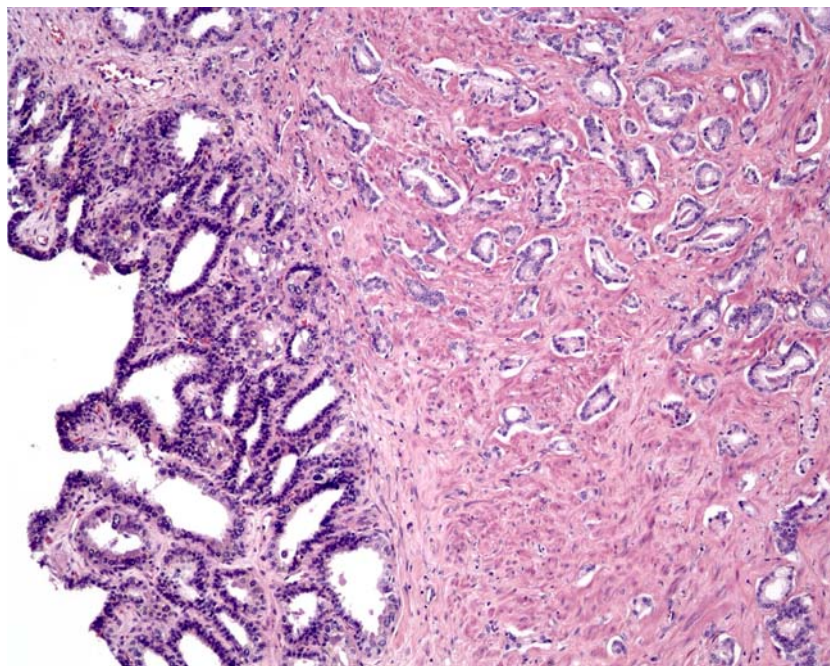


Figura 12- Invasão da parede da vesícula seminal (pT3b).

5.9- Progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical

A progressão pós-prostatectomia radical será avaliada através da dosagem do PSA. A progressão bioquímica do câncer prostático (recidiva e/ou metástase) será definida de acordo com recente proposta da Associação Urológica Americana (76). Será considerado como progressão bioquímica o valor de PSA $\geq 0,2$ ng/ml seguido de uma segunda dosagem igual ou maior que este valor.

5.10- Análise estatística

O tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical foi avaliado utilizando-se o produto limite de Kaplan-Meier fazendo-se a comparação entre os grupos através do log-rank. Para a análise dos fatores preditivos do tempo e risco de progressão bioquímica utilizou-se o método de Cox com análises

uni e multivariada. Foi considerado significativo o valor do $p < 0,05$ bicaudal. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software STATISTICA for Windows, versão 12.0, da Statsoft South América.

6- RESULTADOS DESCRIPTIVOS E ANALÍTICOS

6.1- Resultados descritivos

No período de janeiro de 1997 a maio de 2007, foram colhidas informações referentes a 300 prostatectomias radicais consecutivas processadas no laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Unicamp, conforme evidenciado no apêndice.

6.1.1- Idade

Dos 300 homens, o mais idoso apresentava 76 anos e o mais jovem, 43 anos de idade. A média de idade foi de 63,26 anos, com mediana de 64, desvio-padrão de $\pm 6,53$ anos e amplitude de 33 anos (Tabela 2). Foram divididos em dois grupos de pacientes com idade até 55 anos e com 55 anos ou mais. O primeiro grupo correspondeu 14,33% dos pacientes (43 casos) e segundo grupo 85,67% (257 casos) (Gráfico 1).

Tabela 2- Dados estatísticos referente a idade dos pacientes submetidos a prostatectomia radical.

Idade (anos)	Valores	
Média	63,26	
Mediana	64	
Mínimo	43	
Máximo	76	
Desvio padrão	6,53	$\pm 0,37$
Amplitude	33	

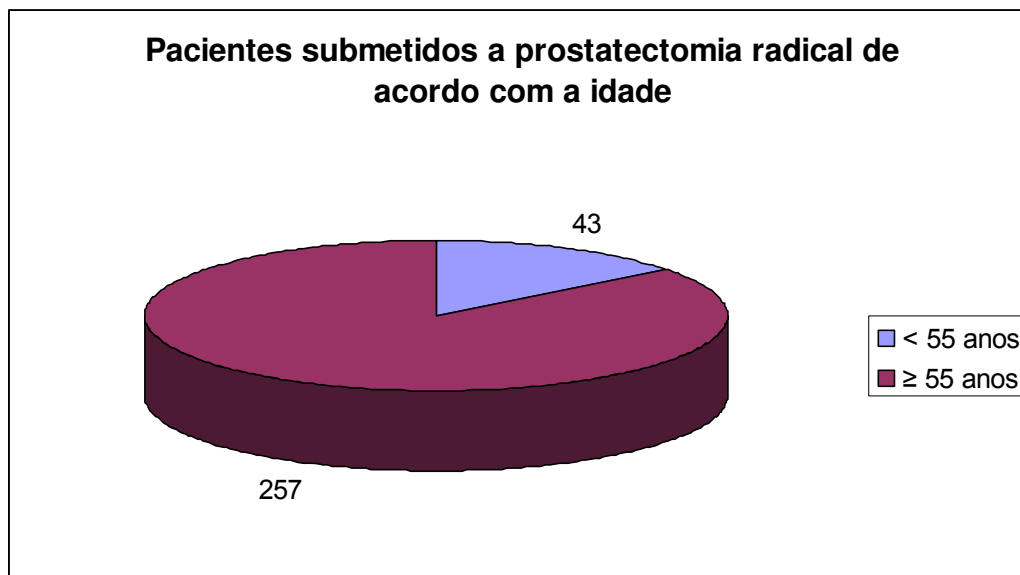


Gráfico 1- Pacientes submetidos a prostatectomia radical de acordo com a idade.

6.1.2- Cor

Dos 300 pacientes submetidos a prostatectomia radical, 236 (78,67%) eram brancos, 60 (20%) eram não brancos e 4 (1,33%) não havia informação (Gráfico 2).

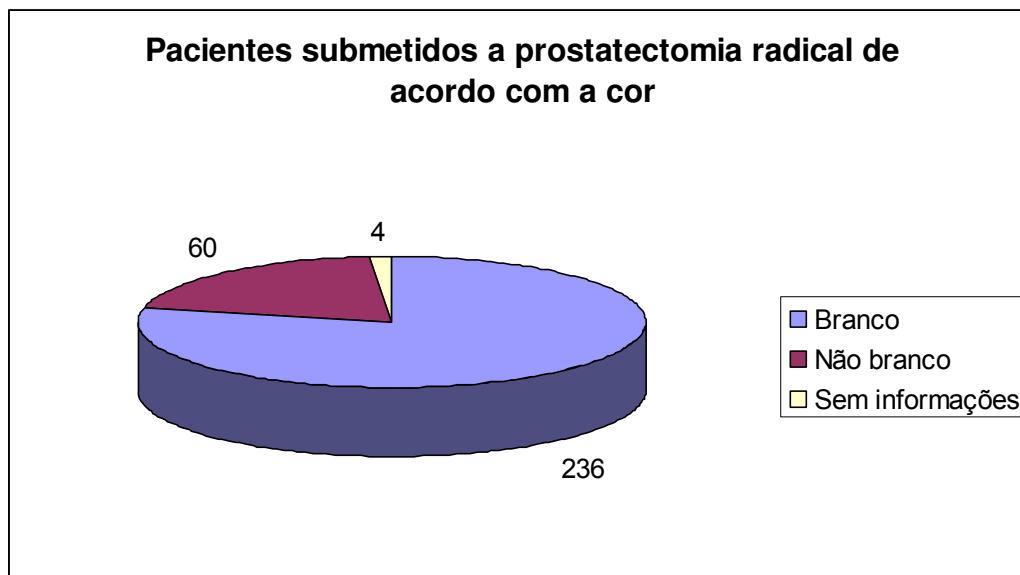


Gráfico 2- Pacientes submetidos a prostatectomia radical de acordo com a cor.

6.1.3- PSA pré-operatório

O menor valor registrado foi de 0,28ng/mL, o maior de 100ng/mL e a amplitude de 99,72. A média foi de 9,98ng/mL, a mediana de 8,0ng/mL e o desvio padrão de 8,31±0,48ng/mL. (Tabela 3). Os valores foram categorizados em <10ng/mL, 10 a 20ng/mL e >20ng/mL, e corresponderam respectivamente a 64% dos pacientes (192 casos), a 29,33% (88 casos) e a 6,33% (19 casos), sendo que um dos casos apresentava-se sem informação correspondendo 0,33% (Gráfico 3).

Tabela 3- Dados estatísticos referente ao PSA pré-operatório dos pacientes submetidos a prostatectomia radical.

PSA pré-operatório (ng/ml)	Valores	
Média	9,98	
Mediana	8	
Mínimo	0,28	
Máximo	100	
Desvio padrão	8,31	±0,48
Amplitude	99,72	

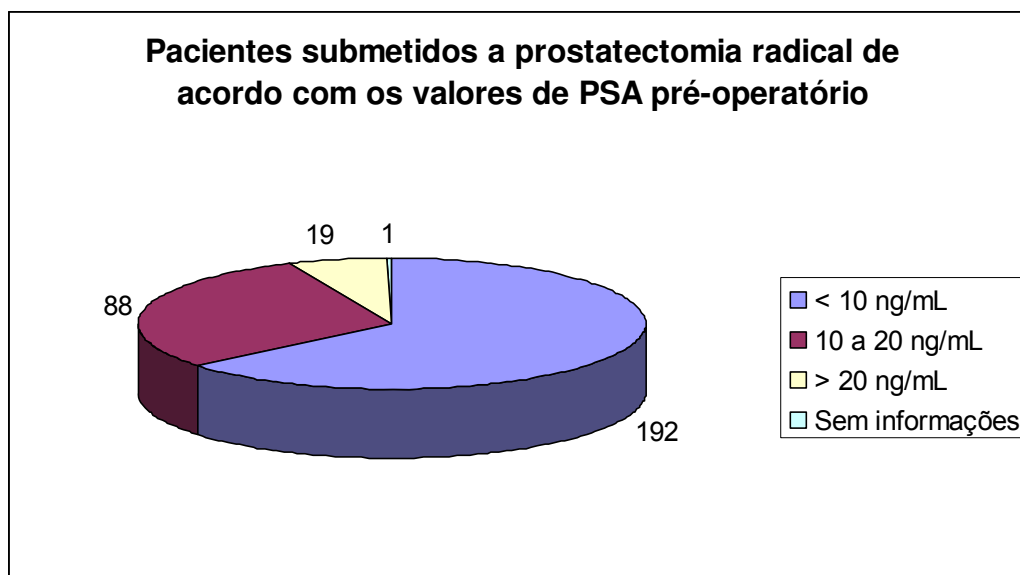


Gráfico 3- Pacientes submetidos a prostatectomia radical de acordo com os valores de PSA pré-operatório.

6.1.4- Extensão tumoral

Na avaliação da extensão tumoral através do método de contagem de pontos, o caso menos extenso obteve 0 pontos, o mais extenso correspondeu a 225 pontos e a amplitude foi de 225 pontos. A média foi de 36,15 pontos, a mediana de 27 pontos e o desvio padrão de $36,2 \pm 2,13$ (Tabela 3).

Foram divididos em dois grupos não extensos até (19 pontos) e extensos (maior ou igual a 20 pontos), os não extensos corresponderam a 33% dos pacientes (99 casos) e os extensos 57,67% (173 casos) (Gráfico 4). Observa-se que a maior parte dos casos era extensos. No início da tabulação dos dados, a quantificação quanto à extensão do carcinoma não era padronizada, além disso, algumas prostatectomias radicais estavam sob o efeito hormonal ou com fragmentação, o que comprometeu a adequada quantificação da extensão. Por isso, em 28 pacientes (9,33%) não houve informação da quantificação da extensão tumoral.

Tabela 4- Dados estatísticos referente a extensão tumoral (número de pontos) dos pacientes submetidos a prostatectomia radical.

Pontos positivos	Valores	
Média	36,15	
Mediana	27	
Mínimo	0	
Máximo	225	
Desvio padrão	36,2	$\pm 2,13$
Amplitude	225	

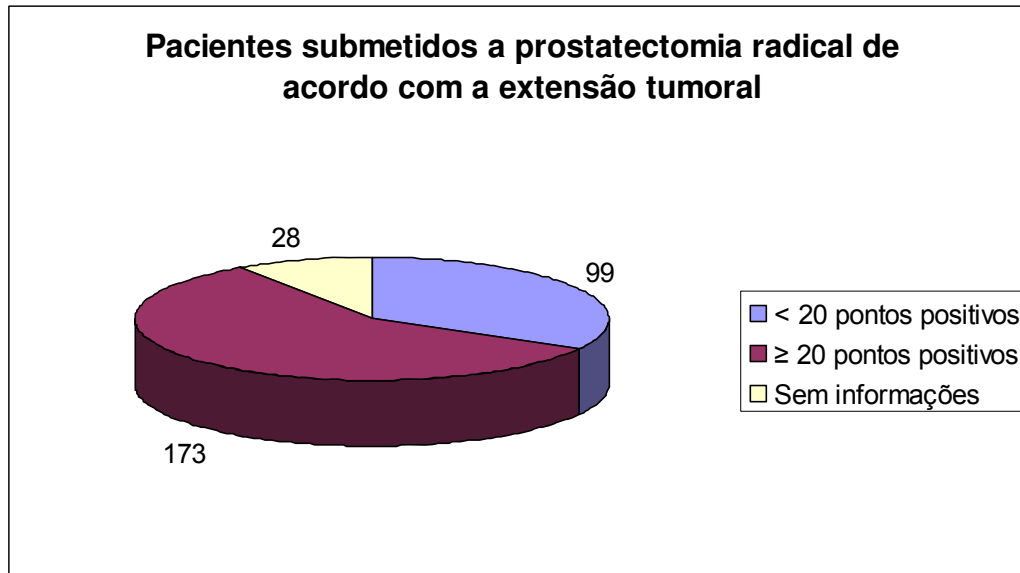


Gráfico 4- Pacientes submetidos a prostatectomia radical de acordo com a extensão tumoral

6.1.5- Gleason contagem final 7

Dos 300 pacientes 177 (59%) apresentaram contagem final 7, sendo $3+4=7$ em 140 casos (79,10%) e $4+3=7$ em 37 casos (20,90%) (Gráfico 5).

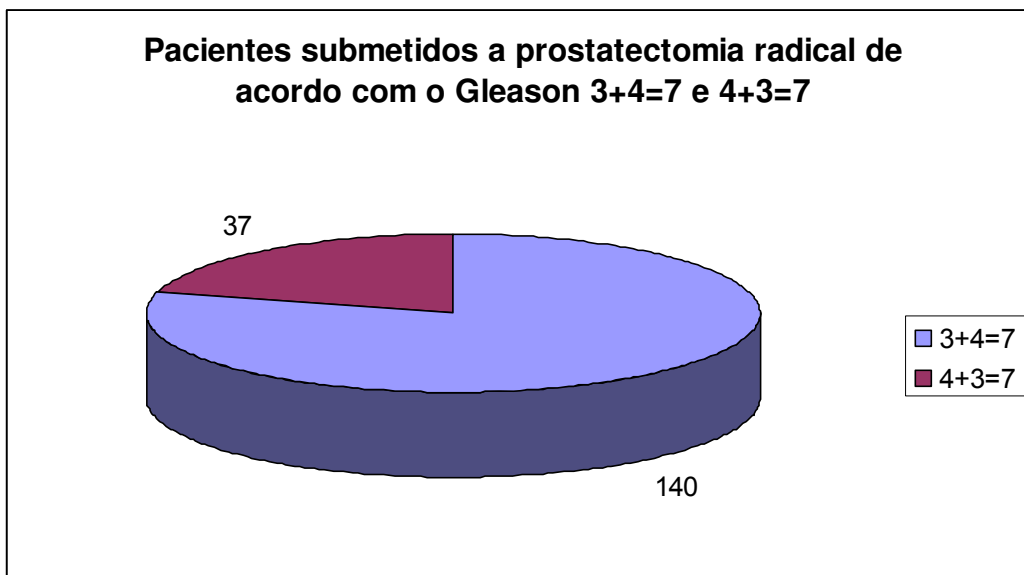


Gráfico 5- Pacientes submetidos a prostatectomia radical de acordo com o Gleason 3+4=7 e 4+3=7.

6.1.6- Margens cirúrgicas

Foram analisadas de maneira qualitativa (comprometidas ou não comprometidas). As margens cirúrgicas estavam livres de comprometimento neoplásico em 176 pacientes (58,67%) e comprometidas em 121 (40,33%). Três casos (1%) eram desprovidos desta informação (Gráfico 6).

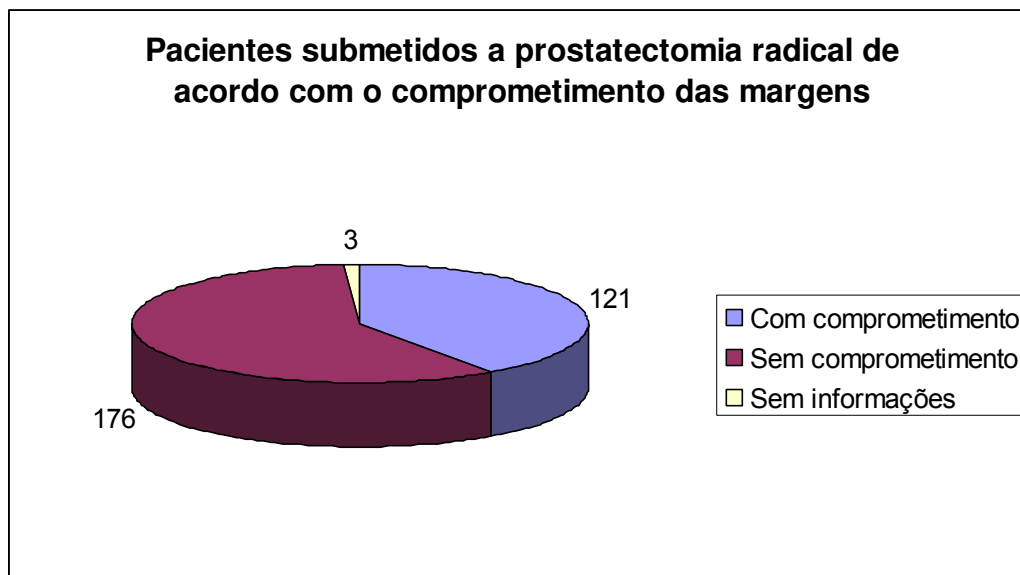


Gráfico 6- Pacientes submetidos a prostatectomia radical de acordo com a margem cirúrgica.

6.1.7- Invasão do colo vesical

O colo vesical apresentou invasão em 55 casos (18,33%), 235 casos (78,33%) sem invasão e 10 casos (3,33%) não havia informações (Gráfico 7).

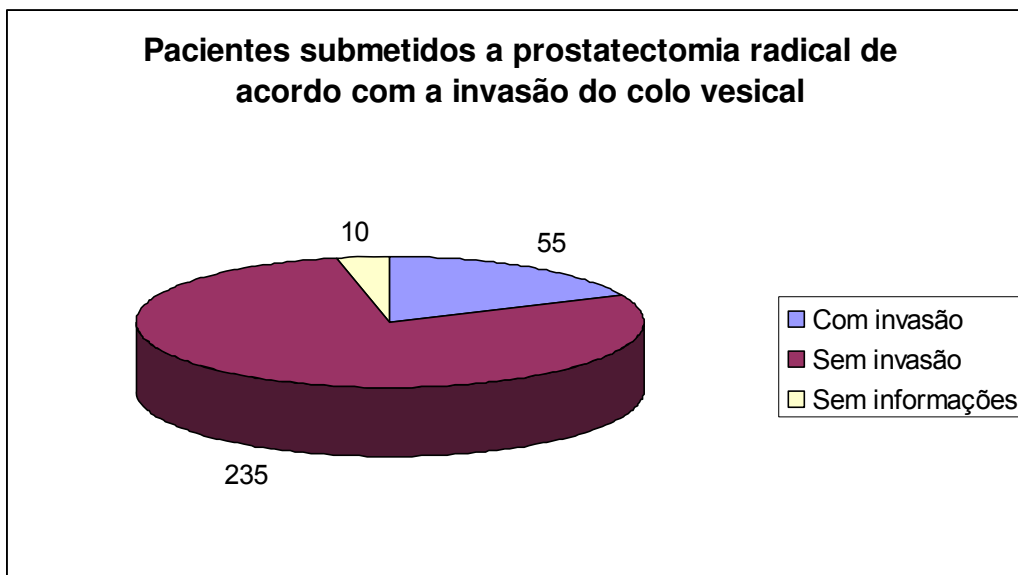


Gráfico 7- Pacientes submetidos a prostatectomia radical de acordo com a invasão do colo vesical.

6.1.8- Estadiamento patológico

O estadiamento patológico foi avaliado de acordo com o TNM (2002): 214 casos (71,33%) eram pT2 (tumores que se restringiam à próstata) e 86 casos eram pT3 (28,66%), sendo 49 casos pT3a, perfazendo um total de 16,33% e 37 casos (12,33 %) pT3b (Gráfico 8).

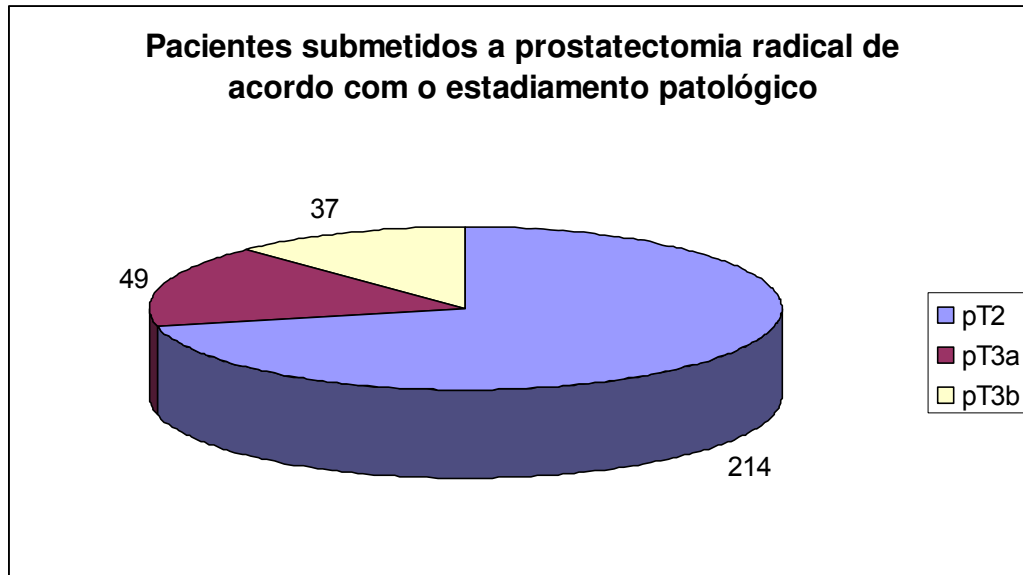


Gráfico 8- Pacientes submetidos a prostatectomia radical de acordo com o estadiamento patológico.

6.2- Resultados analíticos

6.2.1- Objetivo 1

Estudar a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com os valores do PSA pré-operatório comparando-se a estratificação dos valores <10ng/mL, 10-20ng/mL e >20ng/mL vs <10ng/mL e ≥10ng/mL.

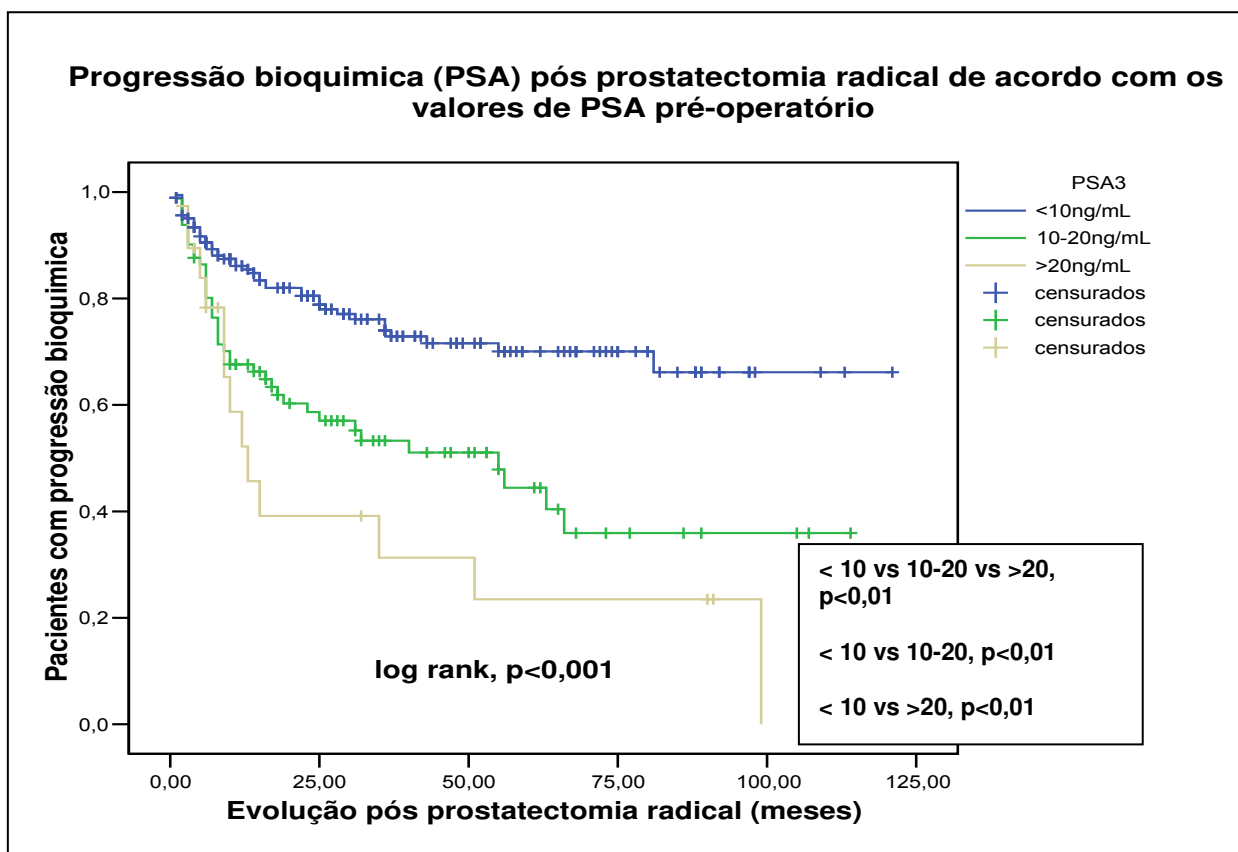


Gráfico 9- Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com os valores de PSA pré-operatório.

Houve correlação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) comparando os tempos de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical entre os 3 grupos (<10 , $10-20$ e $>20\text{ng/ml}$), entre os grupos de pacientes com PSA $<10\text{ng/ml}$ vs pacientes com PSA $10-20\text{ng/ml}$ e entre os grupos de pacientes com PSA $<10\text{ng/ml}$ vs pacientes com PSA $>20\text{ng/ml}$. Não existiu, entretanto, correlação estatisticamente significativa ($p = 0,15$) comparando os tempos de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical entre os grupos de pacientes com PSA $10-20\text{ng/ml}$ vs pacientes com PSA $>20\text{ng/ml}$.

Após 5 anos de acompanhamento, os pacientes com PSA $>20\text{ng/ml}$ foram os que apresentaram maior progressão bioquímica. Deste grupo, cerca de 60% dos pacientes apresentaram progressão nos primeiros 25 meses pós-prostatectomia e praticamente todos progrediram bioquimicamente até os 100 meses de acompanhamento (Gráfico 9).

6.2.2- Objetivo 2

Estudar a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com a raça dos pacientes comparando-se brancos vs. não brancos.

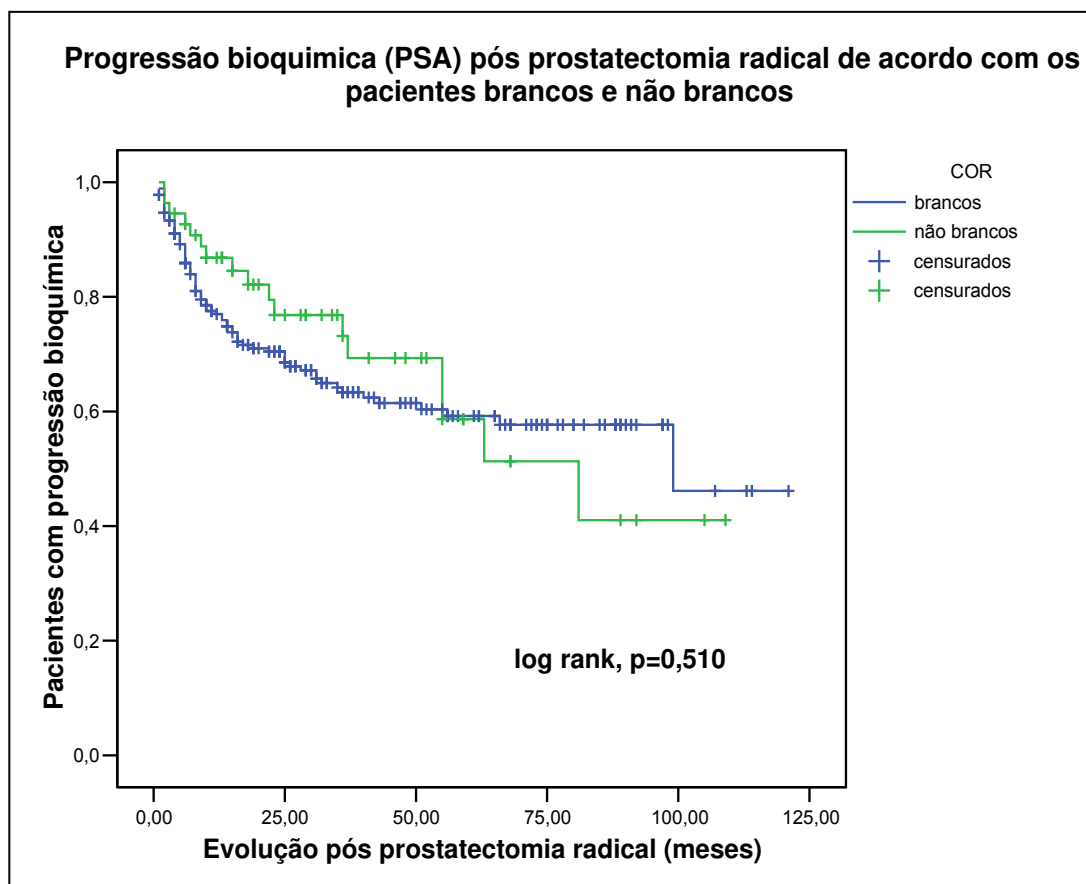


Gráfico 10- Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com os pacientes brancos e não brancos.

Não houve correlação estatisticamente significante ($p=0,510$) entre o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes brancos vs não brancos (Gráfico 10).

6.2.3- Objetivo 3

Estudar a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com a idade comparando-se pacientes com 55 anos ou menos vs pacientes com mais de 55 anos de idade.

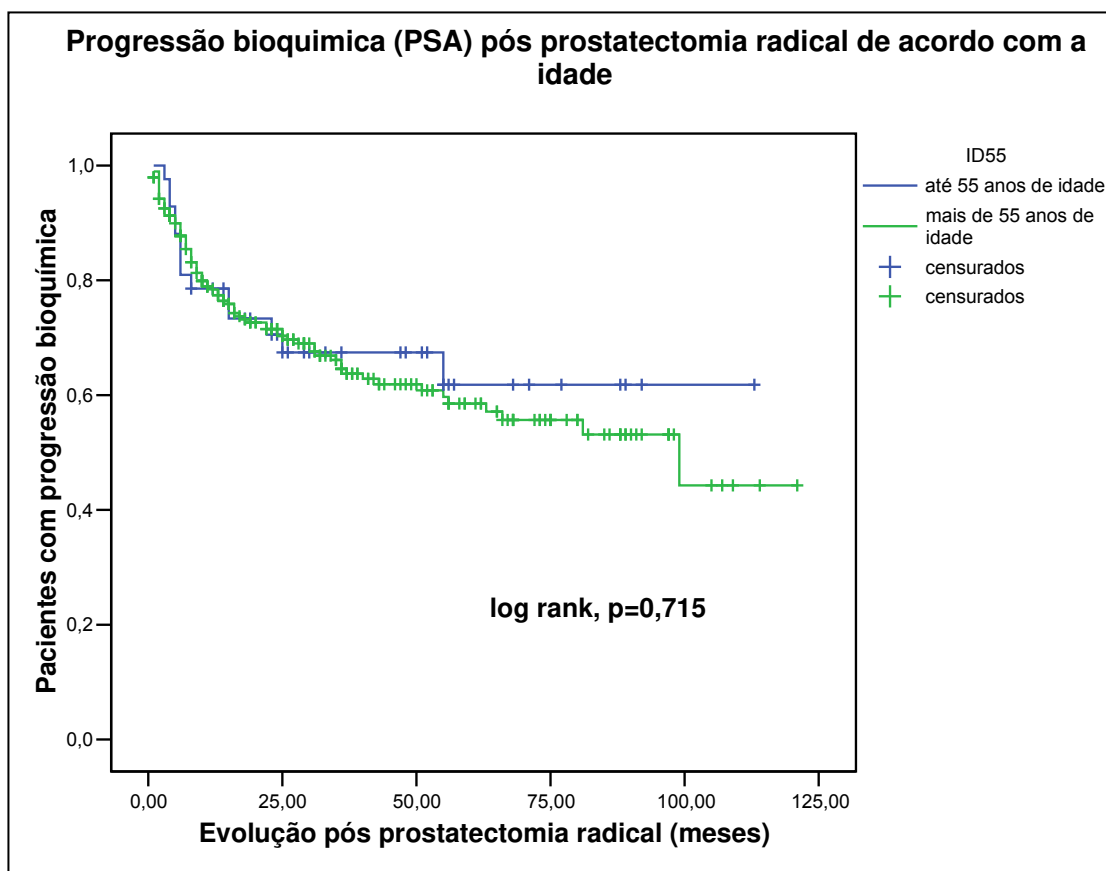


Gráfico 11- Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com a idade.

Não houve correlação estatisticamente significativa ($p=0,715$) entre o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes de até 55 anos de idade com pacientes com mais de 55 anos de idade (Gráfico 11).

6.2.4- Objetivo 4

Estudar a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes com e sem margens cirúrgicas comprometidas.

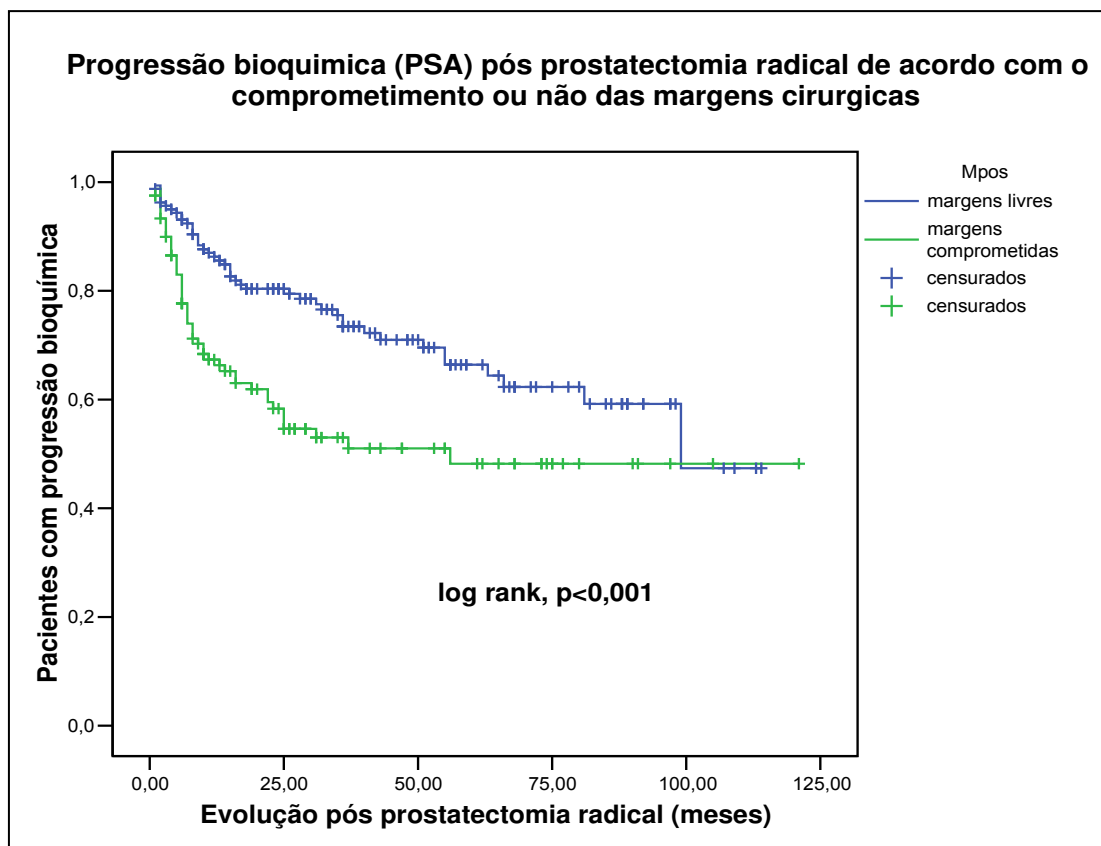


Gráfico 12- Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com o comprometimento ou não das margens cirúrgica.

Houve correlação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes com e sem comprometimento das margens cirúrgicas. Houve progressão bioquímica em metade dos pacientes com margem comprometida nos primeiros 30 meses (Gráfico 12).

6.2.5- Objetivo 5

Estudar a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes com e sem invasão do colo vesical.

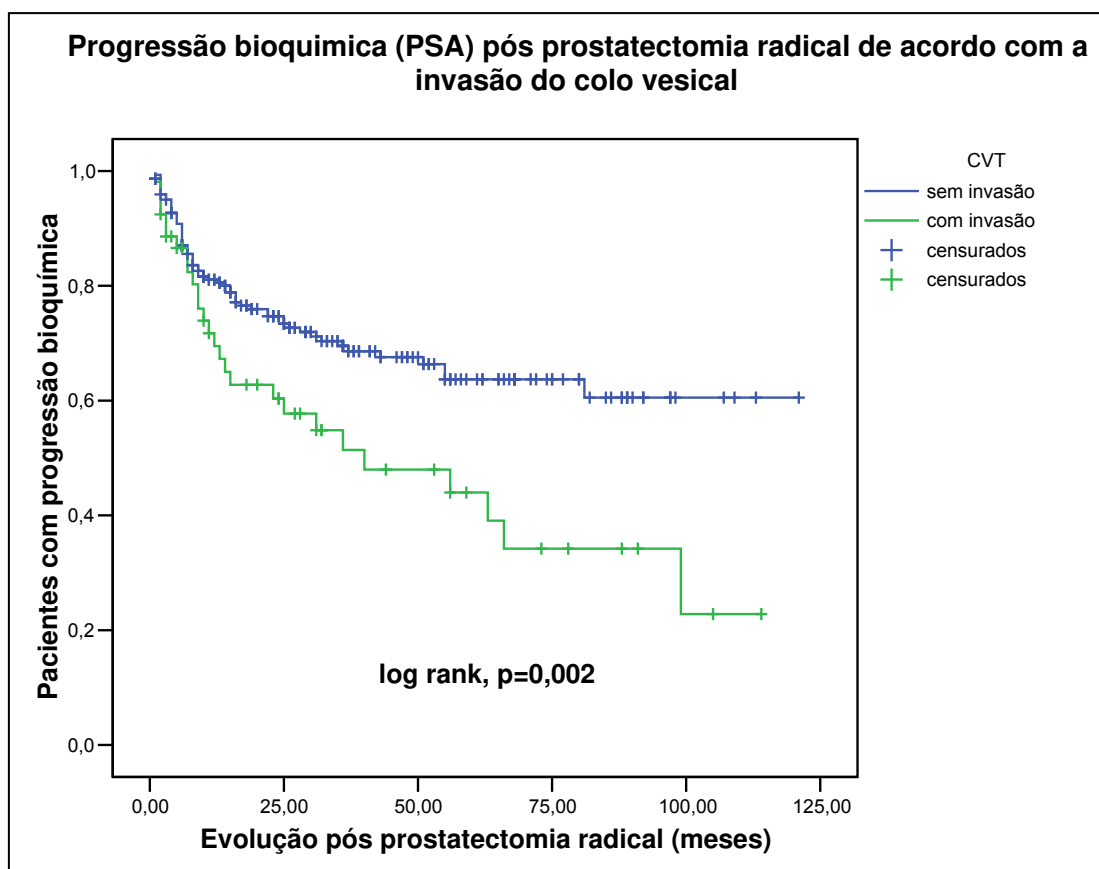


Gráfico 13- Progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com a invasão do colo vesical.

Houve correlação estatisticamente significativa ($p=0,002$) entre o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes com e sem invasão do colo vesical. Houve progressão bioquímica em metade dos pacientes com invasão do colo vesical nos primeiros 30 meses (Gráfico 13).

6.2.6- Objetivo 6

Estudar a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com a contagem final de Gleason no espécime cirúrgico comparando-se baixo vs alto grau e 3+4=7 vs 4+3=7.

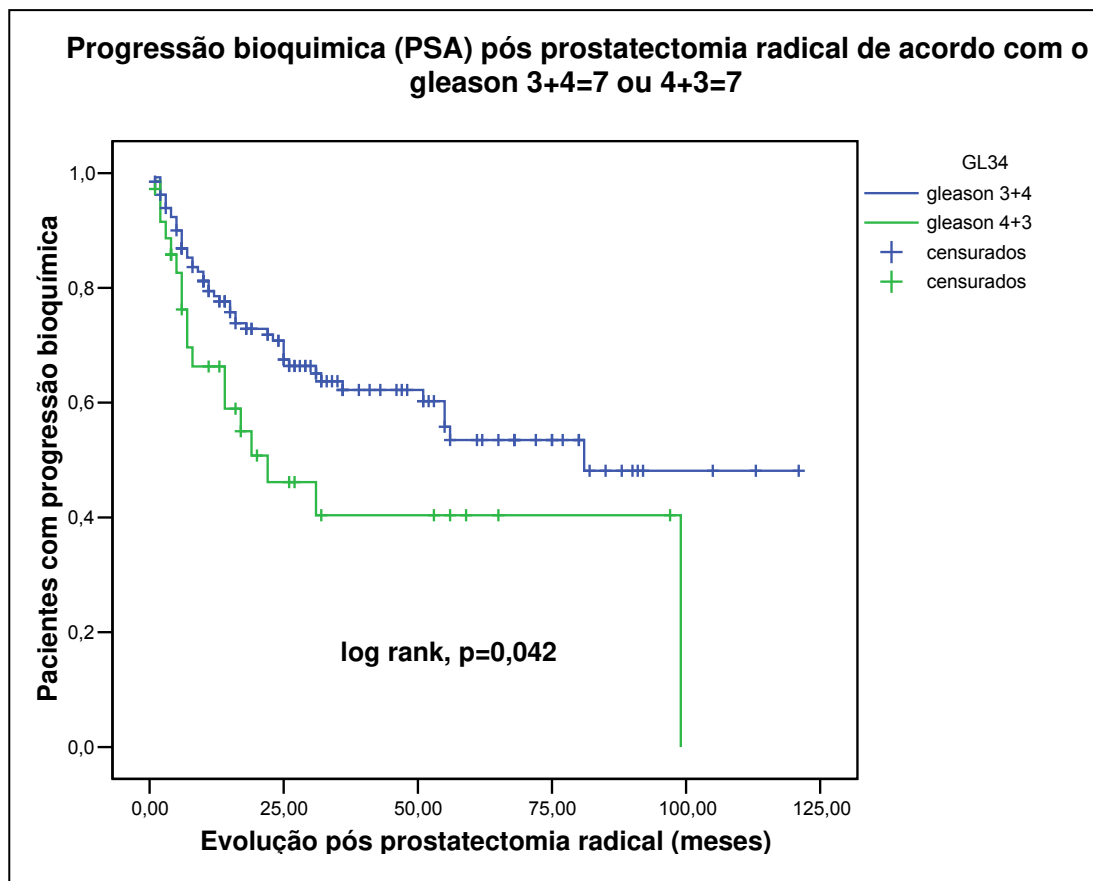


Gráfico 14- Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com o Gleason 3+4=7 ou 4+3=7.

Houve correlação estatisticamente significativa ($p=0,042$) entre o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes com Gleason 3+4=7 vs pacientes com Gleason 4+3=7. No grupo em que o grau 4

é o predominante, houve maior progressão bioquímica, cerca de 60% dos pacientes nos primeiros 30 meses (Gráfico 14).

6.2.7- Objetivo 7

Estudar a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com a extensão tumoral comparando-se tumores pouco vs muito extensos.

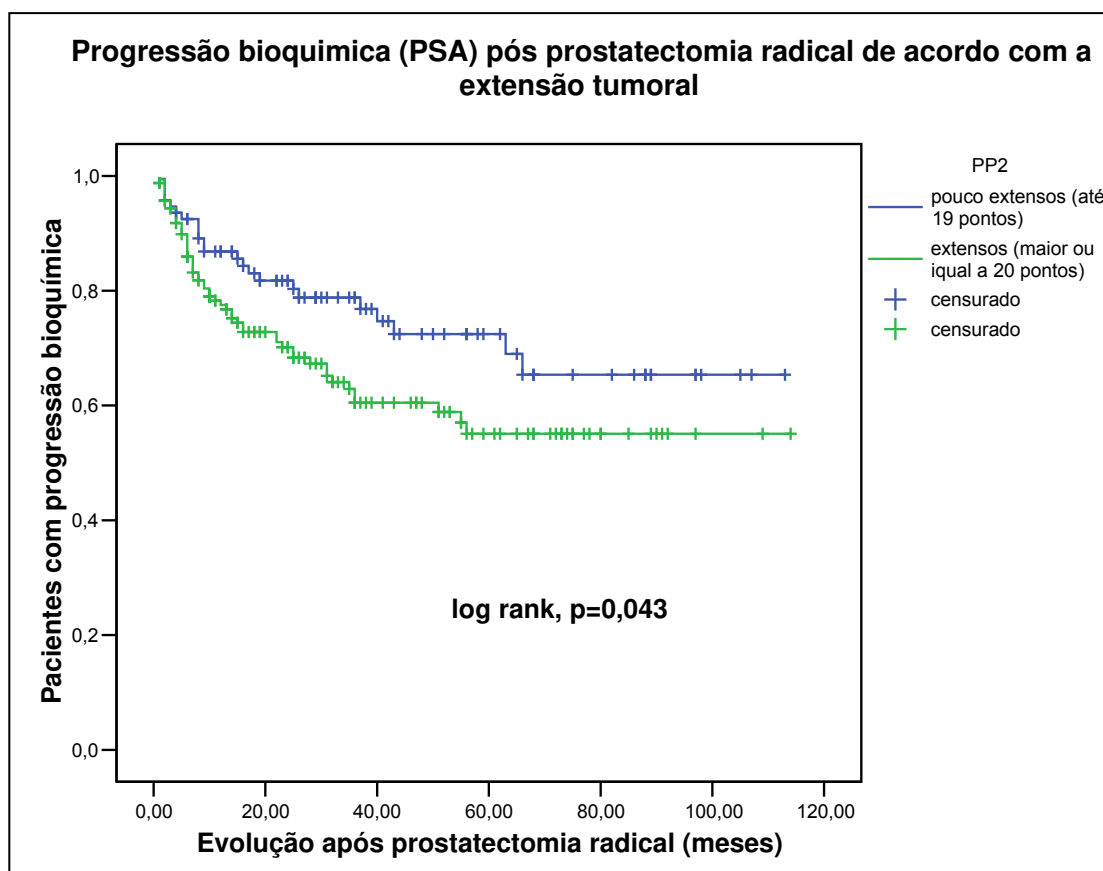


Gráfico 15- Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com a extensão tumoral.

Houve correlação estatisticamente significativa ($p=0,043$) entre o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical comparando-se pacientes com tumores menos extensos vs pacientes com tumores mais extensos. Cerca de 40% dos pacientes com tumores extensos apresentaram progressão bioquímica em torno de 50 meses (Gráfico 15).

6.2.8- Objetivo 8

Estudar a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de acordo com estágio patológico na peça cirúrgica comparando-se o estágio pT2 vs estágio pT3 (pT3a e/ou pT3b).

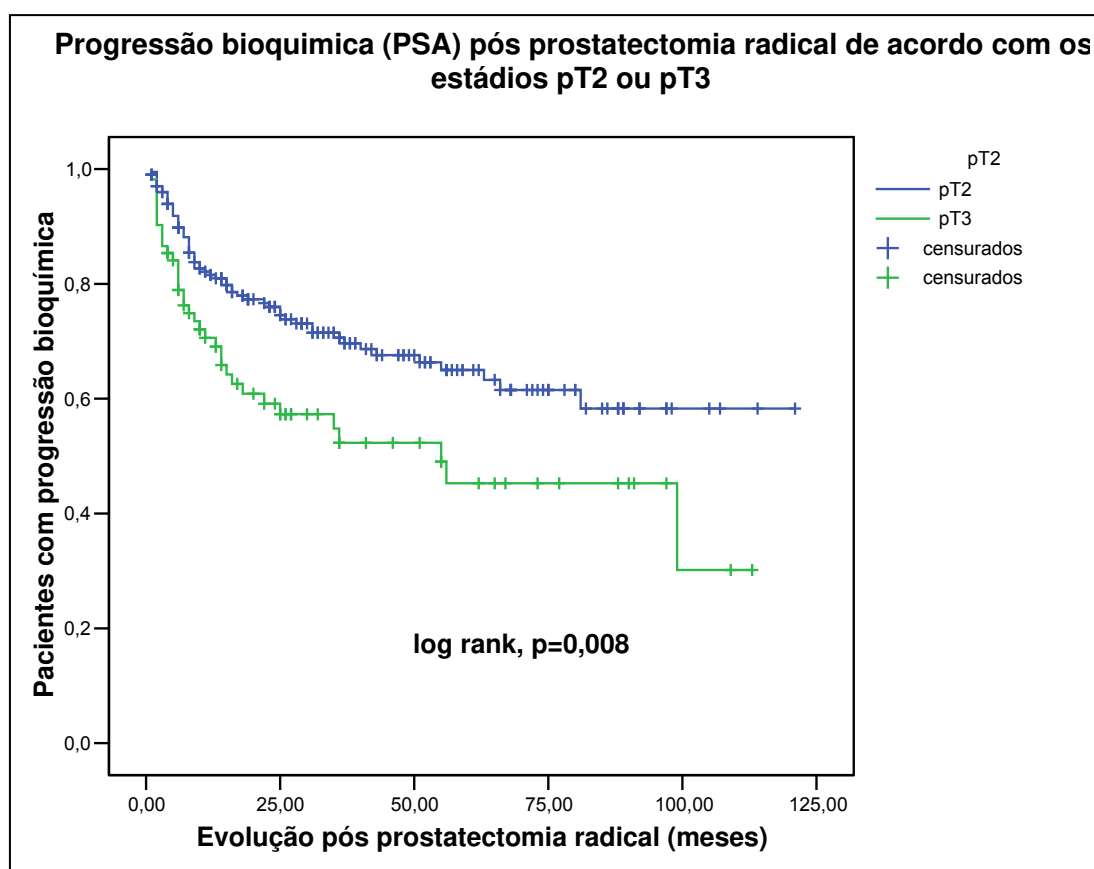


Gráfico 16- Progressão bioquímica (PSA) pós prostatectomia radical de acordo com os estádios pT2 ou pT3.

Houve correlação estatisticamente significativa ($p=0,002$) entre o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia comparando-se pacientes com estágio pT2 vs pacientes com estágio pT3 (pT3a e/ou pT3b). Houve progressão bioquímica em metade dos pacientes com o estágio pT3 nos primeiros 30 meses.

6.2.9- Objetivo 9

Analisar quais dos fatores clinicopatológicos estudados são preditivos do tempo de progressão pós-prostatectomia radical.

Tabela 5- Variáveis clinicopatológicas. Análises uni e multivariada utilizando o método de Cox para risco do tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical (IC=intervalo de confiança).

ANÁLISE UNIVARIADA				
Variável	Wald	Risco	95% IC	p
Idade: ≤ 55 anos (vs > 55 anos)	0,12	1,11	0,63-1,95	0,73
Raça: não brancos (vs brancos)	0,41	0,84	0,50-1,43	0,52
PSA pré-operatório: > 10 ng/mL (vs ≤ 10 ng/mL)	20,28	2,53	1,69-3,78	$< 0,01$
Extensão tumoral: > 19 pontos positivos (vs ≤ 19 pontos positivos)	3,82	1,63	1,00-2,65	0,05
Margens positivas (vs margens negativas)	11,23	1,99	1,33-2,98	$< 0,01$
Invasão das vesículas seminais (vs sem invasão)	11,06	2,36	1,42-3,91	$< 0,01$
Invasão do colo vesical (vs sem invasão)	7,50	1,88	1,20-2,95	0,01
Gleason: 4+3 (vs 3+4)	4,59	1,81	1,05-3,13	0,03
ANÁLISE MULTIVARIADA				
Modelo 1				
PSA	12,71	2,13	1,40-3,22	$< 0,01$
Margens positivas	5,14	1,61	1,07-2,44	0,02
Invasão das vesículas seminais	6,61	1,95	1,17-3,24	0,01
Modelo 2				
PSA	1,52	1,39	0,82-2,33	0,22
Margens positivas	4,47	1,75	1,04-2,93	0,04
Invasão das vesículas seminais	6,40	2,22	1,20-4,13	0,01
Invasão do colo vesical	0,28	1,17	0,65-2,12	0,60
Gleason 4+3	2,47	1,59	0,89-2,82	0,12

Na análise univariada, o PSA pré-operatório, margens cirúrgicas positivas, invasão das vesículas seminais (pT3b), invasão do colo vesical e Gleason 4+3=7 foram fatores preditivos significantes do tempo e risco de progressão pós-prostatectomia radical. A extensão tumoral mostrou significância ($p=0,05$) marginal (insignificante) como fator preditivo.

No modelo 2 da análise multivariada no qual incluímos todas as variáveis significantes na análise univariada, somente margens positivas e invasão das vesículas seminais (pT3b) mostraram-se fatores preditivos independentes do tempo e risco de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical. No modelo 1 no qual incluímos as variáveis de maior significância de acordo com o valor do Wald, PSA pré-operatório, margens cirúrgicas positivas e invasão das vesículas seminais mostraram-se fatores preditivos independentes do tempo e risco de progressão pós-prostatectomia radical (Tabela 5).

7- DISCUSSÃO

7.1- Idade

Questiona-se, se o carcinoma da próstata tem um prognóstico menos favorável em homens jovens. Há discordância entre os estudos: alguns autores mostram relação entre alto grau histológico e aumento da idade com mau prognóstico quanto à evolução (77, 78, 79, 80). Outros autores demonstram a não influência da idade no prognóstico desta neoplasia (81, 82). Há estudos também sugerindo uma melhor resposta cirúrgica em pacientes mais jovens, porém, estes parecem apresentar progressão bioquímica mais significativa (108). No nosso estudo não houve diferença significativa quanto ao tempo e risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical de pacientes com até 55 anos de idade em relação a pacientes com mais de 55 anos de idade.

7.2- Raça

Quanto à raça dos pacientes, o carcinoma de próstata é mais frequente em brancos e negros, sendo raro em amarelos, principalmente em japoneses (18, 24). Observa-se uma maior prevalência em negros, contudo, debate-se na literatura, se os pacientes desta raça têm um pior prognóstico e uma maior taxa de progressão bioquímica pós prostatectomia radical. Apesar destas diferenças raciais no carcinoma clínico, a frequência do carcinoma histológico é semelhante nas três raças (109) não havendo diferenças quanto à progressão bioquímica. Sendo assim, a frequência do carcinoma histológico pode, de acordo com alguns trabalhos, sofrer influência da idade, mas não da raça. A promoção da neoplasia, no sentido de desenvolver o carcinoma clínico, esta sim, seria influenciada pelo fator racial. (82). O nosso estudo mostrou não haver diferença significativa no tempo e risco de progressão bioquímica pós-cirurgia entre pacientes brancos e não brancos.

7.3- PSA sérico

O PSA foi primeiramente detectado no tecido prostático em 1970 e na secreção das vesículas seminais em 1971, tendo sido purificado do tecido prostático em 1979 (50). Em 1980 foi desenvolvido o primeiro teste sorológico para medir o PSA sérico humano e, desde 1988, inúmeros autores passaram a estudar as implicações clínicas deste novo teste laboratorial (51).

O PSA se eleva no soro já em fases iniciais do câncer prostático e seus níveis são proporcionais à extensão da neoplasia. Isto faz com que o PSA sérico apresente grande utilidade clínica, servindo para a detecção precoce do carcinoma prostático, para a avaliação da extensão da neoplasia, para a previsão prognóstica e para a monitorização da resposta após tratamento dos pacientes (45, 49).

O PSA dosado no soro é atualmente a melhor maneira de identificar, graduar e monitorar o câncer de próstata. Após a prostatectomia radical com neoplasia confinada a próstata, frequentemente os níveis de PSA sérico decrescem a níveis indetectáveis ao redor de 3 semanas após a cirurgia. O reaparecimento dos níveis detectáveis de PSA no soro destes pacientes ocorre vários meses ou anos antes de evidências de recorrência local ou de metástases da neoplasia (110).

Vários pesquisadores têm relatado que o tecido prostático benigno é comumente encontrado na margem cirúrgica, na porção apical do espécime cirúrgico e em partes moles das margens do colo vesical de homens que foram submetidos a prostatectomia radical. Considerando-se que o PSA não é um marcador específico de câncer, é possível que o tecido prostático benigno contribua para detecção de níveis séricos de PSA após a prostatectomia radical (111). Um grama (1g) de tecido prostático normal produz aproximadamente 0,0026ng/ml (111). A Associação Urológica Americana (AUA) recomenda considerar progressão bioquímica quando os valores de PSA séricos forem $\geq 0,2\text{ng/mL}$, com um segundo valor confirmatório $>0,2\text{ng/mL}$ (Cookson et al.,

2007). Os níveis séricos de PSA foram rotineiramente mensurados com 3, 6, 12, 18, 24, 30, e 36 meses e anualmente após (111).

O nosso estudo confirmou o importante valor prognóstico do PSA sérico como fator preditivo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical. Pacientes com PSA pré-operatório >10ng/mL mostraram diferença significativa quanto ao tempo e risco de progressão bioquímica pós-cirurgia em comparação com pacientes mostrando PSA pré-operatório $\leq$ 10ng/mL.

7.4- Extensão tumoral

Há uma associação estatisticamente significativa entre volume e/ou extensão tumoral em espécimes cirúrgicos e PSA pré-operatório, contagem final de Gleason, margens cirúrgicas positivas, extensão extraprostática (pT3a) e invasão das vesículas seminais (pT3b) (82). Existe controvérsia, entretanto, se o volume e/ou extensão tumoral é um fator preditivo independente de outras variáveis para progressão bioquímica pós-prostatectomia radical (86). Em nosso estudo, tumores mais extensos (com mais de 19 pontos positivos utilizando-se o método semiquantitativo de contagem de pontos) mostraram uma significância limítrofe ($p=0.05$) (insignificante) quanto ao tempo e risco de progressão bioquímica comparativamente aos tumores menos extensos ($\leq$ 19 pontos positivos).

7.5- Margens cirúrgicas

Pacientes com margens cirúrgicas comprometidas tem um aumento significativo de progressão bioquímica (PSA) da neoplasia pós-prostatectomia radical. Na literatura esta progressão varia de 36% a 72% (91). As margens comprometidas podem ser iatrogênicas e não-iatrogênicas. As primeiras decorrem da incisão na própria glândula e as últimas da incisão em tecido neoplásico fora da

próstata (extensão extraprostática) (92). Os locais mais frequentemente envolvidos são os quadrantes posterolaterais, vindo em seguida a margem apical e por último a margem vesical. Não há diferença significativa quanto à frequência de margens positivas entre pacientes com e sem preservação dos feixes vasculonervosos (92).

O nosso estudo confirmou a grande importância prognóstica das margens cirúrgicas comprometidas. Pacientes com margens cirúrgicas positivas mostraram diferença significativa quanto ao tempo e risco de progressão bioquímica pós-cirurgia.

7.6- Invasão das vesículas seminais

A invasão das vesículas seminais (pT3b) é um fator prognóstico adverso importante no câncer de próstata indicando moléstia não confinada à próstata. A frequência desta invasão varia de 12% a 55% dos casos em estágio clínico T2 (87, 88). Na literatura, a progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia de pacientes com invasão da vesícula seminal varia de 40% a 95% (média 66%) em 5 anos. Num estudo de Epstein et al. em 1993 o risco de progressão em 5 anos foi de 85% (89).

É controvertido se a via de invasão das vesículas seminais tem importância prognóstica. Paradoxalmente na via descontínua (linfática e/ou sanguínea), na qual não é evidenciada extensão extraprostática do câncer, o prognóstico tem sido melhor, entretanto, este dado baseia-se em número pequeno de casos (90).

O nosso estudo confirmou o prognóstico adverso da invasão das vesículas seminais a qual indica tumor não mais confinado à próstata (estádio pT3b). Pacientes com invasão das vesículas seminais mostraram diferença significativa quanto ao tempo e risco de progressão pós-cirurgia.

7.7- Invasão do colo vesical

De acordo com a classificação do TNM até a sexta edição de 2002, o envolvimento do colo vesical era considerado doença significativamente avançada, semelhante à invasão do reto e/ou do esfíncter externo (pT4). Esta definição, entretanto, correspondia a casos com envolvimento macroscópico do colo vesical os quais, hoje, não mais têm indicação cirúrgica. Atualmente o envolvimento do colo vesical é visto apenas microscopicamente. Assim, vários trabalhos mostram que o risco de recorrência conferido com a invasão do colo vesical não parece ser diferente da extensão extraprostática (pT3a) ou da invasão da vesícula seminal (pT3b) (97, 98, 99). Na sétima edição do TNM de 2009, a invasão microscópica do colo vesical é considerada como estágio pT3a.

Em nosso estudo a invasão microscópica do colo vesical foi um fator prognóstico adverso. Pacientes mostrando esta invasão tiveram tempo e risco significativo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.

7.8- Graduação histológica de Gleason

A graduação histológica de Gleason é um dos fatores preditivos mais importantes de progressão bioquímica do câncer de próstata pós-prostatectomia radical (91).

A contagem final 2-4 raramente é observada em espécimes cirúrgicos sendo mais freqüente em tumores localizados na zona de transição detectados no estágio T1a ou T1b, hoje pouco prevalentes na prática urológica.

O prognóstico da contagem final 5-6 tem um espectro de variação quanto ao comportamento biológico da neoplasia, na dependência de outras variáveis.

A contagem final 7 tem prognóstico significativamente pior que a contagem final 6. É controvertido na literatura se há diferença prognóstica quando à contagem final de Gleason=7, resultante de 3+4 ou 4+3.

Pacientes com contagem final 8-10 mostram tumores muito agressivos. Estes tumores se apresentam em estádios avançados e, quando vistos em biópsias, deve-se excluir invasão das vesículas seminais e/ou metástases.

No nosso estudo mostramos que na contagem final 7 há diferença prognóstica comparando-se a contagem final 7 resultante de 3+4 comparativamente à contagem final 7 resultante de 4+3. Pacientes com contagem final 7 resultante de 4+3 apresentaram tempo e risco significativo de progressão bioquímica comparativamente a 3+4. Este resultado mostra a importância do grau 4 quando é o predominante.

8- CONCLUSÃO

- 1- Houve associação estatisticamente significativa entre os valores de PSA pré-operatório e tempo e risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.
- 2- Houve diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo de progressão bioquímica quando comparados os grupos de pacientes com PSA pré-operatório $<10\text{ng/mL}$ e $\geq 10\text{ng/mL}$, não sendo necessário estratificar estes valores em 3 grupos.
- 3- A raça não apresentou associação significativa com o tempo e risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical, comparando-se brancos vs. não brancos.
- 4- A idade não apresentou associação significativa com o tempo e risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical, comparando-se pacientes com 55 anos ou menos vs pacientes com mais de 55 anos de idade.
- 5- O comprometimento das margens cirúrgicas apresentou associação estatisticamente significativa com o tempo e risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.
- 6- A invasão do colo vesical apresentou associação estatisticamente significativa com o tempo e risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.
- 7- Houve diferença estatisticamente significativa comparando-se pacientes com contagem final $3+4=7$ vs pacientes com contagem final $4+3=7$ quanto ao tempo e risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.
- 8- A extensão tumoral apresentou associação com significância limítrofe (insignificante) quanto ao tempo e risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical, comparando-se pacientes com tumores muito extensos e pouco extensos.

- 9- O estágio patológico avaliado pela invasão das vesículas seminais (pT3b) apresentou associação significativa com o tempo e risco de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.
- 10- Em análise multivariada, o PSA pré-operatório, as margens cirúrgicas comprometidas e a invasão das vesículas seminais, mostraram-se fatores preditivos independentes do tempo e risco de progressão pós-prostatectomia radical.
- 11- O presente estudo confirma a importância da avaliação anatomopatológica dos espécimes cirúrgicos de prostatectomia radical fornecendo informações de grande importância prognóstica e inestimável ajuda na conduta pós-cirurgia.

9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Isaacs JT. Molecular markers for prostate cancer metastasis: Developing diagnostic methods for predicting the aggressiveness of prostate cancer. *Am J Pathol* 1997;150:1511-21.
- 2- Clark O, Clark LGO, Ferreira U, Denardi F & Rodrigues Netto Jr, N-Uro-oncologia baseada em evidências, Volume I- Próstata, Sociedade Brasileira de Urologia, Secção São Paulo, 2001.
- 3- Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992;23:211-22.
- 4- Whitmore WF. Localized prostatic cancer: management and detection issues. *Lancet* 1994;343:1263-67.
- 5- Moore RA. The morphology of small prostatic carcinoma. *J Urol* 1935; 33:224-234, 1935.
- 6- Rich AR. On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate. *J Urol* 1935;33:215-23.
- 7-. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ (eds.). *Histological Typing of Prostate Tumours*. World Health Organization: International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
- 8- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- 9- Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533-43.
- 10- Torloni H, Brumini R. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas: Registro nacional de tumores. Rio de Janeiro (RJ); 1978.

- 11- Lopes de Faria J, Milani VP, Albino Filho J, Moreira Filho DJC. Geographic pathology and epidemiology of cancer in Brazil (South America). In: Gustav Fischer Verlag, Grundmann E (Ed.). Cancer Campaign. Cancer Epidemiology. Stuttgart: New York. 1982. vol.6.
- 12- Instituto Nacional do Câncer. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br>. [Acesso em 12 abr. 2006].
- 13- Billis A. Carcinoma latente e lesões atípicas da próstata. Estudo em necropsias [Tese de Livre-Docência]. Campinas (SP): FCM - Unicamp; 1982.
- 14- Billis A. Latent carcinoma and atypical lesions of the prostate: An autopsy study. Urology 1986;28:324-9.
- 15- Oota K. Latent carcinoma of the prostate among the Japanese. Acta Un Int Cancer 1961;17:952-7.
- 16- Akazaki K, Stemmermann GN. Comparative study of latent carcinoma of the prostate among japanese in Japan and Hawaii. J Natl Cancer Inst 1973; 50:1137-44.
- 17- Hutchison GB. Epidemiology of prostatic câncer. Semin Oncol 1976;3:151-9.
- 18- Billis A. Neoplasias malignas primárias do trato geniturinário masculino. J Bras Urol 1978;4:286-92.
- 19- Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore Jr WF. Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 1971;28:344-60.
- 20- Rous P. The challenge to man of the neoplastic cell. Science 1967;157:24-8.
- 21- Franks LM. Etiology, epidemiology, and pathology of prostatic cancer, Cancer 1973;32:1092-95.
- 22- Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, Boitnott JK, Walsh PC. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. J Urol 1981;125:516-20.

- 23- Begun FP, Lepor H, Lawson RK (Eds.).Epidemiology and natural history of prostate cancer, In Prostate diseases. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993.
- 24- Paschoalin EL, Martins ACP, Pastorello M, Sândis KA, Maciel LMZ, Silva Jr WA, et al. Racial influence on the prevalence of prostate carcinoma in brazilian volunteers. Int Braz J Urol 2003;29:300-5.
- 25- Coffey DS. Prostate cancer: An overview of an increasing dilemma. Cancer 1993; 71(suppl.):880-6.
- 26- Montie JE. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. Urology 1994;44:2-8.
- 27- Schröder FH. Hormonal therapy for prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK (Eds.). Prostate diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993.
- 28- Lloyd CW, Williams RH. Endocrine changes associated with Laennec's cirrhosis of the liver. Am J Med 1948;4:315-30.
- 29- Andrews GS. Latent carcinoma of the prostate. J Clin Pathol 1949; 2:197-208.
- 30- Edwards CN, Steinthorsson E, Nicholson D. An autopsy study of latent prostatic cancer. Cancer 1953;6:531-54.
- 31- Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. J Pathol Bacteriol 1954; 68:603-16.
- 32- Armenian HK, Lilienfeld AM, Diamond EL, Bross IDJ. Relation between prostatic hyperplasia and cancer of the prostate: A prospective and retrospective study. Lancet 1974;2:115-7.
- 33- Hølund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. Scand J Urol Nephrol 1980;14:29-35.
- 34- Kahler JE. Carcinoma of the prostate gland: A pathologic study. J Urol 1939;41:557-74.

- 35- Strahan RW. Carcinoma of the prostate: incidence, origin, pathology. J Urol 1963;89:875-80.
- 36- Harbitz TB & Haugen DA- Histology of the prostate in elderly men, Acta Pathol Microbiol Scand [A] 80:756-768,1972.
- 37- Schulman CC, Zlotta AR, Denis L, Schröder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. Scand J Urol Nephrol 2000; (Suppl.205) 34:50-61.
- 38- Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, Deb S, Finkel G, Lundy J, et al. Expression of ras oncogene p21 in prostate cancer. N Engl J Med 1986;314:133-7.
- 39- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science 2005;310:644-8.
- 40- Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. Am J Anat 1912;13:299-346.
- 41- Franks LM. Benign prostatic hyperplasia: gross and microscopic anatomy. In: Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ (Eds.). Benign prostatic hyperplasia, Department of Health, Education and Welfare (NIH); 1976. Publication n° 76-1113:63-89.
- 42- McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphological synthesis. J Urol 1972;107:1008-16.
- 43- McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988; 12:619-33.
- 44- Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The as70(suppl.):291-301.

- 45- Peters PC. Staging, clinical manifestations, and indications for intervention in prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK (Eds.). Prostate diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993.
- 46- Flam TA, Brawer MK, Cooper EH, Javadpour N. Diagnosis and markers in prostate cancer. Cancer 1992; 70(suppl.): 357-8.
- 47- Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer. J Urol 2003;170:S69-75.
- 48- Rodrigues Netto Jr N, Andrade ACH, Lemos GC, Araújo JT. Estudo crítico das fosfatases ácidas na hipertrofia benigna da próstata. Rev Ass Med Brasil 1982; 28:93-5.
- 49- Srougi M. Antígeno prostático específico: aspectos clínicos. Jornal do Conselho Brasileiro de Saúde Prostática 1992;1:5-7.
- 50- Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. J Urol 1994;152:1358-68.
- 51- Costa RP, Schaal CH, Sala FC, Cortez JP, Rosa A. PSA: Importância na prática urológica. Jaú (SP): Departamento de Urologia, Hospital Amaral Carvalho; 1994.
- 52- Catalona WJ. Screening for prostate cancer: enthusiasm. Urology 1993;42:113-5.
- 53- Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. Urology 1993;42:276-82.
- 54- Monda JM, Barry MJ, Oesterling JE. Prostate specific antigen cannot distinguish stage T1a (A1) prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;151:1291-5.

- 55- Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, Epstein JI. Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen level? J Urol 1993;150:386-9.
- 56- Brawer MK. Prostate-specific antigen: Critical issues. Urology 1994;44:9-17.
- 57- Mettlin C, Littrup PJ, Kane RA, Murphy GP, Lee F, Chesley A, et al. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Cancer 1994;74:1615-1620.
- 58- Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol 1998;160:2407-11.
- 59- Cohen RJ, Haffejee Z, Steele GS, Nayler SJ. Advanced prostate cancer with normal serum prostate-specific antigen values. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 1123-6.
- 60- Magrini E. Biópsia transretal da próstata: correlação entre toque retal, ultrasonografia, antígeno específico prostático e presença de adenocarcinoma. [Tese - Mestrado]. Campinas (SP): Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp; 2001.
- 61- Paulson DF. Treatment of localized carcinoma of the prostate (clinical stages A and B). In: Lepor H, Lawson RK (Eds.). Prostate diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993.
- 62- Lepor H. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. In: Lepor H, Lawson RK (Eds.). Prostate diseases. Philadelphia: Ed. WB Saunders Company; 1993.
- 63- Paulson DF. The prognostic role of lymphadenectomy in adenocarcinoma of the prostate. Urol Clin North Am 1980a;7:615-22.

- 64- Paulson DF, Piserchia PV, Gardner W. Predictors of lymphatic spread in prostatic adenocarcinoma: uro-oncology research group study. *J Urol* 1980b;123:697-9.
- 65- Humphrey P, Vollmer RT. The ratio of prostate chips with cancer: a new measure of tumor extent and its relationship to grade and prognosis. *Hum Pathol* 1988;19:411-8.
- 66- Eble JN, Epstein JI. Stage A carcinoma of the prostate, from Pathology of the prostate. In: Bostwick DG. Roth LM (Ed.). *Contemporary Issues in Surgical Pathology.*, New York: Churchill Livingstone; 1990. V.15.
- 67- Larsen MP, Carter HB, Epstein JI. Can stage A1 tumor extent be predicted by transurethral resection tumor volume, per cent or grade? A study of 64 stage A1 radical prostatectomies with comparison to prostates removed for stages A2 and B disease. *J Urol* 1991;146:1059-63.
- 68- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I. The effect of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941a;1:293-7.
- 69- Huggins C, Stevens Jr RE, Hodges CV. Studies in prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941b. 43:209-23.
- 70- Schröder FH. Hormonal therapy for prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK (Eds.). *Prostate diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993.
- 71- Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992;70(suppl.):307-10.
- 72- Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer. The natural history of untreated disease. *Urology* 1994; 43(suppl.): 41-46.

- 73- Adolfsson J, Rönström L, Löwhagen T, Carstensen J, Hedlund PO. Deferred treatment of clinically localized low grade prostate cancer: The experience from a prospective series at the Karolinska Hospital. *J Urol* 1994;152:1757-60.
- 74- Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin Tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095-101.
- 75- Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: What is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165:1146-51.
- 76- Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177:540-5.
- 77- Humphrey PA. Prostate Pathology. Chicago: ASCP Press; 2003. p.232.
- 78- Partin AW, Steinberg GD, Pitcock RV, Wu L, Piantadosi S, Coffey DS, et al. Use of nuclear morphometry, Gleason histologic scoring, clinical stage, and age to predict disease-free survival among patients with prostate cancer. *Cancer* 1992;70:161-8.
- 79- Herold DM, Hanlon AI, Movsas B, Hanks GE. Age-related prostate cancer metastases. *Urology* 1998;51:985-90.
- 80- Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology* 1999;53:126-30.

- 81- Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 2):987-92.
- 82- Billis A, Magna LA, Ferreira U. Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: Application of a new practical method for tumor extent evaluation. *Int Braz J Urol* 2003;29:113-120.
- 83- Smith CV, Bauer JJ, Connelly RR, Seay T, Kane C, Foley J, et al.: Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the department of defense center for prostate disease research multicenter prostate cancer database. *J Urol* 2000;164:1964-7.
- 84- Nielsen ME, Han M, Mangold L, Humphreys E, Walsh PC, Partin AW, et al. Black race does not independently predict adverse outcome following radical retropubic prostatectomy at a tertiary referral center. *J Urol* 2006;176:515-9.
- 85- Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998;160:2428-34.
- 86- Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinoma of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993b;149:1478-81.
- 87- Fowler JE, Mills SE. Operable prostatic carcinoma: correlations among clinical stage, pathological stage, Gleason histological score, and early disease-free survival. *J Urol* 1985;133:49-52.
- 88- Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW, Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase, and preoperative Gleason grade with final pathologic stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987;138:92-8.

- 89- Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. J Urol 1993a;149:1040-45.
- 90- Billis A, Teixeira DA, Stelini RF, Quintal MM, Guimarães MS, Ferreira U. Seminal vesicle invasion in radical prostatectomies: Which is the most common route of invasion?. Int Urol Nephrol (in press, 2007b).
- 91- Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvis lymphadenectomy specimens, Scand. J Urol Nephrol 2005; Suppl. 216:34-63.
- 92- Billis A. Patologia cirúrgica da próstata 2^a ed. Campinas: Ed. Impressão Digital do Brasil Gráfica e Editora Ltda, 2007a.
- 93- Van den Ouden D, Bentvelsen FM, Boeve ER, et al. Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. Br J Urol 1993;72:489-94.
- 94- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1995;154:131-8.
- 95- Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow up. Am J Surg Pathol 1996;20:286-92.
- 96- Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. Urology 1997;50:733-9.
- 97- Yossepowitch O, Sircar K, Scardino PT, et al. Bladder neck involvement in pathological stage pT4 radical prostatectomy specimens is not an independent prognostic factor. J Urol 2002;68:2011-5.

- 98- Yossepowitch O, Engelstein D, Konichezky M, et al. Bladder neck involvement at radical prostatectomy: Positive margins or advanced T4 disease? *Urology* 2000;56:448-52.
- 99- Dash A, Sanda MG, Yu M, et al. Prostate cancer involving the bladder neck: Recurrence-free survival and implications for AJCC staging modifications. *Mod Pathol* 2002a;15:159.
- 100- Winkler HZ, Rainwater LM, Myers RP, Farrow GM, Therneau TM, Zincke H. Stage D1 prostatic adenocarcinoma: significance of nuclear DNA patterns studied by flow cytometry. *Mayo Clin Proc* 1988;63:103-12.
- 101- Lieber MM. Prostatic dysplasia: Significance in relation to nuclear DNA ploidy studies of prostate adenocarcinoma. *Urology* 1989; 34(suppl.):43-48.
- 102- Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond EH, Amin MB, Cohen M, Crawford D. Prognostic factors in prostate cancer. College of american pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:995-1000.
- 103- Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-9.
- 104- Gleason DF, Mellinger GT. Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
- 105- Billis A, Freitas LL, Magna LA, Samara AB, Ferreira U. Prostate cancer with bladder neck involvement: pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence-free survival after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(3):363-8.
- 106- Bostwick DG, Montironi R. Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. *Virchows Arch* 1997;430:1-16.

- 107- International Union Against Cancer. In: Sobin LH, Wittekind Ch, eds. ProstateTNM Classification of Malignant Tumours, 6th edn. New York: Wiley-Liss; 2002. p.184-7.
- 108- Berglund RK, Stephenson AJ, Cronin AM, Vickers AJ, Eastham JA, Klein EA E, et al. Comparison of observed biochemical recurrence-free survival in patients with low psa values undergoing radical prostatectomy and predictions of preoperative nomogram. *Urology*. 2009;73 (5):1098-1103.
- 109- Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS, Dorey F, deKernion JB, Aronson WJ. Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy gleason score. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):110-5.
- 110- Egawa S, Matsumoto K, Suyama K, Soh S, Kuwao S, Iwamura M. Limited suppression of prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. *Urology*. 1999 Jan; 53(1):148-54.
- 111- Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Does benign prostatic tissue contribute to measurable psa levels after radical prostatectomy? *Urology*. 2009; 74(1):167-170.
- 112- Zhou M, Reuther AM, Levin HS, Falzarano SM, Kodjoe E, Myles JE, et al. Microscopic bladder neck involvement by prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens is not a significant independent prognostic factor. *Mod Pathol*. 2009 Mar;22(3):385-92.
- 113- Ruano T, Meirelles L, Freitas LL, Magna LA, Ferreira U, Billis A. The significance of microscopic bladder neck invasion in radical prostatectomies: pT4 disease? *Int Urol Nephrol*. 2009;41(1):71-6.

11- ANEXOS

ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA ESTADIAMENTO PATOLÓGICO (TNM 2002)

T- Tumor primário

Tx- Tumor primário não pode ser avaliado

T0- Não há evidência de tumor primário

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

T1a- Tumor em 5% ou menos de tecido ressecado

T1b- Tumor em mais de 5% do tecido ressecado

T1c- Tumor identificado em biópsia por agulha (PSA elevado, porém tumor não palpável ao toque e não visualizado em ultrassonografia)

T2- Tumor limitado à próstata

T2a- Tumor compromete até metade de um lobo, ou menos

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

T3- Tumor se estende além da cápsula prostática

T3a- Extensão extra capsular (unilateral ou bilateral)

T3b- Tumor invade vesícula(s) seminal(ais)

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

ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA ESTADIAMENTO PATOLÓGICO (TNM 2009)

T- Tumor primário

Tx- Tumor primário não pode ser avaliado

T0- Não há evidência de tumor primário

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

T1a- Tumor em 5% ou menos de tecido ressecado

T1b- Tumor em mais de 5% do tecido ressecado

T1c- Tumor identificado em biópsia por agulha (PSA elevado, porém tumor não palpável ao toque e não visualizado em ultrassonografia)

T2- Tumor limitado à próstata¹

T2a- Tumor compromete até metade de um lobo, ou menos

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

T3- Tumor se estende além da cápsula prostática²

T3a- Extensão extra capsular (unilateral ou bilateral) incluindo invasão microscópica do colo vesical

T3b- Tumor invade vesícula(s) seminal(ais)

T4- Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes outras que não a vesícula seminal: esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica

¹ Tumor encontrado em um ou ambos os lobos por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por imagem com segurança, é classificado como T1c.

² Invasão para o ápice ou dentro (mas não além) a cápsula prostática não é classificada como T3, mas como T2.

10- APÊNDICE

Dados clinicopatológicos de 300 pacientes submetidos à
prostatectomia radical (PR)

N	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL- CF	GL- B/A	GL- 3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
001	29,7	3		62	1	1		3+4=7	7	2	1			1	1	1	1	3	1
002	10	2	2	61	1	0		3+2=5	5	1				0	0	0	0	2	1
003	8	1	1	62	1			4+3=7	7	2	2			1	1	0	1	4	0
004	8,4	1	1	46	0	0		3+4=7	7	2	1			0	0	0	0	8	1
005	11	2	2	67	1	0		3+4=7	7	2	1			1	1	1	1	18	1
006	11,5	2	2	64	1	0	0	3+4=7	7	2	1			0	0	0	0	55	1
007	10	2	1	64	1	1	0	3+3=6	6	1				0	0	0	0	10	1
008	50	3	1	57	1	1	1	3+4=7	7	2	1			1	1	1	1	1	1
009	10,0	2	2	70	1	0	1	3+4=7	7	2	1			0	0	0	0	3	1
010	9,3	1	1	63	1	0	0	3+4=7	7	2	1			0	0	0	0	11	1
011	44	3	1	63	1	0	1	4+3=7	7	2	2			1	1	1	1	99	1
012	3,6	1	1	67	1	0	0	3+2=5	5	1				0	0	0	0	20	0
013	13	2	1	66	1	0	0	3+4=7	7	2	1			0	0	0	0		
014	4,3	1	2	67	1	0	0	3+4=7	7	2	1			0	0	0	0	81	1
015	16,5	2	1	72	1	0	1	3+5=8	8	2				1	1	1	1	7	1
016	25	3	1	70	1	0	0	3+3=6	6	1				0	0	0	0	13	1
017	21	3	1	73	1	0	1	3+4=7	7	2	1			1	1	1	1	6	0
018	18	2	2	55	0	1	0	3+3=6	6	1				1	1	0	1	6	1
019	12	2	1	72	1	1	0	3+3=6	6	1		11	1	0	0	0	0	26	0
020	10,9	2	1	70	1	1	0	3+4=7	7	2	1	13	1	0	0	0	0	16	1
021	12,8	2	1	71	1	1	0	3+2=5	5	1				0	0	0	0	5	1
022	20,0	2	1	64	1	1	1	4+5=9	9	2		225	2	1	1	1	1	8	1

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL- CF	GL- B/A	GL- 3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
023	3,2	1	1	57	1	0	0	3+3=6	6	1		29	2	0	0	0	0	6	0
024	0,9	1	1	49	0	1	0	3+3=6	6	1		13	1	0	0	0	0	3	1
025	16	2	1	55	0	1	0	3+4=7	7	2	1	50	2	1	1	0	1	77	0
026	35	3	1	67	1	0	1	3+4=7	7	2	1	24	2	0	0	0	0	12	1
027	8,5	1	1	62	1	0	0	3+3=6	6	1		1	1	0	0	0	0	6	0
028	5,9	1	1	64	1	0	1	4+3=7	7	2	2	40	2	1	1	1	1	14	1
029	2,7	1	1	61	1	0	0	3+3=6	6	1				0	0	0	0	49	0
030	0,28	1	1	68	1	1	0	3+4=7	7	2	1			0	0	0	0	121	0
031	18,2	2	1	64	1	0	1	2+3=5	5	1		34	2	0	0	0	0	114	0
032	4,4	1	2	67	1	1	0	3+4=7	7	2	1	26	2	0	0	0	0	22	1
033	4,6	1	1	64	1	1	0	3+3=6	6	1				0	0	0	0	4	0
034	11	2	1	71	1	0	0	3+4=7	7	2	1	66	2	1	1	1	1	6	1
035	20	2	2	65	1	1	0	3+4=7	7	2	1			0	0	0	0	10	0
036	3,43	1	1	67	1	0	0	3+4=7	7	2	1	32	2	0	0	0	0	72	0
037	20,9	3	1	52	0	0	0	3+4=7	7	2	1			1	1	1	1	15	1
038	15,4	2	1	66	1	0	0	3+2=5	5	1		13	1	0	0	0	0		
039	23	3	1	68	1	0	0	3+3=6	6	1		5	1	0	0	0	0	9	1
040	14,6	2	1	72	1	0	0	3+4=7	7	2	1	37	2	0	0	0	0		
041	12,0	2	1	69	1	1	1	3+4=7	7	2	1	66	2	1	1	0	1	56	1
042	9,0	1	2	66	1	0	0	3+3=6	6	1		26	2	1	1	0	1	109	0
043	5,4	1	2	68	1	0	0	3+4=7	7	2	1	28	2	0	0	0	0	6	0
044	NI		1	68	1	0	1	2+3=5	5	1		12	1	0	0	0	0		
045	0,60	1	1	53	0	0	0	3+4=7	7	2	1	9	1	1	1	0	1	113	0
046	2,30	1	1	61	1	0	1	3+4=7	7	2	1	20	2	1	1	0	1	5	0
047	18	2	1	75	1	0	1	3+3=6	6	1		12	1	0	0	0	0	66	1

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL- CF	GL- B/A	GL- 3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
048	3,8	1	1	64	1	1	0	3+2=5	5	1		31	2	0	0	0	0	23	0
049	10	2	2	73	1	0	0	3+4=7	7	2	1	26	2	1	1	1	1		
050	9,40	1	1	61	1	1	0	3+4=7	7	2	1	33	2	1	1	1	1	2	1
051	9,38	1	1	57	1	1	1	3+4=7	7	2	1	20	2	1	1	0	1	13	1
052	7	1	1	52	0	0	0	3+3=6	6	1		40	2	0	0	0	0		
053	6,4	1	1	65	1	0	0	3+3=6	6	1		1	1	0	0	0	0	97	0
054	8,0	1	1	69	1	0	0	3+2=5	5	1		60	2	0	0	0	0	23	0
055	6,2	1	2	67	1	1	0	3+3=6	6	1		8	1	0	0	0	0	37	1
056	5,7	1	1	65	1	0	0	3+4=7	7	2	1	32	2	1	1	0	1	16	1
057	7,7	1	1	68	1	0	0	3+3=6	6	1		1	1	0	0	0	0	8	1
058	4,1	1	1	60	1	1	0	3+4=7	7	2	1	52	2	0	0	0	0	15	0
059	16,2	2	1	71	1	0	0	3+3=6	6	1		6	1	0	0	0	0	107	0
060	4,3	1	1	71	1	0	0	3+2=5	5	1		13	1	0	0	0	0	19	0
061	8,20	1	1	65	1	0	0	3+4=7	7	2	1	62	2	1	1	0	1	30	0
062	0,6	1	1	54	0	0	0	3+3=6	6	1		2	1	0	0	0	0	88	0
063	14,60	2	2	68	1	0	0	3+2=5	5	1		40	2	0	0	0	0		
064	19,3	2	1	58	1	1	0	4+3=7	7	2	2	127	2	1	1	1	1	4	1
065	16,0	2	1	74	1	1	0	3+2=5	5	1		11	1	0	0	0	0	8	1
066	12,8	2	2	62	1	0	1	3+3=6	6	1		19	1	0	0	0	0	63	1
067	8,2	1	1	64	1	0	0	3+4=7	7	2	1	42	2	1	1	0	1		
068	11,3	2	1	68	1	0	0	4+3=7	7	2	2	2	1	0	0	0	0	8	1
069	20,0	2	1	70	1	0	0	3+3=6	6	1				0	0	0	0	6	1
070	7,7	1	1	66	1	1	0	4+3=7	7	2	2	28	2	1	1	0	1	97	0
071	11,8	2	2	64	1	1	1	3+4=7	7	2	1	19	1	0	0	0	0	105	0
072	2,1	1	2	55	0	0	0	3+3=6	6	1		0		0	0	0	0	23	0

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL- CF	GL- B/A	GL- 3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
073	4,6	1	2	68	1	0	0	3+3=6	6	1		10	1	0	0	0	0	36	0
074	12,8	2	1	65	1	1	1	4+3=7	7	2	2	87	2	1	1	0	1	7	1
075	7,7	1	2	64	1	1	0	3+4=7	7	2	1	51	2	0	0	0	0	10	0
076	13,5	2	1	69	1	0	0	3+4=7	7	2	1	26	2	0	0	0	0	4	1
077	7,3	1	2	63	1	0	0					0		0	0	0	0		
078	9,1	1	1	65	1	0	0	3+4=7	7	2	1	35	2	0	0	0	0	92	0
079	1,3	1	1	62	1	0	1	3+3=6	6	1		37	2	0	0	0	0	78	0
080	11,8	2	1	65	1	1	0	3+4=7	7	2	1	38	2	0	0	0	0	16	0
081	5,6	1	1	64	1	0	0	3+3=6	6	1		9	1	0	0	0	0	97	0
082	9,50	1	1	68	1	1	0	3+4=7	7	2	1	19	1	0	0	0	0	25	1
083	22,10	3	1	61	1	0		5+3=8	8	2		46	2	1	1	0	1	35	1
084	7,1	1	1	61	1	0	0	3+3=6	6	1		13	1	0	0	0	0		
085	9,8	1	1	73	1	0	0	3+2=5	5	1		3	1	0	0	0	0	98	0
086	5,6	1	1	67	1	0	0	3+3=6	6	1		13	1	0	0	0	0	2	0
087	11,4	2	1	55	0	0	0	3+3=6	6	1		27	2	0	0	0	0	89	0
088	6,8	1	1	70	1			3+3=6	6	1				0	0	0	0	88	0
089	9,7	1	1	72	1	0	1	3+4=7	7	2	1	112	2	1	1	1	1	10	0
090	7,5	1	1	58	1	1	1	3+4=7	7	2	1	55	2	0	0	0	0	2	0
091	9,14	1	1	70	1	0	0	3+4=7	7	2	1	31	2	0	0	0	0	33	0
092	14,6	2	1	68	1	0	0	4+3=7	7	2	2	5	1	0	0	0	0	17	1
093	9,3	1	1	57	1	1	0	3+4=7	7	2	1	18	1	0	0	0	0	68	0
094	12,70	2	1	62	1	1	1	4+5=9	9	2		64		1	1	1	1	1	1
095	5,1	1	1	64	1	0	1	3+2=5	5	1		7	1	0	0	0	0	44	0
096	11,4	2	1	62	1	1	1	3+4=7	7	2	1	26	2	0	0	0	0	10	1
097	9,1	1	1	64	1	1	0	3+4=7	7	2	1	44	2	0	0	0	0	6	0

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL- CF	GL- B/A	GL- 3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
098	1,0	1	2	55	0	0	0	NI						0	0	0	0	92	0
099	8,4	1	2	64	1	0	0	3+3=6	6	1		2	1	0	0	0	0	89	0
100	5,6	1	1	72	1	0	0	3+4=7	7	2	1	12	1	0	0	0	0	39	0
101	5,8	1	2	67	1	0	0	3+3=6	6	1		28	2	0	0	0	0	15	0
102	22	3	1	43	0	1	1	3+4=7	7	2	1	54	2	0	0	0	0	5	1
103	6,5	1	1	67	1	0	1	3+4=7	7	2	1	15	1	1	1	0	1	88	0
104	5,53	1	1	68	1	1	0	3+4=7	7	2	1	14	1	0	0	0	0	6	0
105	26,89	3	1	61	1	1	0	3+4=7	7	2	1	25	2	1	1	0	1	90	0
106	15	2	1	70	1	0	1					19	1	0	0	0	0	40	1
107	5,59	1	1	52	0	0	0	3+3=6	6	1		68	2	0	0	0	0	57	0
108	28,5	3	1	64	1	1	1	3+4=7	7	2	1	113	2	1	1	0	1	91	0
109	5,08	1	1	58	1	0	0	3+4=7	7	2	1	75	2	0	0	0	0	80	0
110	3,74	1	1	72	1	0	0	3+4=7	7	2	1	35	2	0	0	0	0	85	0
111	6,35	1	1	68	1	1	0	3+4=7	7	2	1	25	2	0	0	0	0	4	1
112	4,3	1	1	63	1	0	0	3+3=6	6	1		2	1	0	0	0	0	88	0
113	7,20	1	1	63	1	0	0	3+4=7	7	2	1	118	2	1	1	0	1	36	0
114	16,9	2	1	51	0	0	0	3+4=7	7	2	1	72	2	1	1	0	1	51	0
115	0,6	1	1	59	1	0	0	3+3=6	6	1		13	1	0	0	0	0	89	0
116	4,4	1	1	58	1	0	0	3+3=6	6	1		6	1	0	0	0	0	75	0
117	6,2	1	1	63	1	0	0	3+4=7	7	2	1	17	1	0	0	0	0		
118	13,8	2	1	65	1	0	0	3+3=6	6	1		6	1	0	0	0	0	86	0
119	7,7	1	2	54	0	0	0	3+4=7	7	2	1	43	2	1	1	0	1	55	1
120	1,2	1	1	72	1	0	0	3+4=7	7	2	1	13	1	0	0	0	0	22	0
121	15	2	1	73	1	1	1	4+3=7	7	2	2	80	2	0	0	0	0	53	0
122	6,3	1	1	67	1	0	0	4+5=9	9	2		15	1	0	0	0	0	43	1

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL- CF	GL- B/A	GL- 3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
123	4,0	1	1	69	1	1		3+4=7	7	2	1	20	2	0	0	0	0	75	0
124	9,3	1	2	66	1	1	0	3+4=7	7	2	1	20	2	0	0	0	0	7	1
125	4,5	1	1	69	1	0	0	3+4=7	7	2	1	8	1	0	0	0	0	82	0
126	4,5	1	1	62	1	1	0	3+4=7	7	2	1	130	2	0	0	0	0	80	0
127	5,10	1	2	64	1	1	0	3+4=7	7	2	1	40	2	0	0	0	0	68	0
128	5,10	1	1	55	0	0	0	3+3=6	6	1		28	2	0	0	0	0	71	0
129	7,8	1	1	53	0	0	0	2+2=4	4	1		1	1	0	0	0	0	68	0
130	29,7	3	1	67	1	0	0	3+3=6	6	1		1	1	0	0	0	0	9	1
131	21	3	1	65	1	1	0	4+3=7	7	2	2	80	2	0	0	0	0	6	1
132	28	3	2	63	1	0	0	3+4=7	7	2	1	37	2	1	1	1	1	10	1
133	19,4	2	1	70	1	1	0	3+4=7	7	2	1	36	2	1	1	0	1	62	0
134	7,6	1	1	61	1	1	0	3+4=7	7	2	1	25	2	0	0	0	0	75	0
135	7,8	1	1	60	1	0	0	3+3=6	6	1		2	1	0	0	0	0	62	0
136	8,0	1	1	72	1	0	0	3+4=7	7	2	1	26	2	0	0	0	0	36	1
137	13,4	2	1	49	0	1	0	3+4=7	7	2	1	156	2	0	0	0	0	6	1
138	8,68	1	1	60	1	1	0	3+3=6	6	1		22	2	0	0	0	0	74	0
139	15,6	2	1	66	1	1	0	4+3=7	7	2	2	57	2	1	1	1	1	14	1
140	10,1	2	1	66	1	1	0	3+4=7	7	2	1	22	2	0	0	0	0	61	0
141	3,5	1	1	56	1	1	0	3+4=7	7	2	1	36	2	0	0	0	0	6	1
142	7,4	1	1	60	1	1		3+3=6	6	1		21	2	0	0	0	0	73	0
143	9,4	1	2	53	0	0	0	3+4=7	7	2	1	27	2	0	0	0	0	25	0
144	11,4	2	1	65	1	1	1	5+3=8	8	2		147	2	1	1	1	1	73	0
145	10,5	2	1	66	1	1	1	3+4=7	7	2	1	19	1	0	0	0	0	31	0
146	4,6	1	1	58	1	0	0	3+3=6	6	1		20	2	0	0	0	0	68	0
147	4,2	1	1	65	1	0	0	3+3=6	6	1		19	1	0	0	0	0	66	0

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL- CF	GL- B/A	GL- 3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
148	13	2	2	64	1	0	0	3+4=7	7	2	1	9	1	0	0	0	0	68	0
149	7,76	1	1	66	1	0	0	5+4=9	9	2		33	2	1	0	1	1	7	0
150	13,5	2	1	66	1	1	0	4+3=7	7	2	2	38	2	1	1	0	1	65	0
151	8,8	1	2	71	1	0	1	4+4=8	8	2		33	2	0	0	0	0	59	0
152	13,5	2	1	65	1	1	0	3+4=7	7	2	1	35	2	1	1	0	1	1	1
153	5,5	1	1	47	0	1	1	3+4=7	7	2	1	95	2	1	1	0	1	25	1
154	4,6	1	1	64	1	0	0	4+4=8	8	2		30	2	1	0	1	1	67	0
155	8,9	1	2	69	1	0	0	4+3=7	7	2	2	19	1	0	0	0	0	59	0
156	13,3	2	2	70	1	0	0	3+4=7	7	2	1	37	2	0	0	0	0		
157	5,6	1	1	58	1	0	0	3+4=7	7	2	1	17	1	0	0	0	0	65	0
158	10,1	2	1	69	1	1	1	4+3=7	7	2	2	30	2	1	1	0	1	2	1
159	5,9	1	1	66	1	0	0	3+3=6	6	1		13	1	0	0	0	0	4	0
160	9,6	1	1	62	1	1	0	4+3=7	7	2	2	60	2	1	1	1	1	22	1
161	22	3	1	66	1	0	0	3+4=7	7	2	1	28	2	0	0	0	0	51	1
162	6,3	1	2	64	1	0	0	3+3=6	6	1		4	1	0	0	0	0	41	0
163	6,9	1	2	46	0	0	0	3+3=6	6	1		3	1	0	0	0	0	52	0
164	11,3	2	2	60	1	1	0	5+4=9	9	2		144	2	1	1	1	1	4	0
165	8,9	1	1	65	1	0	0	4+3=7	7	2	2	45	2	0	0	0	0	56	0
166	7,6	1	1	53	0	0	0	3+3=6	6	1		19	1	0	0	0	0	56	0
167	7,3	1	1	57	1	0	0	3+3=6	6	1		5	1	0	0	0	0	58	0
168	5,1	1	1	67	1	0	0	3+2=5	5	1		18	1	0	0	0	0	29	0
169	8,4	1	1	58	1	0	0	2+3=5	5	1		1	1	0	0	0	0	2	1
170	9,6	1	1	60	1	0	0	3+3=6	6	1		45	2	0	0	0	0	3	0
171	11,9	2	1	69	1	0	0	4+3=7	7	2	2	39	2	0	0	0	0	31	1
172	4,8	1	1	57	1	0	0	3+4=7	7	2	1	11	1	0	0	0	0	56	0

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL-CF	GL-B/A	GL-3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
173	15,3	2	1	61	1	1	1	4+3=7	7	2	2	222	2	1	1	1	1	3	1
174	13,3	2	1	64	1	1	0	4+3=7	7	2	2	66	2	0	0	0	0	7	1
175	14,4	2	2	54	0	1	1	3+4=7	7	2	1	68	2	0	0	0	0	23	1
176	7,93	1	1	69	1	0	1	3+3=6	6	1		19	1	0	0	0	0	56	0
177	7,13	1	1	69	1	0	1	3+4=7	7	2	1	76	2	0	0	0	0		
178	13,3	2		63	1	0	0	3+4=7	7	2	1	40	2	0	0	0	0	53	0
179	13,3	2	2	55	0	1	0	3+4=7	7	2	1	102	2	1	1	1	1	55	0
180	5,05	1	1	76	1	0	0	3+4=7	7	2	1	20	2	0	0	0	0	52	0
181	7,96	1	1	54	0	1	0	4+5=9	9	2		81	2	1	1	1	1	55	0
182	5,4	1	1	60	1	0	0	3+4=7	7	2	1	19	1	0	0	0	0	26	1
183	9,4	1	1	64	1	0	0	3+4=7	7	2	1	6	1	0	0	0	0	15	1
184	7,2	1	2	68	1	1	0	3+3=6	6	1		31	2	0	0	0	0	6	0
185	4,18	1	1	56	1	1	0	3+4=7	7	2	1	60	2	0	0	0	0	47	0
186	4,5	1	2	60	1	0	0	3+4=7	7	2	1	55	2	0	0	0	0	51	0
187	12,1	2	1	50	0	1	0	3+3=6	6	1		55	2	0	0	0	0	47	0
188	18,1	2	1	60	1	1	0	3+4=7	7	2	1	47	2	0	0	0	0	8	1
189	8,27	1	1	74	1	1	0	3+4=7	7	2	1	57	2	1	0	1	1	41	0
190	11	2	1	70	1	1	0	3+4=7	7	2	1	36	2	0	0	0	0	11	0
191	7	1	2	64	1	0	0	4+3=7	7	2	2	50	2	1	1	0	1		
192	9,6	1	1	71	1	1	0	3+3=6	6	1		9	1	0	0	0	0	9	0
193	15,6	2	2	63	1	0	0	3+4=7	7	2	1	43	2	1	1	0	1	46	0
194	5,7	1	2	52	0	0	0	3+4=7	7	2	1	72	2	0	0	0	0	48	0
195	11,1	2	1	61	1	1	0	3+4=7	7	2	1	91	2	0	0	0	0	25	1
196	14,9	2	1	73	1	1	0	3+4=7	7	2	1	35	2	0	0	0	0	43	0
197	12,3	2	1	66	1	0	0	3+2=5	5	1		0	1	0	0	0	0	50	0

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL-CF	GL-B/A	GL-3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
198	9,98	1	2	66	1	0	1	3+3=6	6	1		119	2	1	1	1	1	36	1
199	12,2	2	1	57	1	0	0	3+3=6	6	1		0	1	0	0	0	0	2	1
200	6,61	1	1	69	1	1	0	3+3=6	6	1		4	1	0	0	0	0	24	0
201	5,4	1	1	70	1	0	0	3+3=6	6	1		4	1	0	0	0	0	42	0
202	7,0	1	1	67	1	0	0	3+3=6	6	1		7	1	0	0	0	0	48	0
203	5,5	1	1	71	1	0	0	3+3=6	6	1		16	1	0	0	0	0	43	0
204	5,1	1	2	51	0	0	1	3+3=6	6	1		24	2	0	0	0	0	15	1
205	6,1	1	1	61	1	1	0	3+4=7	7	2	1	42	2	0	0	0	0	7	1
206	20	2	1	60	1	1	0	4+3=7	7	2	2	9	1	0	0	0	0	19	1
207	10	2	2	57	1	1	0	3+4=7	7	2	1	27	2	0	0	0	0	29	0
208	16	2	1	71	1	1	1	4+3=7	7	2	2	82	2	1	1	0	1	11	0
209	13	2	1	68	1	0	0	3+3=6	6	1		10	1	0	0	0	0		0
210	5,9	1	1	68	1	0	0	3+3=6	6	1		4	1	0	0	0	0	36	0
211	5,18	1		62	1	1	0	4+3=7	7	2	2	28	2	0	0	0	0	1	0
212	4,8	1	1	60	1	0	0	3+3=6	6	1		11	1	0	0	0	0	37	0
213	5,5	1	1	62	1	1	0	3+3=6	6	1		44	2	0	0	0	0	16	1
214	3,94	1	1	60	1		0	3+4=7	7	2	1			1	1	0	1	36	0
215	5,7	1	1	68	1	1	0	3+3=6	6	1		28	2	0	0	0	0	37	0
216	7,0	1	1	61	1	0	0	3+3=6	6	1		30	2	0	0	0	0	39	0
217	9,8	1	1	49	0	1	0	3+3=6	6	1		8	1	0	0	0	0	4	1
218	5,7	1	2	61	1	1	0	3+5=8	8	2		95	2	1	1	1	1	8	0
219	5,3	1	1	62	1	0	0	3+3=6	6	1		20	2	0	0	0	0	36	0
220	21	3	1	73	1	1	1	4+3=7	7	2	2	192	2	1	1	0	1	4	0
221	6,8	1	1	69	1	0	0	3+3=6	6	1		12	1	0	0	0	0	38	0
222	3,45	1	1	52	0	0	0	3+3=6	6	1		12	1	0	0	0	0	30	0

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL-CF	GL-B/A	GL-3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
223	3,6	1	1	57	1	0	0	3+3=6	6	1		28	2	0	0	0	0	38	0
224	4,9	1	1	50	0	1	0	3+3=6	6	1		22	2	0	0	0	0	4	1
225	12,8	2	2	62	1	0	0	3+4=7	7	2	1	35	2	0	0	0	0	34	0
226	5,0	1	1	63	1	1	1	3+4=7	7	2	1	45	2	0	0	0	0	31	1
227	5,5	1	1	65	1	0	0	3+3=6	6	1		21	2	0	0	0	0	28	1
228	14,1	2	1	49	0	1	0	3+4=7	7	2	1	34	2	0	0	0	0	36	0
229	2	1	1	70	1	0	0	3+4=7	7	2	1	16	1	0	0	0	0	35	0
230	8	1	1	65	1	0	1	4+5=9	9	2		124	2	1	1	0	1	9	1
231	11	2	2	63	1	1	1	3+4=7	7	2	1	70	2	0	0	0	0	32	0
232	5,7	1		49	0	0	0	3+4=7	7	2	1	17	1	0	0	0	0	5	1
233	7,5	1	1	69	1	0	0	3+4=7	7	2	1	20	2	0	0	0	0	1	0
234	12	2	1	57	1	0	0	3+4=7	7	2	1	57	2		1	0	1	32	1
235	12	2	1	63	1	1	0	3+4=7	7	2	1	56	2	1	1	0	1	3	1
236	18,30	2	2	73	1	1	0	3+3=6	6	1		20	2	0	0	0	0	35	0
237	5	1	1	69	1	1	0	3+4=7	7	2	1	15	1	0	0	0	0	29	0
238	9,14	1	1	57	1	1	0	3+3=6	6	1		9	1	0	0	0	0	29	0
239	21,9	3	1	60	1	1	1	4+3=7	7	2	2	94	2	1	1	0	1	32	0
240	6,8	1	1	69	1	0	1	3+4=7	7	2	1	54	2	0	0	0	0	24	0
241	2,6	1	1	67	1	0	0	3+4=7	7	2	1	43	2	0	0	0	0	32	0
242	8,8	1	1	62	1	1	0	3+4=7	7	2	1	33	2	0	0	0	0	31	0
243	6,1	1	1	52	0	0	0	3+3=6	6	1		18	1	0	0	0	0	33	0
244	7,8	1	1	45	0	0	0	3+4=7	7	2	1	18	1	1	1	0	1	26	0
245	20	2	1	74	1	1	1	3+4=7	7	2	1	80	2	1	1	0	1	27	0
246	3,4	1	2	55	0	0		3+3=6	6	1		0	1	0	0	0	0	29	0
247	7,6	1	1	67	1	0	0	3+4=7	7	2	1	20	2	1	0	1	1	10	0

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL-CF	GL-B/A	GL-3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
248	8	1	1	68	1	1	0	3+4=7	7	2	1	46	2	1	1	0	1	25	0
249	5	1	1	69	1	1	0	3+4=7	7	2	1	27	2	1	1	0	1	27	0
250	4,2	1	1	58	1	1	1	3+4=7	7	2	1	79	2	1	1	1	1	11	1
251	8,5	1	1	69	1	0	0	4+3=7	7	2	2	46	2	0	0	0	0	26	0
252	6,9	1	1	70	1	1	0	4+3=7	7	2	2	18	1	0	0	0	0	27	0
253	8,5	1	1	64	1	0	0	3+3=6	6	1		2	1	0	0	0	0	25	0
254	10,5	2	2	69	1	0	1	3+4=7	7	2	1	62	2	0	0	0	0	28	0
255	28	3	1	66	1	0	0	3+4=7	7	2	1	24	2	0	0	0	0	8	0
256	5,5	1	1	67	1	0	0	3+4=7	7	2	1	9	1	0	0	0	0	24	0
257	5	1	1	65	1	0	0	4+3=7	7	2	2	16	1	0	0	0	0	4	0
258	10,26	2	1	66	1	0	0	3+4=7	7	2	1	37	2	0	0	0	0	18	0
259	6	1	1	52	0	0	1	4+5=9	9	2		156	2	1	1	1	1	24	0
260	7,7	1	1	61	1	0	0	3+3=6	6	1		0	1	0	0	0	0	1	1
261	8,4	1	1	67	1	1	0	3+4=7	7	2	1	46	2	1	1	1	1	26	0
262	10,1	2	1	71	1	0	0	4+3=7	7	2	2	13	1	0	0	0	0	16	0
263	6,87	1	1	59	1	0	0	3+3=6	6	1		3	1	0	0	0	0	23	0
264	8,1	1	2	70	1	0	0	3+3=6	6	1		8	1	0	0	0	0	2	1
265	7,4	1	1	75	1	0	0	3+4=7	7	2	1	7	1	1	1	0	1	22	0
266	4,86	1	1	64	1	1	0	3+3=6	6	1		29	2	1	1	0	1	25	0
267	5,18	1	2	62	1	1	0	3+4=7	7	2	1	48	2	0	0	0	0	13	0
268	11,7	2	1	70	1	0	0	3+3=6	6	1		1	1	0	0	0	0	18	0
269	1,5	1	1	63	1	1	0	3+4=7	7	2	1	30	2	0	0	0	0	5	1
270	15	2	2	60	1	1	1	4+3=7	7	2	2	152	2	1	1	1	1	20	0
271	17	2	2	73	1	1	1	3+4=7	7	2	1	89	2	0	0	0	0	9	1
272	4,5	1	2	57	1	0	0	3+3=6	6	1		6	1	0	0	0	0	12	0

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL-CF	GL-B/A	GL-3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
273	11	2	1	69	1	1	0	4+3=7	7	2	2	74	2	1	1	0	1	6	1
274	12,7	2	1	73	1	1	0	3+4=7	7	2	1	24	2	1	1	0	1	14	0
275	5,7	1	1	53	0	0	0	3+5=8	8	2		24	2	0	0	0	0	14	0
276	6,8	1	1	61	1	1	0	3+4=7	7	2	1	23	2	0	0	0	0	1	0
277	9,56	1	1	70	1	1	0	4+3=7	7	2	2	21	2	1	1	1	1	2	1
278	7,95	1	1	67	1	1	0	3+4=7	7	2	1	39	2	1	1	0	1	2	1
279	4,33	1	2	63	1	0	0	3+4=7	7	2	1	27	2	1	1	0	1	13	0
280	8,2	1	2	65	1	0	0	3+4=7	7	2	1	24	2	0	0	0	0	19	0
281	3,69	1	1	53	0	1	0	3=3=6	6	1		6	1	0	0	0	0	19	0
282	6,7	1	1	71	1	1	0	3+4=7	7	2	1	36	2	0	0	0	0	19	0
283	8,6	1	1	63	1	1	0	4+3=7	7	2	2	77	2	1	1	0	1	5	1
284	4	1	2	52	0	0	1	3+4=7	7	2	1	39	2	0	0	0	0	18	0
285	3,1	1	1	55	0	1	0	3+3=6	6	1		9	1	0	0	0	0	12	0
286	7,7	1	1	50	0	1	0	3+4=7	7	2	1	25	2	1	1	0	1	6	1
287	6,5	1	1	57	1	0	0	4+3=7	7	2	2	41	2	0	0	0	0	1	1
288	7,76	1	1	62	1	0	0	3+4=7	7	2	1	33	2	1	1	0	1	10	0
289	6,5	1	1	74	1	1	0	4+3=7	7	2	2	30	2	1	1	1	1	6	0
290	11,3	2	1	68	1	0	0	4+3=7	7	2	2	21	2	1	1	0	1	17	0
291	6,46	1	1	56	1	1	0	3+4=7	7	2	1	36	2	1	1	1	1	10	0
292	11,7	2	2	59	1	0	0	3+3=6	6	1		2	1	0	0	0	0	15	0
293	6	1	1	67	1	1	1	3+4=7	7	2	1	47	2	1	1	0	1	2	1
294	14,9	2	2	69	1	0	0	4+3=7	7	2	2	27	2	1	1	1	1	13	0
295	6,4	1	1	59	1	0	0	3+4=7	7	2	1	2	1	0	0	0	0	14	0
296	3,98	1	1	56	1	1	0	3+3=6	6	1		63	2	0	0	0	0	10	0
297	3,1	1	1	56	1	0	0	3+4=7	7	2	1	8	1	0	0	0	0	14	0

n	PSA	PSA-3	COR	ID	ID-55	M+	CV-T	GL-PR	GL-CF	GL-B/A	GL-3/4	PP	PP-2	pT2	pT3a	pT3b	pT3a / pT3b	EV	R/M
298	3,5	1	1	61	1	1	1	3+4=7	7	2	1	53	2	0	0	0	0	3	0
299	5,2	1	1	57	1	0	0	3+4=7	7	2	1	8	1	0	0	0	0	11	0
300	5,3	1	1	52	0	0	0	3+3=6	6	1		1	1	0	0	0	0	8	0

(n)-	Número da prostatectomia radical
(PSA)-	Valor sérico do Antígeno Prostático Específico em ng/mL
(PSA-3)-	Valores de PSA categorizados em 1- <10 ng/mL; 2- 10-20ng/ml e 3- >20ng/ml.
(COR)-	Raça categorizadas em 1- brancos e 2- não brancos
(ID)-	Idade
(ID-55)-	Idade categorizada em 0 até 55 anos e 1 mais de 55 anos de idade.
(M+)-	Margem comprometida: vesical, uretral e/ou circunferencial. Categorizada em 0- livre e 1- comprometida.
(CV-T)-	Invasão do colo vesical, categorizado em 0 sem invasão e 1 com invasão.
(pT)-	Estadiamento patológico categorizado em 0 confinado a próstata, pT2 e 1 com extensão extra prostática, pT3a e/ou pT3b.
(GL-PR)-	Graduação de Gleason na prostatectomia radical.
(GL-CF)-	Contagem final de Gleason no espécime cirúrgico.
(GL-B/A)-	Graduação de Gleason categorizado em 1 Gleason de baixo grau, contagem final até 6 e 2 Gleason de alto grau, contagem final 7 ou mais.
(GL-3/4)-	Graduação de Gleason categorizado em 1 Gleason 3+4=7 e 2 Gleason 4+3=7.
(PP)-	Pontos positivos (extensão).
(PP-2)-	Pontos positivos categorizados em 1 não extensos, até 19 pontos e em 2 extensos, maior ou igual a 20 pontos.
(pT2)-	Tumor limitado a próstata, categorizado em 0 limitado a próstata e 1 com extensão extra prostática.
(pT3a)-	Extensão extraprostática, categorizado em 0 sem extensão e 1 com extensão
(pT3b)-	Invasão da vesícula seminal, categorizado em 0 sem invasão e 1 com invasão.
(pT3a/pT3b)-	Tumor se estende além da cápsula prostática, categorizado em 0 pT3a e 1 pT3b.
(Evol)-	Evolução em meses pós prostatectomia radical.
(R/M)-	Progressão bioquímica, categorizada em 0 sem progressão (censurados) e 1 com progressão.