

MAÍSA MOMESSO DE QUINTAL RIBEIRO

**CÂNCER DE PRÓSTATA:
valor prognóstico de achados anatomopatológicos nas
biópsias transretais de pacientes submetidos a
prostatectomia radical**

CAMPINAS

Unicamp

2011

MAÍSA MOMESSO DE QUINTAL RIBEIRO

**CÂNCER DE PRÓSTATA:
valor prognóstico de achados anatomopatológicos nas
biópsias transretais de pacientes submetidos a
prostatectomia radical**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, área de concentração Anatomia Patológica

ORIENTADOR: Prof. Dr. Athanase Billis

CAMPINAS

Unicamp

2011

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

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

R354c	Ribeiro, Maísa Momesso de Quintal Câncer de próstata: valor prognóstico de achados anatomopatológicos nas biópsias transretais de pacientes submetidos a prostatectomia radical. / Maísa Momesso de Quintal Ribeiro. - Campinas, SP: [s.n.], 2011. Orientador: Athanase Billis Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. 1. Biópsia. 2. Nomogramas. 3. Prognóstico. 4. Próstata. 5. Pesos e medidas. I. Billis, Athanase. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Título em Inglês: Prostate cancer: prognostic value of pathologic finding on needle prostatic biopsies in patients submitted to radical prostatectomy

Keywords: • Biopsy
• Nomograms
• Prognosis
• Prostate
• Weights and measures

Titulação: Doutor em Ciências Médicas
Área de Concentração: Anatomia Patológica

Banca examinadora:

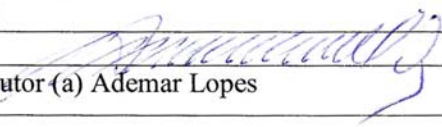
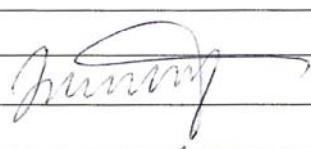
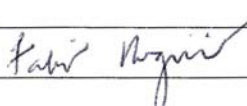
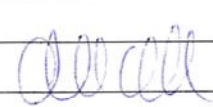
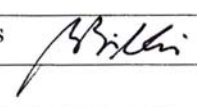
Prof. Dr. Athanase Billis
Prof. Dr. Albina Messias de Almeida Milani Altemani
Prof. Dr. Fabio Rogério
Prof. Dr. Lísias Nogueira Castilho
Prof. Dr. Ademar Lopes

Data da defesa: 17.03.2011

Banca examinadora de Tese de Doutorado

Maísa Momesso de Quintal Ribeiro

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Athanase Billis

Membros:	
Professor (a) Doutor (a) Ademar Lopes	
Professor (a) Doutor (a) Lísias Nogueira Castilho	
Professor (a) Doutor (a) Fábio Rogério	
Professor (a) Doutor (a) Albina Messias de Almeida Milani Altemani	
Professor (a) Doutor (a) Athanase Billis	

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

Data: 17/03/2011

“Aos meus queridos pais,
pelo esforço conjunto e dedicação integral ao
meu crescimento e desenvolvimento pessoal”

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho não seria realizado sem o apoio, incentivo e exemplo de organização do meu estimado orientador Dr. Athanase Billis, a quem agradeço todo o conhecimento adquirido, tanto na atividade acadêmica, como profissional, valorizando-me com oportunidades únicas de aprimoramento.

Agradeço o estímulo e o apoio dos meus familiares e amigos, em especial meus colegas de pós-graduação, que dividiram minhas angústias e valorizaram minhas conquistas.

Aos funcionários do Departamento de Anatomia Patológica, pela atenção e gentileza sempre presentes, desde a residência em Patologia, em especial à Sra. Maria do Carmo Machado da Silva no auxílio vigilante e ao Sr. Adilson Piazza, pela valiosa contribuição na documentação das imagens deste trabalho.

Aos preciosos colegas de trabalho, Gisela Nascimento Silva e Eduardo Haruo Suguiama, pelo incentivo e colaboração generosa.

Aos demais professores e médicos contratados do Departamento de Anatomia Patológica que contribuíram de forma direta ou indireta para a concretização desse sonho, sendo exemplos na atuação médica diária como patologistas e pesquisadores.

Às professoras Maria Letícia Cintra e Patrícia Sabino de Matos, que me inspiraram a trilhar o caminho pela Patologia durante a minha graduação.

Aos saudosos e distantes colegas de residência que formaram um grupo coeso, onde as qualidades individuais contribuíram para o crescimento de todos.

Ao meu marido, pelo incentivo e exemplo de atuação profissional humana, desenvolvendo em mim uma especial simpatia pela uropatologia.

“O rio atinge seus objetivos porque aprendeu a contornar obstáculos”

Lao Tsé

RESUMO

A capacidade de prever os tumores órgão-confinados e a recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical é o objetivo principal dos nomogramas pré-terapêuticos. A aferição da extensão tumoral do carcinoma em biópsias transretais aumenta o valor preditivo desses nomogramas. Os objetivos deste trabalho são avaliar características anatomoclínicas dos pacientes submetidos à prostatectomia radical entre 1997 e 2008 no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, associando os aspectos morfológicos encontrados nas biópsias transretais com a extensão tumoral final, a situação das margens cirúrgicas, o estágio patológico e a recorrência bioquímica. Nas biópsias, a extensão tumoral foi avaliada através das seguintes formas: **1-** Número e percentagem de fragmentos comprometidos por carcinoma; **2-** Extensão total e percentual de carcinoma em milímetros de todos os fragmentos e **3-** Maior extensão e maior percentual de carcinoma em um único fragmento. A presença de invasão perineural, de formações glomeruloides e de micronódulos colágenos nas biópsias foram associadas a diferentes variáveis clinicopatológicas. Foram incluídas no estudo todas as prostatectomias radicais submetidas inteiramente a exame histológico e estadiadas segundo os critérios da AJCC, 7ª edição. A extensão tumoral nas prostatectomias radicais foi avaliada através do sistema de contagem de pontos. Os valores de PSA $\geq 0,2$ ng/mL foram considerados como marcadores bioquímicos de progressão tumoral. Para a associação entre variáveis contínuas foi utilizado o teste de Spearman. Para a comparação entre os diferentes métodos de extensão tumoral e o estágio patológico final $>T2$ e a situação das margens cirúrgicas foi utilizada regressão logística binária. O tempo de sobrevida livre de doença foi estudado usando o produto limite de Kaplan-Meier. Para avaliar o risco de recorrência bioquímica, foram realizadas análises uni e multivariadas, baseadas no modelo de Cox. Foram considerados significantes os valores de $p \leq 0,05$. Todos os métodos de avaliação da extensão tumoral foram capazes de prever estágio patológico final $>T2$ e o

comprometimento das margens cirúrgicas. Com a exceção da maior extensão e do maior percentual de carcinoma num único fragmento, todos os métodos estiveram associados a um maior risco de recorrência bioquímica. Somente a percentagem de fragmentos com carcinoma (%NFC), a maior extensão tumoral num único fragmento (MFC), o comprimento total da neoplasia em milímetros (ETC) e o percentual de carcinoma em todos os fragmentos (%ETC) mostraram diferença significativa no tempo de recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical (Kaplan-Meier). O percentual do comprimento total de carcinoma (%ETC) apresentou maior valor preditivo que as demais aferições em relação ao estágio patológico final >pT2 e à recorrência bioquímica. O número de fragmentos comprometidos por carcinoma apresentou a melhor capacidade preditiva na avaliação do comprometimento das margens cirúrgicas. Em análise multivariada, o modelo que combinou PSA pré-operatório, graduação histológica de Gleason e %ETC mostrou maior capacidade preditiva de estágio patológico >pT2 e risco de recorrência bioquímica. Os micronódulos colágenos, as formações glomeruloides e a infiltração perineural foram achados infrequentes nas biópsias (13,7%, 11,9% e 20,8%, respectivamente). Não houve associação entre a presença de micronódulos colágenos com qualquer variável clínica, patológica ou recorrência tumoral. As formações glomeruloides estiveram diretamente relacionadas com a idade dos pacientes e com a graduação histológica de Gleason, tanto nas biópsias como nas prostatectomias radicais. A invasão perineural esteve diretamente relacionada à doença extraprostática (estádio patológico >T2). Não houve associação entre invasão perineural e recorrência bioquímica pós-cirurgia. Para o anatomopatologista em sua rotina diária é menos morosa e mais prática a simples aferição do número de fragmentos com carcinoma (NFC) e o percentual em relação ao total de fragmentos da amostra (%NFC). Essas aferições, associadas ao PSA pré-operatório e à graduação histológica de Gleason, constituem um modelo preditivo significativo do estágio patológico final >T2.

Palavras-chave: biópsia, nomogramas, prognóstico, próstata, pesos e medidas.

ABSTRACT

The focus of pre therapeutic nomograms is to preview organ-confined prostate cancer and biochemical recurrence. Measuring cancer extent on needle prostatic biopsies enhance the predictive value of nomograms. The objectives of this study were evaluate clinical and pathological characteristics of patients submitted to radical prostatectomy at University of Campinas from 1997 to 2008, correlating the morphological aspects on prostate needle biopsy with final tumoral extent, positive surgical margins, pathological stage and biochemical recurrence. Tumor extent was evaluated on needle biopsies as: **1-** Number and percentage of cores with carcinoma; **2-** Total length and percentage of cancer in mm in all cores; and, **3-** The greatest length and percentage of cancer in a single core. Perineural invasion, collagenous micronodules and glomeruloid structures were also observed and correlated to different clinical and pathological variables. All surgical specimens were whole-mount processed and totally embedded. The pathological stage was defined by AJCC, 7th edition. Tumoral extent was evaluated by a semiquantitative point-count method. Biochemical progression was defined as PSA ≥ 0.2 ng/mL. Logistic regression was used to relate the variables to pathological stage $\geq T2$ and surgical margins. Spearman test was used to associate continuous variables. Time to biochemical (PSA) progression-free outcome was studied using the Kaplan-Meier product-limit analysis; the comparison between the groups was done using the log-rank test. For the risk of recurrence, univariate and multivariate analyses were based on Cox model. Two-sided P value < 0.05 was considered statistically significant. All measurements significantly predicted stage $\geq pT2$ and positive surgical margins. With the exception of the greatest length and percentage of cancer in a single core, all other methods were associated with a higher risk for biochemical recurrence. Only percentage of cores with carcinoma, greatest length of tumor in a single core and length and percentage of cancer in all cores significantly showed different time for PSA recurrence (Kaplan-Meier). Percentage of length of carcinoma in all cores was significantly and consistently stronger than

other measures in all comparisons and combined to preoperative PSA and Gleason grade in multivariate analysis gained prediction for pathologic stage >T2 and was independent for risk of biochemical recurrence. The number of cores with carcinoma was stronger than other measures to predict positive surgical margins. Collagenous micronodules, glomeruloid structures and perineural invasion were infrequent findings on needle biopsies (13,7%, 11,9% e 20,8%, respectively). Collagenous micronodules were not related to any clinical or pathological variable, as well as tumoral recurrence. Glomeruloid structures were related to age and Gleason grade on needle biopsies and radical prostatectomies. Perineural invasion were directly associated to pathological stage >T2 (extraprostatic disease). There was no association between biochemical recurrence and perineural invasion, even in patients with organ-confined cancer. Percentage of total length of carcinoma in mm in all cores was statistically the strongest predictor of stage >pT2 and biochemical recurrence following radical prostatectomy, however, number and percentage of biopsy cores with cancer (the easiest way to measure tumor extent) are also statistically significant predictors and may be the favorite choice for the great majority of practical pathologists. Combined with preoperative PSA and Gleason grade on biopsy may improve the predictive value for stage >pT2.

Key-words: biopsy, nomograms, prognosis, prostatic neoplasms, weights and measures.

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
Comp:	Comprimento do fragmento com o maior foco de carcinoma (milímetros)
DP:	Desvio padrão
EC:	Estádio clínico
ETC:	Extensão total de carcinoma em todos os fragmentos (milímetros)
%ETC:	Percentual do total de carcinoma em todos os fragmentos (milímetros)
ETF:	Extensão total de todos os fragmentos examinados
FG:	Formações glomeruloides
GLBTR:	Graduação histológica de Gleason na biópsia transretal
GLPR:	Graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical
IC:	Intervalo de confiança
ID:	Idade dos pacientes (anos)
IP:	Invasão perineural
Máx:	Valor máximo
Mín:	Valor mínimo
Mco:	Micronódulos colágenos

MFC:	Maior extensão de carcinoma num único fragmento (milímetros)
%MFC:	Maior percentual de carcinoma num único fragmento (milímetros)
N:	Número sequencial das biópsias transretais e das prostatectomias radicais
NFC:	Número de fragmentos com carcinoma
%NFC:	Percentual de fragmentos com carcinoma em relação ao número de fragmentos examinados
NTF:	Número total de fragmentos examinados
PR:	Prostatectomia radical
PSA:	Antígeno prostático específico (ng/mL)
TFE:	Número total de fragmentos examinados
TR:	Toque retal

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Número de cirurgias de prostatectomia radical realizadas no Hospital das Clínicas da FCM/Unicamp.....	81
Tabela 2 Fragmentos examinados em biópsias transretais.....	99
Tabela 3 Fragmentos examinados em biópsias transretais estendidas...	99
Tabela 4 Características clinicopatológicas referentes às biópsias transretais de próstata dos pacientes submetidos a prostatectomia radical.....	100
Tabela 5 Distribuição de características clinicopatológicas em pacientes submetidos a biópsias transretais.....	111
Tabela 6 Distribuição de dados clinicopatológicos em pacientes submetidos a biópsias transretais estendidas.....	112
Tabela 7 Aferições da extensão tumoral nas biópsias transretais estendidas.....	113
Tabela 8 Graduação histológica de Gleason no total de biópsias.....	115
Tabela 9 Graduação histológica de Gleason em biópsias estendidas.....	116
Tabela 10 Distribuição das características clinicopatológicas de 300 pacientes submetidos a prostatectomia radical.....	120
Tabela 11 Frequências das características clinicopatológicas dos espécimes de prostatectomia radical.....	131

Tabela 12	Distribuição da extensão tumoral em prostatectomias radicais.....	137
Tabela 13	Distribuição da extensão tumoral em biópsias estendidas.....	139
Tabela 14	Correlação entre os diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais em relação à extensão tumoral na prostatectomia radical, em pontos positivos.....	140
Tabela 15	Análise comparativa das médias entre os diferentes métodos de aferição da extensão tumoral na biópsia e o comprometimento das margens cirúrgicas.....	141
Tabela 16	Análise univariada dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais de próstata para prever o risco de comprometimento das margens cirúrgicas....	142
Tabela 17	Análise comparativa das médias dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral na biópsia e o estágio patológico final.....	143
Tabela 18	Análise univariada dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais de próstata para prever o risco de estágio patológico >T2, em espécimes de prostatectomia radical.....	143
Tabela 19	Análise multivariada dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais de próstata para prever o risco de estágio patológico >T2, em espécimes de prostatectomia radical, associados à graduação histológica de Gleason e ao PSA pré-operatório.....	144

Tabela 20	Tempo de recorrência bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical para diversas variáveis, utilizando a análise do produto limite de Kaplan-Meier.....	145
Tabela 21	Análise uni e multivariada dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais de próstata para prever o risco de recorrência pós-prostatectomia radical.....	151
Tabela 22	Análise univariada entre a presença de micronódulos colágenos e diferentes variáveis clinicopatológicas.....	153
Tabela 23	Associação entre a presença de formações glomeruloides e diferentes variáveis clinicopatológicas.....	155
Tabela 24	Associação entre a presença de invasão perineural, o estágio patológico final e a recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical.....	157

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Representação das diferentes formas de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais.....	85
Figura 2 Micronódulo colágeno.....	86
Figura 3 Invasão perineural.....	87
Figura 4 Formação glomeruloide.....	88
Figura 5 Adenocarcinoma em biópsia transretal.....	90
Figura 6 Processamento do espécime cirúrgico.....	91
Figura 7 Sistema de contagem de pontos para avaliação da extensão tumoral.....	93
Figura 8 Distribuição das frequências dos micronódulos colágenos nas biópsias transretais.....	117
Figura 9 Distribuição das frequências das formações glomeruloides nas biópsias transretais.....	118
Figura 10 Distribuição das frequências de invasão perineural nas biópsias transretais.....	119
Figura 11 Distribuição dos pacientes segundo o estágio patológico final.....	134
Figura 12 Distribuição dos pacientes segundo a graduação histológica final de Gleason.....	135
Figura 13 Situação das margens cirúrgicas.....	136

Figura 14	Distribuição da extensão tumoral em pontos positivos na prostatectomia radical.....	137
Figura 15	Distribuição dos pacientes segundo a progressão bioquímica pós-prostatatectmia radical.....	138
Figura 16	Curvas de sobrevida livre de doença (Kaplan-Meier) em relação ao tempo, estratificadas pela mediana da percentagem dos fragmentos com carcinoma (<28,57% ou ≥28,57%).	147
Figura 17	Curvas de sobrevida livre de doença (Kaplan-Meier) em relação ao tempo, estratificadas pelo comprimento total de carcinoma (<6,0mm ou ≥6,0mm).....	148
Figura 18	Curvas de sobrevida livre de doença (Kaplan-Meier) em relação ao tempo, estratificadas pelo percentual do comprimento de carcinoma em relação ao comprimento de todas as amostras (<11,65% ou ≥11,65%).	149
Figura 19	Curvas de sobrevida livre de doença (Kaplan-Meier) em relação ao tempo, estratificadas pelo comprimento máximo de carcinoma em um único fragmento (<3,5mm ou ≥3,5mm)..	150
Figura 20	Curvas do tempo de sobrevida livre de doença, estratificadas segundo a presença de micronódulos colágenos nas biópsias transretais.....	154
Figura 21	Curvas do tempo de sobrevida livre de doença, estratificadas segundo a presença de formações glomeruloides nas biópsias transretais.....	155
Figura 22	Curvas do tempo de sobrevida livre de doença, estratificadas segundo a presença de invasão perineural nas biópsias	158

	Pág.
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xvii
1- INTRODUÇÃO.....	45
1.1- Prevalência do câncer de próstata.....	47
1.2- Comportamento biológico.....	48
1.3- Modelos preditivos de achados na peça cirúrgica e de evolução pós-prostatectomia radical.....	51
1.4- Extensão ou volume tumoral.....	52
1.4.1- Valor prognóstico da extensão e/ou volume tumoral.....	52
1.4.1.1- Avaliação da extensão e/ou volume tumoral nas biópsias transretais.....	54
1.4.1.2- Avaliação da extensão e/ou volume tumoral nas prostatectomias.....	60
1.5- Micronódulos colágenos.....	62
1.6- Formações glomeruloides.....	63
1.7- Infiltração perineural.....	65
2- JUSTIFICATIVA.....	69

3- OBJETIVOS.....	73
3.1- Objetivos gerais.....	75
3.2- Objetivos específicos.....	76
4- MATERIAL E MÉTODOS.....	79
4.1- Características clínicas e laboratoriais dos pacientes.....	82
4.1.1- Estádio clínico.....	82
4.1.2- PSA pré-operatório.....	82
4.1.3- Densidade do psa.....	82
4.2- Avaliação anatomopatológica das biópsias transretais.....	82
4.2.1- Diagnóstico de carcinoma.....	83
4.2.2- Aferição da extensão tumoral.....	83
4.2.3- Identificação dos micronódulos colágenos.....	85
4.2.4- Identificação das formações glomeruloides.....	86
4.2.5- Identificação da invasão perineural.....	87
4.2.6- Graduação histológica de Gleason.....	88
4.3- Avaliação anatomopatológica das prostatectomias radicais....	90
4.3.1- Processamento do espécime cirúrgico.....	90
4.3.2- Quantificação da extensão tumoral.....	92
4.3.3- Comprometimento das margens cirúrgicas.....	93
4.3.4- Estadiamento patológico.....	94

4.4- Progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.....	94
4.5- Análise estatística.....	94
4.6- Critérios de exclusão dos pacientes.....	95
4.7- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	95
5- RESULTADOS.....	97
5.1- Resultados descritivos clinicopatológicos.....	99
5.1.1- Características do material de biópsia transretal.....	99
5.1.1.1- Número de fragmentos disponíveis para exame.....	99
5.1.1.2- Características do material revisado.....	100
5.1.1.3- Graduação histológica de Gleason nas biópsias.....	115
5.1.1.4- Identificação de micronódulos colágenos nas biópsias.....	117
5.1.1.5- Identificação de formações glomeruloides nas biópsias.....	118
5.1.1.6- Identificação de invasão perineural nas biópsias.....	118
5.1.2- Características do material de prostatectomia radical.....	119
5.1.2.1- Idade dos pacientes operados.....	133
5.1.2.2- PSA pré-operatório.....	133
5.1.2.3- Estádio clínico.....	133

5.1.2.4- Terapia neoadjuvante.....	133
5.1.2.5- Peso da próstata.....	134
5.1.2.6- Estádio patológico final (TNM/AJCC).....	134
5.1.2.7- Graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical.....	135
5.1.2.8- Situação das margens cirúrgicas na prostatectomia radical.....	136
5.1.2.9- Extensão tumoral na prostatectomia radical.....	136
5.1.2.10- Evolução pós-prostatectomia radical.....	138
5.1.2.11- Progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.....	138
5.2- Resultados analíticos clinicopatológicos.....	139
5.2.1- Avaliação da extensão tumoral em biópsias estendidas.....	139
5.2.2- Associação dos diferentes métodos de quantificação da extensão tumoral com a extensão tumoral final, o estágio patológico, a situação de margens cirúrgicas e a progressão bioquímica pós-cirurgia.....	140
5.2.2.1- Extensão tumoral nos espécimes de prostatectomia radical.....	140
5.2.2.2- Situação das margens cirúrgicas na prostatectomia radical.....	141
5.2.2.3- Estádio patológico nos espécimes de prostatectomia radical.....	142

5.2.2.4- Progressão bioquímica pós-cirurgia.....	145
5.2.3- Correlação envolvendo os micronódulos colágenos.....	152
5.2.4- Correlação envolvendo formações glomeruloides.....	154
5.2.5- Correlação envolvendo invasão perineural.....	156
6- DISCUSSÃO.....	159
6.1- Extensão tumoral nas biópsias transretais.....	163
6.2- Extensão tumoral em relação às margens de ressecção.....	165
6.3- Extensão tumoral em relação ao estágio patológico.....	166
6.4- Extensão tumoral nas biópsias em relação à extensão tumoral na prostatectomia radical.....	167
6.5- Extensão tumoral nas biópsias em relação à progressão bioquímica.....	167
6.6- Micronódulos colágenos.....	168
6.7- Formações glomeruloides.....	169
6.8- Invasão perineural.....	170
7- CONCLUSÕES.....	173
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	177
9- APÊNDICES.....	195

1- INTRODUÇÃO

1.1- Prevalência do câncer da próstata

O câncer de próstata é a neoplasia mais comum em pacientes do sexo masculino e a segunda causa de morte nos Estados Unidos (Park, 2007). É também a neoplasia mais frequente no trato genital masculino, com prevalência maior nas 7ª e 8ª décadas de vida (Crawford, 2003; Shaid, 2004).

A incidência do carcinoma prostático varia no mundo, sendo as mais altas prevalências registradas nos Estados Unidos, Canadá e Escandinávia e as menores taxas na China, Japão e outros países asiáticos (Crawford, 2003). Na França, a incidência no ano 2000 foi próxima a 40.000 casos novos, com aumento consistente de 7,9% ao ano, sendo que um, em cada oito homens franceses, desenvolverá câncer de próstata durante toda a vida (Rebillard, 2003).

O câncer de próstata é a neoplasia maligna que mais afeta homens no Brasil, ultrapassando os carcinomas pulmonar e gástrico (Inca, 2010). O número estimado de casos novos para o ano de 2010 é de 52.350, perfazendo 54 casos de câncer a cada 100 mil homens. Segundo dados brasileiros do Instituto Nacional do Câncer (2010), as maiores taxas de mortalidade por carcinoma de próstata estão na região Sul e nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro.

A partir da década de 80 houve um aumento significativo na incidência de tumores na próstata (Rebillard, 2003), devido à maior sobrevivência da população, à utilização do antígeno prostático específico (PSA) sérico como método de triagem e aos diagnósticos decorrentes das campanhas populacionais de prevenção. No Brasil, o aumento da incidência também esteve relacionado à maior abrangência e eficiência dos sistemas de informação em vigilância epidemiológica. No entanto, não tem sido comprovada a diminuição da mortalidade associada à detecção precoce da doença (Anscher, 2005).

1.2- Comportamento biológico

A redução da expectativa de vida dos homens diagnosticados com adenocarcinoma da próstata é de cerca de nove anos (Easthan & Scardino, 2002), e a morbidade relacionada às diferentes formas terapêuticas tem considerável impacto econômico e social.

A incidência do carcinoma da próstata apresenta maior magnitude que a sua mortalidade, fato este relacionado ao diagnóstico histológico incidental da neoplasia ser mais frequente que o comportamento biológico agressivo, com invasão locorregional e metástases à distância. A probabilidade de desenvolver a forma agressiva do carcinoma durante a vida é de 16,7% e de morrer diretamente dele, inferior a 3,0% (Etzioni et al., 2002; Stephenson, 2002; Draisma et al., 2003).

É conhecida a elevada frequência de carcinoma histológico acompanhando o envelhecimento do homem através de estudos de autópsia (Billis, 1986; Sakr et al., 1994), os quais documentaram focos microscópicos de carcinoma em um terço dos homens entre a 4ª e 5ª décadas de vida, sendo mais prevalente ainda (3/4 dos homens) na 9ª década de vida (Sakr et al., 1994). Essas neoplasias tendem a ter um comportamento clínico indolente.

Na ausência de marcadores biológicos que permitam identificar os pacientes que apresentarão carcinoma clínico, a triagem com o PSA resulta em excesso de diagnóstico e de tratamento em alguns desses homens (Etzioni et al., 2002; Draisma et al., 2003).

Diferentemente de outros cânceres, o carcinoma de próstata nem sempre requer tratamento imediato, sendo aceita a opção, ainda que controversa, pelo manejo expectante, a depender de características clínicas e patológicas individuais (Duffield et al., 2009). A maior crítica à conduta expectante se deve à perda da oportunidade de cura em alguns pacientes. Trabalhos randomizados revelaram elevado nível de evidência dos benefícios da cirurgia no grupo de

pacientes com idade inferior a 65 anos (Duffield et al., 2009). A associação entre toque retal ou ultrassonografia suspeitos e níveis elevados de PSA significa que o câncer detectado é sempre considerado clínico e não latente (Hudson et al., 1989; Stamey et al., 1989).

O desafio do manejo terapêutico está na distinção entre as neoplasias com potencial invasor e metastático, daquelas histológicas, que não evoluirão como carcinomas clínicos (Augustin et al., 2003).

Devido ao diagnóstico precoce, muitos casos têm sido detectados quando os tumores ainda estão muito pequenos ou “mínimos”, denominados por alguns autores como carcinomas “insignificantes”. O termo insignificante pode ser considerado inadequado porque se refere ao tamanho da neoplasia e não à capacidade de comportamento agressivo (Epstein et al., 1998; Scardino et al., 1992). Desta forma, não se pode saber se a neoplasia de tamanho pequeno irá evoluir nas formas clínica ou latente porque não existe um único marcador prognóstico do comportamento biológico tumoral. Alguns parâmetros clínicos e histológicos permitem prever doença órgão-confinada e a chance de recorrência tumoral, incluindo, para tanto, a aferição do tamanho da neoplasia (Scardino et al., 1992).

Billis (1982) observou que a frequência do carcinoma histológico parece sofrer influência da idade e não da raça, não sendo observada diferença significativa entre carcinoma histológico incidentalmente encontrado entre brancos e não brancos.

Morton (1994) descreveu que os afro-americanos apresentavam estádios clínicos avançados, maiores índices de recorrência e mortalidade e curta sobrevida relacionada ao carcinoma prostático comparativamente a outros grupos étnicos.

A incidência do carcinoma clínico é maior entre negros do que entre brancos americanos e vem aumentando com o decorrer do tempo (Reiter & DeKernion, 2002). Porém, as taxas de mortalidade ajustadas pela idade

de homens entre 50 e 84 anos, na década de 90, têm apresentado uma queda abaixo das taxas registradas na década de 80, desde 1995 para brancos, e a partir de 1997, para os negros. Isto, em parte, se deve à detecção precoce do câncer, refletida pelo uso corrente do antígeno prostático específico (PSA), após 1986 (Chu et al., 2003).

Indivíduos de etnia japonesa, quando migram para os Estados Unidos, passam a apresentar taxas de mortalidade crescentes que se aproximam dos brancos americanos, o mesmo ocorrendo com imigrantes europeus provenientes de países com baixa taxa de mortalidade por carcinoma de próstata, ressaltando a influência de fatores ambientais e nutricionais na gênese e na progressão do carcinoma (Billis, 2003).

O carcinoma de próstata também é uma neoplasia de exceção em relação à heterogeneidade intratumoral. A maior contribuição de Gleason (1974) foi a distribuição dos diferentes padrões arquiteturais da neoplasia prostática em uma simples escala linear definindo cinco categorias arquiteturais. Padrões histológicos de Gleason de alto grau são observados com o aumento progressivo do volume tumoral, enquanto grandes tumores de zona periférica com baixo grau histológico são incomuns. Assim, tumores de baixo grau acumulam defeitos genéticos ao longo dos anos, dando origem a clones pouco diferenciados.

O achado de tumores de alto grau com pequeno volume revela que o carcinoma da próstata tem o potencial de já surgir com graduação histológica alta, sem necessitar passar por um estágio de baixo grau. Esses cânceres pequenos e de alto grau, embora considerados precoces do ponto de vista do tamanho, são lesões antigas do ponto de vista genético, acumulando alterações gênicas em sua fase pré-invasiva. Assim, o conjunto dos fatores genéticos, hormonais e ambientais são responsáveis pela progressão do carcinoma histológico para clínico.

1.3- Modelos preditivos de achados na peça cirúrgica e evolução pós-prostatectomia radical

Sabe-se que o carcinoma da próstata detectado precocemente, restrito ao órgão, evolui de forma mais favorável, sendo a prostatectomia radical uma das terapêuticas mais efetivas. Desse modo, a capacidade das biópsias transretais de próstata em prever tumores órgão-confinados e bem diferenciados tem importância crucial na opção da modalidade terapêutica a ser utilizada.

Muitos modelos preditivos da evolução do carcinoma da próstata foram propostos na literatura (Partin et al., 1993, Partin et al., 1995; Bauer et al., 1998; Kattan et al., 1998; Kattan et al., 1999). Partin et al. (1993) demonstraram que a combinação entre estágio clínico, níveis de PSA pré-operatório e contagem final de Gleason nas biópsias pode prever o estágio patológico final dos homens com câncer de próstata localizado e orientar a opção terapêutica. Posteriormente, o poder preditivo dessas variáveis foi expandido para prever a elevação precoce do PSA após a cirurgia (Partin et al., 1995). Finalmente, um amplo estudo multicêntrico construiu um banco de dados com as probabilidades da doença órgão-confinada apresentar extensão extraprostática, invasão de vesículas seminais e metástases linfonodais (Partin et al., 1997).

Enquanto os nomogramas formulados por Partin et al. (1997) fornecem dados sobre a probabilidade das feições patológicas baseadas em características clínicas pré-tratamento, D'Amico et al. (1998) estudaram as probabilidades do aumento das taxas de PSA pós-cirurgia, baseadas em achados patológicos (graduação histológica de Gleason, estágio patológico e margens cirúrgicas) e no PSA pré-tratamento, auxiliando a terapêutica pós-prostatectomia radical. Alguns esquemas são complementados pela incorporação do percentual das biópsias envolvidas pela neoplasia (D'Amico et al., 2002).

Nos últimos anos, diferentes estudos (Bismar et al., 2003; Briganti et al., 2007; Brimo et al., 2008) foram conduzidos com a finalidade de avaliar diferentes características morfológicas nas biópsias transretais de próstata que pudessem

prever a evolução pós-prostatectomia radical. Entre esses parâmetros, a extensão tumoral tem sido o foco de maior investigação, pela capacidade de predeterminar tumores de pequeno volume, com maior chance de cura pós-cirúrgica e de alertar, através de diferentes modalidades de aferição, a presença de neoplasias extensas, com maior capacidade de invasão locorregional e pior evolução.

1.4- Extensão ou volume tumoral

1.4.1- Valor prognóstico do volume ou extensão tumoral

Alguns estudos foram realizados para avaliação do volume tumoral como fator preditivo de progressão pós-prostatectomia radical (Blute, 1989; Humphrey & Vollmer, 1990). Alguns deles correlacionaram extensão tumoral com graduação histológica, estágio clinicopatológico, progressão tumoral e taxa de sobrevida do paciente (Humphrey & Vollmer, 1988; Humphrey & Vollmer, 1990). O volume tumoral também foi correlacionado com as metástases, a invasão da vesícula seminal, a extensão extraprostática, a diferenciação histológica e o prognóstico (Humphrey & Volmer, 1988; Humphrey & Volmer, 1990; Epstein et al., 1988; Partin et al., 1989; McNeal et al., 1988).

A importância do volume tumoral tem sido discutida na literatura desde que McNeal et al. (1992) associaram o tamanho tumoral ao potencial metastático dos adenocarcinomas da próstata. Em estudo morfológico de 68 pacientes submetidos a prostatectomia radical, o autor observou a ausência de metástases linfonodais em tumores menores que $3,0\text{cm}^3$. Observou também que todos os pacientes com comprometimento linfonodal ou ósseo e 94% dos pacientes com envolvimento de vesículas seminais apresentavam lesões primárias maiores que $3,0\text{ cm}^3$. Em análise multivariada, considerando idade, graduação histológica de Gleason, volume tumoral, invasão de vesículas seminais e metástases linfonodais, Norberg et al. (1994) demonstraram que o volume tumoral foi o único fator significativamente associado à progressão tumoral.

A aferição do volume tumoral real na prostatectomia radical é tecnicamente difícil em comparação a outros órgãos (Epstein et al., 1993). O câncer de próstata é frequentemente mal delineado do tecido prostático envolvente, sendo frequentemente subestimado, mesmo quando macroscopicamente visível.

Epstein et al. (1993) acompanharam pacientes submetidos a prostatectomia radical com doença órgão-confinada, por um período de 5 anos, e observaram que o volume médio tumoral dos casos sem progressão foi de $2,4\text{cm}^3$ comparativamente a $4,3\text{cm}^3$ dos casos que progrediram. Dos pacientes com tumores menores de 4cm^3 , a taxa de progressão foi de 26% em oposição aos 49% de taxas de progressão dos tumores maiores de 4cm^3 . Embora essas diferenças fossem significantes, não mostraram valor preditivo independente em análise multivariada.

A sequência da mudança do comportamento biológico em função do volume tumoral foi inicialmente introduzida por Foulds (1954) há cerca de 50 anos e tem sido revalidada por estudos de biologia molecular. A heterogeneidade tumoral e o acúmulo de eventos mutagênicos sucessivos, ao longo do tempo, são características das células cancerosas e estão envolvidos no desenvolvimento de resistência às terapêuticas farmacológicas e na capacidade metastática.

McNeal (1992) observou que pacientes submetidos a autópsia com metástases à distância e volume tumoral maior que 5cm^3 apresentavam grande proporção de alto grau histológico tumoral. Assim, o câncer de próstata pode ser uma neoplasia excepcional em termos biológicos, com a latência sendo apenas uma função do volume tumoral. Em sua visão, o volume da neoplasia é determinante de agressividade tumoral. Simultaneamente, descreveu que a extensão extraprostática, o comprometimento das margens cirúrgicas, o grau tumoral e a invasão de vesículas seminais simplesmente refletem o volume tumoral. Contrariamente a McNeal (1992), Norberg et al. (1994) não encontraram evidência de que o volume tumoral é maior nos casos com invasão extraprostática e metástases linfonodais.

Em estudo de 188 prostatectomias radicais realizadas em carcinomas de próstata estágio T1c, Olumi et al. (2000) encontraram que o volume calculado do adenocarcinoma foi superior à contagem final de Gleason e ao PSA em prever recorrência bioquímica. O volume calculado do câncer de próstata foi um parâmetro que combinado aos valores séricos do PSA, com o volume da próstata (determinado por ultra-sonografia) e com a contagem final de Gleason, mostrou ter excelente valor prognóstico de sobrevida livre de doença.

Recentemente, estudos conflitantes quanto à importância prognóstica independente do volume tumoral foram publicados (Blute, 1989; Kikuchi et al., 2004; Ramos et al., 2004). Segundo Kikuchi et al. (2004) e Blute et al. (1989), em análise multivariada, o volume tumoral não mostrou capacidade independente em prever a progressão bioquímica do carcinoma em tumores com contagem final de Gleason entre 2 e 6.

A maior parte dos estudos que correlacionam o volume tumoral com prognóstico incluíram pacientes com doença localmente avançada. Ramos et al. (2004) constataram recorrência bioquímica dependente da percentagem do envolvimento tumoral na próstata, em análise de tumores órgão-confinados e com margens cirúrgicas negativas. Os autores concluíram pelo auxílio do tamanho tumoral em identificar os pacientes com maior risco de falha do tratamento.

1.4.1.1- Avaliação do volume e/ou extensão tumoral em biópsias transretais

A quantidade de tumor presente nas biópsias é um fator prognóstico importante a ser considerado. Muitos estudos demonstraram que o volume tumoral na biópsia se correlaciona diretamente com a situação das margens de ressecção cirúrgica, o estágio patológico final e em menor grau com a graduação histológica de Gleason (Freedland et al., 2002a e 2002b, 2003 & Kattan, et al., 2003). Também foi demonstrada a relação do volume tumoral com a recorrência

bioquímica pós-prostatectomia radical (Freedland et al., 2002a e 2002b, 2003a, 2003b e 2003c & Kattan, et al., 2003).

Pepe et al. (2008) avaliaram o papel dos achados morfológicos em câncer de próstata em pacientes com doença extraprostática submetidos à biópsia transretal de saturação, com estágio clínico T1c-T2 e PSA total inferior a 10ng/mL. As feições histológicas quantitativas (Gleason <6, percentagem total de carcinoma >20%, o maior percentual de carcinoma num único fragmento >50%, número de fragmentos positivos >2, fragmentos positivos para carcinoma em ambas as margens e carcinoma de próstata bilateral) demonstraram acurácia em prever doença extraprostática.

Nelson et al. (2002) utilizaram o maior percentual do fragmento envolvido por carcinoma para prever a recorrência. SEBO et al. (2000) reportou que a percentagem de fragmentos com carcinoma tem capacidade preditiva para estágio patológico e volume tumoral em prostatectomias radicais.

Para a aferição da extensão tumoral nas biópsias, diferentes maneiras foram propostas, sendo amplamente utilizadas a contagem do número de fragmentos com carcinoma, a sua extensão em milímetros e a percentagem tumoral em relação ao fragmento onde a neoplasia é detectada (Dietrick et al., 1995; Sebo et al., 2000; Bismar et al., 2001; Gancarczyk et al., 2003; Grossklaus et al., 2002; Veltri et al., 2001; Park et al., 2007; Ravery et al., 1994, 1996 e 2000; Freedland et al., 2004, 2003 e 2002; Sakai et al., 2005; Ochiai et al., 2005; López & Etxezarraga, 2006; Dong et al., 2008; Pepe et al, 2008). A estimativa do percentual de envolvimento linear do fragmento por carcinoma também foi utilizada como avaliação categórica na proposição de aconselhamento clínico pré-operatório, em conjunto ao PSA e à graduação histológica de Gleason (Nelson et al.; 2002).

O comprimento da neoplasia pode ser aferido desde o primeiro ácino neoplásico até o último observado no mesmo fragmento. Para focos descontínuos, há duas maneiras a serem consideradas: a primeira é ignorar o tecido prostático

benigno interveniente e aferir somente o comprimento dos focos neoplásicos e a segunda é a aferição do carcinoma desde o seu início até o último ácino neoplásico, incluindo o tecido prostático normal interveniente (López & Etchezarraga, 2006; Brimo et al.; 2008).

Nenhum método de quantificação da extensão tumoral nas biópsias de próstata é considerado padrão ouro e tem utilização disseminada na rotina diagnóstica (Bismar et al., 2003). Epstein & Potter (2001) não observaram superioridade de nenhum dos métodos de avaliação da extensão tumoral sobre os demais. Somente um estudo comparou o valor preditivo dos diversos métodos disponíveis e a definição do melhor deles ainda é controversa (Brimo et al., 2008).

Em seu estudo, Brimo et al. (2008) estabeleceram níveis de corte para o tecido normal interveniente ser somado ou não ao tecido neoplásico na aferição do comprimento total da neoplasia, nos casos de focos descontínuos. Os dados destes autores confirmaram que, apesar da quantidade de tecido normal entre os focos neoplásicos, todos os métodos de aferição da extensão tumoral utilizados se correlacionaram igualmente com a recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical e com o estágio patológico final, em análise multivariada.

Enquanto a maior quantidade de neoplasia na biópsia está diretamente relacionada ao volume tumoral final e consequente pior evolução, a presença de pequena quantidade de tumor na amostragem transretal não é necessariamente um indicador de neoplasia de pequeno volume, com critérios patológicos favoráveis (Epstein et al., 1994; D'Amico, et al., 2000; Rubin et al., 2000; Thorson et al., 1998).

Os carcinomas de volume mínimo são aqueles restritos à próstata, que exibem volume final nos espécimes de prostatectomia radical inferior a $0,5\text{cm}^3$. Aproximadamente 5,0% dos espécimes de prostatectomia radical apresentam tumores pequenos (menores que $0,1\text{cm}^3$), de difícil identificação microscópica (Allan et al., 2003).

Os carcinomas insignificantes tem graduação histológica de Gleason menor que 7, margens cirúrgicas livres de neoplasia e ausência de invasão perineural ou angiolinfática (Epstein et al., 1998). O termo “insignificante” para um carcinoma com volume mínimo pode ser interpretado erroneamente como carcinoma de comportamento biológico latente. Como não existe um marcador para o comportamento biológico do câncer da próstata, a melhor denominação nestes casos é carcinoma de volume mínimo com achados patológicos favoráveis, isto é, confinado à próstata, sem graduação histológica de Gleason 4 ou 5, com margens cirúrgicas livres de neoplasia (Billis, 2003).

Augustin et al. (2003) encontraram cerca de 6,0% de carcinomas insignificantes em prostatectomias radicais. As maiores referências sobre os carcinomas de pequeno volume são derivadas de instituições norte-americanadas, que diferem das européias e sul-americanas na ampla utilização do teste do PSA como rastreamento populacional, com utilização de níveis de corte mais baixos destes testes para promoverem a detecção precoce dessas neoplasias.

Epstein et al. (1994) desenvolveram critérios clínicos e patológicos para prever os carcinomas potencialmente insignificantes, baseados nos dados da biópsia. Tais critérios representam o esquema mais aceito para a caracterização dessas neoplasias em uma amostra sextante de até seis fragmentos (Jeldres et al., 2008). Caracterizam-se pelo envolvimento de até dois fragmentos por carcinoma, com graduação histológica final de Gleason ≤ 6 , ocupando até 50% do comprimento de um fragmento, acompanhados de densidade do PSA menor que 0,15ng/mL e toque retal normal. Em 1998, esse método foi aperfeiçoado com a introdução da relação PSA livre/total favorável. Para a detecção do carcinoma de volume mínimo, o valor preditivo positivo desses critérios em conjunto, foi de 95,0% e o valor preditivo negativo de 77,2%.

Utilizando critérios mais restritivos, Noguchi et al. (2001) encontraram um valor preditivo positivo de 75,0% para carcinoma de volume mínimo quando a biópsia sextante apresentar somente um fragmento comprometido por carcinoma bem diferenciado (graduação final de Gleason < 7), com extensão máxima de até 3,0mm, em paciente com estágio clínico T1c (toque retal normal).

Bastian et al. (2004) mostraram concordância em relação à doença órgão-confinada em 91,6% dos pacientes, em uma série mais recente de 237 pacientes com estágio clínico T1c onde as amostras eram estendidas, sendo 83,9% deles com Gleason favorável.

Louie-Johnsun et al. (2009), em um estudo de 549 pacientes com carcinomas de baixo risco (PSA <10ng/mL, com estágio clínico ≤T2a e Gleason ≤6), observaram 74 pacientes com critérios histológicos de possíveis carcinomas “insignificantes”. Na prostatectomia radical, somente 39% deles tinham doença insignificante. Lee et al. (2009) observaram que os critérios de Epstein et al. (1994) identificam homens onde a terapia cirúrgica definitiva oferece cura, porém não há meios definitivos desses critérios informarem com acurácia aqueles pacientes candidatos ao manejo expectante.

Allan et al. (2003) observaram que somente 26% a 29% dos pacientes com estágio T1c tinham tumores potencialmente insignificantes, órgão-confinados, com graduação histológica final inferior ou igual a 6. Um foco de carcinoma ocupando uma extensão inferior a 5% de um fragmento tem um risco de subestadiamento ou subgraduação superior a 20%. Quando combinado a outras características clínicas como a densidade do PSA e a relação PSA livre/total, a extensão tumoral pode alertar a possibilidade de neoplasia clinicamente significativa. Pacientes com carcinoma microscópico focal devem ser aconselhados sobre o risco de doença mais agressiva, especialmente quando outros fatores estão presentes, como a idade menos avançada ou a alta densidade do PSA (Thong et al., 2008).

Cheng et al. (2005) concluíram que o número de biópsias positivas e a maior percentagem de adenocarcinoma no local da biópsia são fatores preditivos de carcinomas de pequeno volume na prostatectomia radical. Nenhum dos critérios clínicos estudados por estes autores (PSA pré-operatório, estágio clínico ou idade dos pacientes) foi preditivo de carcinomas com pequeno volume.

Anast et al. (2004), em estudo incluindo 152 pacientes, encontraram que 26% deles apresentavam doença insignificante e 15% carcinomas avançados, concluindo que o melhor modelo para prever os carcinomas insignificantes foi a maior percentagem de carcinoma em um único fragmento inferior a 10%, acrescida de graduação histológica final de Gleason menor que 7. Observaram ainda que o melhor modelo em prever o carcinoma avançado foi o comprimento da neoplasia superior a 3,0 milímetros em um único fragmento, com Gleason 4 ou 5 e invasão perineural em mais de um fragmento, em biópsias sextantes.

Freedland et al. (2003a, 2004) demonstraram que a percentagem dos fragmentos positivos obtida no lado dominante com carcinoma foi superior ao percentual total de fragmentos com carcinoma em prever a recorrência do PSA pós-cirurgia, através de um grande estudo populacional norte-americano retrospectivo (Shared Access Regional Cancer Hospital - SEARCH), envolvendo 535 pacientes submetidos a prostatectomia radical. O percentual de tecido com carcinoma também foi capaz de estratificar os doentes, em conjunto com os níveis de PSA e a graduação histológica, em riscos baixo, intermediário e alto para recorrência bioquímica pós-cirurgia (Freedland et al., 2003b). Esse banco de dados ensejou a criação de um modelo matemático que permite prever a recorrência da doença pós-cirurgia, através da combinação do PSA pré-operatório, da graduação histológica de Gleason na biópsia e da percentagem de tecido biopsiado com carcinoma (Freedland et al., 2004).

Leite et al. (2005) estudaram apenas pacientes com tumores bem diferenciados (contagem final de Gleason <7) e verificaram que a percentagem de envolvimento tumoral na biópsia tem associação independente com a progressão da doença. O volume tumoral distinguiu pacientes com recorrência daqueles sem recidiva bioquímica. Os autores recomendam a incorporação do volume tumoral no desenho dos ensaios clínicos para a indicação de terapia ou hormonioterapia adjuvantes.

Devido ao erro de amostragem, dependente do número de amostras examinadas e da qualidade da coleta destes fragmentos, o carcinoma confinado a um ou dois fragmentos pode ainda representar um tumor significativo na prostatectomia radical. Bruce et al. (1996) concluíram que pequenos focos de adenocarcinoma (extensão linear total inferior a 3,0mm) não são preditivos de tumores clinicamente insignificantes. Efetivamente, um terço dos pacientes com focos mínimos de adenocarcinoma (0,5mm ou menos), têm tumores clinicamente agressivos e necessitam de terapia definitiva (Allan et al., 2003). Desta forma, os achados patológicos devem ser sempre correlacionados à quantidade de amostras e à obtenção de fragmentos representativos do tecido prostático biopsiado.

1.4.1.2- Avaliação do volume e/ou extensão tumoral em prostatectomias radicais

Um dos aspectos mais controversos na avaliação patológica de peças de prostatectomias radicais é o cálculo do volume tumoral (Epstein, 2001). Não há padrões definidos para o relato do volume de câncer em amostras de prostatectomias (Bostwick & Montironi, 1997).

Primeiramente, existem importantes dificuldades técnicas na realização do cálculo do tamanho tumoral nos espécimes prostáticos. Não há concordância sobre qual deva ser o método de medida: a soma dos volumes de todos os focos tumorais?, o maior diâmetro tumoral?, o volume do maior foco?, o volume da lesão biologicamente mais significativa?, ou combinações dessas medidas? (Renshaw et al., 1999; Poulos et al., 2004; Carvalhal et al., 2000).

Não há padrão consistente de crescimento ou localização previsível de um componente de alto grau dentro de um dado carcinoma. A maioria dos tumores de próstata palpáveis têm múltiplas graduações de Gleason e estão dispostos de maneira aleatória e imprevisível nas diferentes zonas prostáticas (Aihara et al., 1994).

A aferição do volume do carcinoma prostático através de análise de imagem por computador (Epstein, 2001) é considerada o método *gold standard* devido à sua exatidão, porém oferece dificuldades técnicas quanto à realização rotineira por consumir tempo para a análise, necessitar de aparelhagem específica e de recursos financeiros mais custosos.

Outros métodos mais simples e alternativos foram propostos para esta quantificação. Renshaw et al. (1997) propuseram a aferição do diâmetro tumoral máximo em espécimes de prostatectomia radical submetidos por completo a exame histológico e encontraram que o maior diâmetro do carcinoma se correlacionou com o volume obtido através de análise de imagem computadorizada. Posteriormente, os mesmos autores (1999) descreveram que o maior diâmetro tumoral foi fator de risco independente para recorrência do PSA pós-operatório.

Inicialmente, Cantrell et al. (1981) propuseram a quantificação visual estimada da percentagem da próstata envolvida por carcinoma, sem marcação dos focos de adenocarcinoma e obtiveram valor prognóstico nessa quantificação.

Humprhey & Vollmer (1990) sugeriram a utilização de uma régua ou tira plástica, quadriculada a intervalos de 3mm, para o cálculo da razão entre o número de quadrados envolvidos por carcinoma e o número total de quadrados preenchidos por tecido prostático. Este método simplificado ofereceria a vantagem de estimar a percentagem do tecido envolvido pela neoplasia, sem submeter toda a glândula a exame histopatológico.

Carvalho et al. (2000) examinavam cortes histológicos e delimitavam os focos carcinomatosos, também realizando uma proporção entre a área envolvida pela neoplasia e todo o tecido avaliado. Esse método quantitativo não dispense tempo adicional e não requer o processamento de todo o espécime, além de não consumir tempo em análises morfométricas.

Billis et al. (2003) desenvolveram um método semiquantitativo prático para o cálculo da extensão tumoral em prostatectomias radicais, baseando-se na contagem de pontos distribuídos em cada quadrante de todas as secções transversais retiradas do espécime. Através desse método, Billis et al. (2003) classificaram os tumores em cinco categorias: **1)** tumores muito limitados (≤ 10 pontos positivos); **2)** tumores limitados (11-19 pontos positivos); **3)** tumores moderadamente extensos (20-35 pontos positivos); **4)** tumores extensos (36-69 pontos positivos); e **5)** tumores muito extensos (≥ 70 pontos positivos). Os autores encontraram correlação direta e estatisticamente significativa entre a extensão tumoral e os valores de PSA pré-operatório, com a contagem final de Gleason, com o grau histológico primário em tumores de alto grau, com a presença de extensão extraprostática e com a invasão das vesículas seminais (Billis et al., 2003).

Na avaliação da extensão tumoral, segundo modelo proposto por Billis et al. (2003), as neoplasias envolvendo até 10 pontos positivos corresponderiam a carcinomas de volume mínimo ($\leq 0,5\text{cm}^3$).

1.5- Micronódulos colágenos

Os micronódulos colágenos são estruturas microscópicas caracterizadas por massas eosinofílicas amorfas em áreas adjacentes ao epitélio neoplásico na próstata. Também conhecidos pelo termo errôneo de fibroplasia mucinosa, não se coram pelo PAS ou mucicarmim, contrastando com o tecido adjacente através do método histoquímico de tricrômico de Masson, onde se coram em azul (Arangelovich et al., 2003). Em termos ultraestruturais, estão compostos por fibrilas colagênicas fragmentadas, circundadas por material de membrana basal. Esses acúmulos teciduais são provocados por digestão enzimática promovida pela collagenase, enzima secretada por células neoplásicas do adenocarcinoma (Arangelovich et al., 2003).

A observação dos micronódulos colágenos nas biópsias é fator importante de auxílio ao diagnóstico de adenocarcinoma, uma vez que é considerada patognomônica de adenocarcinoma na próstata. Entretanto, a sua observação é infrequente, sendo encontrada em menos de 0,6% das biópsias transretais e em 12,7% das prostatectomias radicais em uma série que estudou 308 pacientes (Bostwick et al.; 1995).

Baisden et al. (1999) estudaram prospectivamente biópsias de próstata com adenocarcinoma e encontraram, num período de 5 meses (N=1480), que essa feição patognomônica foi a chave para o diagnóstico de adenocarcinoma em apenas dois casos (0,1% das biópsias). Concluíram que a sua ocorrência isolada, sem outras formas convencionais diagnósticas de adenocarcinoma é um evento muito raro.

Não existem relatos sobre a associação entre a presença dos micronódulos colágenos e dados clínicos, patológicos ou evolutivos dos pacientes com adenocarcinoma da próstata, seja em biópsias ou em material de prostatectomia radical.

1.6- Formações glomeruloides

As formações glomeruloides no câncer de próstata caracterizam-se por estruturas cribriformes luminais ou blocos celulares sólidos, com um ponto único de fusão com a glândula neoplásica periférica, semelhante a um glomérulo renal. Essas alterações não são observadas em condições benignas na próstata e são um achado dentre os poucos considerados patognomônicos do carcinoma prostático.

Pacelli et al. (1998) observaram formações glomeruloides em cerca de 3% dos espécimes de biópsia transretal em 100 biópsias consecutivas e em apenas 4,5% dos espécimes de 202 prostatectomias radicais.

A frequência de feições glomeruloides no adenocarcinoma da próstata foi observada raramente (0,6%) em material de consulta em uropatologia (Lotan & Epstein, 2009). Baisden et al. (1999) estudaram prospectivamente biópsias de próstata com adenocarcinoma e encontraram, num período de 5 meses (N=1480), que essa feição patognomônica do carcinoma não esteve presente de forma isolada para a chave diagnóstica de adenocarcinoma em nenhum caso.

Existe uma controvérsia relacionada ao padrão de Gleason que deve ser conferido à presença destas estruturas. Alguns uropatologistas não graduam as formações glomeruloides, utilizando o tecido neoplásico adjacente para estabelecer a graduação histológica de Gleason. Outros acreditam que a presença de estruturas glomeruloides deva conferir graduação 4 de Gleason à neoplasia. Na reunião de consenso sobre a graduação de Gleason atualizada (Epstein et al., 2005), foi estabelecido que os patologistas poderiam abordar esse achado de uma forma ou de outra até que estudos prospectivos tragam informação fidedigna sobre o significado destas estruturas.

Lotan & Epstein (2009) encontraram formações glomeruloides em casos circundados por adenocarcinoma com padrão de Gleason 3 em apenas 16% dos fragmentos de biópsias transretais examinados. A imensa maioria estava associada a carcinomas de alto grau histológico na periferia.

Em estudo ultraestrutural, Yang et al. (2001) não encontraram eixos conjuntivo-vasculares verdadeiros nos agregados celulares tumorais no centro das glândulas neoplásicas, sendo esse achado similar a estruturas cribriformes encontradas no adenocarcinoma.

Não existem relatos sobre a associação entre a presença das formações glomeruloides e dados clínicos, patológicos ou evolutivos dos pacientes com adenocarcinoma da próstata, seja em biópsias ou em material de prostatectomia radical.

1.7- Invasão perineural

A invasão perineural caracteriza-se pelo encurvamento do ácino neoplásico ao redor do filete nervoso, com envolvimento parcial ou completo do perineuro, sendo um achado raro em biópsias de carcinomas pequenos (Rubin et al.; 2000).

Em quase todos os estudos, a invasão perineural esteve relacionada à extensão extraprostática em análise univariada (Bismar et al., 2003), mas, em poucos trabalhos a invasão perineural apresentou capacidade de prever o risco de extensão extraprostática de forma independente, em análise multivariada (Sebo et al., 2001; Vargas et al., 1999).

A frequência de detecção da infiltração perineural, nas biópsias transretais de próstata de homens com doença clinicamente localizada, varia entre 20% e 24% (Bastacky et al., 1993; De La Taille et al., 1999). Em estudo prospectivo (Baisden et al., 1999) de biópsias de próstata com adenocarcinoma, a infiltração perineural foi a chave diagnóstica para adenocarcinoma em apenas nove casos (0,6%). A sua ocorrência isolada está raramente relacionada ao diagnóstico de focos pequenos de adenocarcinoma.

A importância prática na detecção da infiltração perineural reside na escolha da técnica cirúrgica, com a preservação ou não do feixe neurovascular ipsilateral ao lado de invasão perineural detectado na biópsia transretal. A excisão do feixe neurovascular, nos casos com invasão perineural, reduz a incidência de margens cirúrgicas comprometidas em cerca de 17,5% dos casos (Epstein et al., 1998).

A infiltração perineural na biópsia tem sido associada a um maior risco de extensão extraprostática no espécime de prostatectomia radical por alguns autores (Villers et al., 1989; Bastacky et al. 1993; Bostwick et al., 1996; De La Taille et al., 1999). Bastacky et al. (1993) demonstraram um valor preditivo de 93% de extensão extraprostática no espécime de prostatectomia radical,

se observada infiltração perineural na biópsia, através de estudo retrospectivo de 302 prostatectomias radicais realizadas entre 1986 e 1988. Em 1989, Villers et al. relacionaram a presença de invasão perineural a 95% das prostatectomias radicais com carcinoma extraprostático.

Entretanto, estudos mais recentes relatam entre 52% e 70% de extensão extraprostática quando há invasão perineural na biópsia (Egan & Bostwick, 1997; Ukimura et al.; 1998). O declínio da incidência de extensão extraprostática relacionada à invasão perineural nas séries mais recentes possivelmente reflete a detecção precoce da neoplasia relacionada à dosagem do PSA sérico.

Egan & Bostwick (1997) encontraram que a invasão perineural na biópsia transretal esteve associada significativamente à extensão extraprostática do carcinoma e à invasão da vesícula seminal. Entretanto, em análise multivariada, o PSA, a proporção da biópsia envolvida pela neoplasia e a graduação de Gleason foram significativos em prever doença não órgão-confinada, excluindo a infiltração perineural. Ukimura et al. (1988) encontraram que a invasão perineural foi fator preditivo de extensão extraprostática somente em análise univariada. No estudo de Vargas et al. (1999), a invasão perineural não foi fator preditivo independente de extensão extraprostática quando incluído o PSA, também em análise multivariada.

De La Taille et al. (1999) estudaram 309 prostatectomias radicais, sendo que 77 dos pacientes apresentaram infiltração perineural na biópsia. Esses autores observaram que a infiltração perineural e os valores de PSA pré-operatórios foram fatores independentes de recorrência bioquímica. Entretanto, quando comparada a outros parâmetros pós-operatórios, como o estágio patológico, o comprometimento de margens cirúrgicas e a invasão de vesículas seminais, não se observou caráter preditivo independente, já que a presença de infiltração perineural esteve intimamente relacionada ao estágio patológico final.

D'Amico et al. (2001) avaliaram a capacidade preditiva da invasão perineural na recorrência bioquímica pós-prostatatectomia radical em 750 homens com doença clinicamente localizada e estratificaram os pacientes em três grupos de risco para recorrência bioquímica pós-cirurgia. Observaram que a presença de invasão perineural na biópsia não afetou a evolução dos pacientes do grupo de risco intermediário. No grupo de baixo risco, a invasão perineural esteve relacionada à recorrência bioquímica pós-cirúrgica em um pequeno número de pacientes (N=12, $p=0,04$). Porém, o risco de comprometimento de margens cirúrgicas não esteve aumentado entre esses homens e a invasão perineural não esteve associada com o aumento do PSA pós cirurgia no grupo estudado (41 de 54 pacientes).

Partin et al. (1997) demonstraram que o estágio clínico, a graduação histológica de Gleason e o PSA sérico são fatores preditivos do estágio patológico na prostatectomia radical. Neste estudo, a influência da infiltração perineural nos achados patológicos da peça cirúrgica provou ser mínima.

O'Malley et al. (2002) compararam 78 biópsias com invasão perineural e 78 biópsias controles sem invasão perineural e não foram capazes de demonstrar que a presença de invasão perineural influenciou o tempo de sobrevida livre de doença dos homens com doença órgão-confinada, tratados cirurgicamente. Embora homens com invasão perineural detectada na biópsia possuam menos doença órgão-confinada, o estágio patológico final não foi significativamente diferente entre os controles e os casos estudados.

Loeb et al. (2010) encontraram que a invasão perineural é fator de risco independente para feições agressivas neoplásicas na prostatectomia radical tais como extensão extraprostática e invasão de vesícula seminal, sendo um fator de risco não-independente para progressão bioquímica pós-cirurgia. De acordo com os autores, os achados sustentam a inclusão da presença de invasão perineural no relatório anatomopatológico das biópsias transretais.

No estudo de Rubin et al. (2000), a infiltração perineural esteve relacionada fortemente ao maior percentual do fragmento envolvido por carcinoma, sendo sugerida que a combinação destes dois parâmetros seja altamente preditiva do volume tumoral na prostatectomia radical. Evidência compartilhada também por Quinn et al. (2003), que observaram que o percentual das biópsias comprometidas por carcinoma e a presença de invasão perineural têm o potencial de refinar e melhorar os desenhos dos modelos preditivos que quantificam o risco de recorrência tumoral em casos individualizados.

Billis et al. (2010) estudaram a associação entre a presença de infiltração perineural e a extensão tumoral na biópsia. A infiltração perineural não foi capaz de diferenciar o tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica, tanto em tumores menos extensos ($\leq 13,6\%$; log-rank, $p=0,24$), quanto em tumores mais extensos ($>13,6\%$; log-rank, $p=0,26$). A extensão tumoral na biópsia influencia o estágio $>T2$ na prostatectomia radical. Entretanto, tumores menos extensos ($\leq 13,6\%$ da extensão tecidual comprometida pelo carcinoma) com infiltração perineural não se associaram com o estágio patológico final $>T2$ ou com o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.

2- JUSTIFICATIVA

O carcinoma de próstata é a neoplasia não-cutânea mais frequente entre os homens, com alta prevalência no nosso meio, acompanhando o envelhecimento do homem. Diferentemente de outras neoplasias, o carcinoma histológico da próstata pode se comportar de forma clínica ou latente.

Uma proporção significativa de homens diagnosticados com câncer de próstata serão submetidos a alguma terapia que não prolongará a vida. Somente 16% morrerão da doença. Esses achados podem ser explicados pela idade avançada no momento do diagnóstico, pelo tratamento efetivo de alguns pacientes e pela história natural geralmente protraída e indolente de uma proporção significativa dos tumores.

A terapêutica do câncer de próstata baseia-se no risco inerente ao comportamento biológico da neoplasia, o que é estimado através das características anatomoclínicas no momento do diagnóstico, em contraposição aos efeitos colaterais das diferentes modalidades de tratamento.

O risco de recorrência tumoral pós-prostatectomia radical está relacionado ao estágio clínico do paciente, aos valores de PSA pré-operatórios e à graduação histológica da neoplasia. Nos últimos anos, diferentes estudos foram conduzidos com a finalidade de avaliar diferentes características morfológicas nas biópsias transretais que pudessem prever os achados anatomopatológicos na peça cirúrgica e o risco de recorrência pós-prostatectomia radical. Entre esses parâmetros, a extensão tumoral tem sido o foco de maior investigação, pela capacidade de predeterminar tumores de pequeno volume, com maior chance de cura pós-cirúrgica e de alertar, através de diferentes modalidades de aferição, a presença de neoplasias extensas, com maior capacidade de invasão locorregional e pior evolução.

Todo o planejamento terapêutico do paciente depende dos dados anatomopatológicos fornecidos no laudo da biópsia transretal. Nenhum modelo preditivo de recorrência tumoral e do estágio patológico final avaliou, na nossa população, o impacto de diferentes características morfológicas observadas na biópsia transretal, dentre elas a extensão tumoral e a presença de invasão perineural, de formações glomeruloides e de micronódulos colágenos.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivos gerais

3.1.1- Quantificar a extensão tumoral nas biópsias transretais da próstata de pacientes submetidos a prostatectomia radical de diferentes formas:

3.1.1.1- Número de fragmentos positivos do total de fragmentos da biópsia(NFC).

3.1.1.2- Percentual de fragmentos positivos em relação a todos os fragmentos (%NFC).

3.1.1.3- Extensão linear do carcinoma em relação à soma de todos os fragmentos da amostra em milímetros (ETC).

3.1.1.4- Percentual da extensão linear do carcinoma no total de fragmentos (%ETC).

3.1.1.5- Maior extensão linear de carcinoma presente num único fragmento do total de fragmentos (MFC).

3.1.1.6- Maior percentual da extensão linear do carcinoma presente em um único fragmento (%MFC).

3.1.2- Verificar a presença de micronódulos colágenos, formações glomeruloides e invasão perineural nas biópsias transretais de próstata.

3.2- Objetivos específicos

3.2.1- Verificar qual dos métodos de quantificação da extensão tumoral em biópsias transretais da próstata melhor se associa a:

3.2.1.1- Extensão tumoral no espécime de prostatectomia radical.

3.2.1.2- Margens cirúrgicas comprometidas.

3.2.1.3- Estádio patológico.

3.2.1.4- Progressão bioquímica pós-cirurgia.

3.2.2- Avaliar a presença de micronódulos colágenos na biópsia, associando esse dado com a idade dos pacientes, o estágio clínico, o PSA pré-operatório, o peso prostático, a graduação histológica de Gleason na biópsia e no espécime cirúrgico, a situação das margens cirúrgicas, o estágio patológico e a progressão bioquímica pós-cirurgia.

- 3.2.3- Verificar a presença de formações glomeruloides na biópsia, associando a sua presença com idade, estágio clínico, PSA pré-operatório, peso prostático, graduação histológica de Gleason na biópsia e no espécime cirúrgico, situação das margens cirúrgicas, estágio patológico e progressão bioquímica pós-cirurgia.
- 3.2.4- Avaliar a invasão perineural na biópsia como fator preditivo de extensão extraprostática no espécime de prostatectomia radical.

4- MATERIAL E MÉTODOS

O estudo realizado é uma análise retrospectiva das biópsias transretais de trezentos pacientes submetidos a cirurgia de prostatectomia radical por via retropúbica, de forma consecutiva, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), no período de janeiro de 1997 a julho de 2008 (Tabela 1). Durante o período estudado, houve uma média de 27,8 cirurgias/ano. Foram incluídos no estudo todos os pacientes cujas próstatas foram totalmente submetidas a exame histológico.

Tabela 1- Número de cirurgias de prostatectomia radical realizadas no Hospital das Clínicas da FCM/Unicamp

Ano	Número de prostatectomias radicais
1997	22
1998	25
1999	30
2000	36
2001	19
2002	27
2003	26
2004	28
2005	37
2006	39
2007	30
2008	15*

*Casos computados até julho de 2008

4.1- Características clínicas e laboratoriais dos pacientes

4.1.1- Estádio clínico

O estágio clínico foi determinado pela informação do cirurgião na requisição de exame anatomopatológico, baseado em achados radiológicos e de toque retal. Foram considerados nesse trabalho os tumores clinicamente localizados (estádios T1c e T2). O estágio T1c corresponde ao adenocarcinoma diagnosticado através de valores elevados de PSA, com toque retal e ultrassonografia normais. Já o estágio clínico T2 foi determinado pela presença de nódulo ao toque retal e/ou imagem suspeita de carcinoma em exames radiológicos, independentemente dos valores de PSA.

4.1.2- PSA pré-operatório

Os valores de PSA considerados para o estudo foram os maiores valores precedendo a cirurgia de prostatectomia radical, expressos em ng/mL e dosados no laboratório de Patologia Clínica do HC/Unicamp, através do método de quimioluminescência (Immunulite®).

4.1.3- Densidade do PSA

Para os efeitos desse trabalho, a densidade do PSA foi calculada, dividindo-se o valor do PSA sérico pré-operatório (ng/mL) pelo peso da próstata (gramas), obtido no espécime de prostatectomia radical.

4.2- Avaliação anatomopatológica das biópsias transretais de próstata

As biópsias transretais de próstata foram obtidas do arquivo de lâminas do laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. As lâminas histológicas foram re-examinadas pelo mesmo

anatomopatologista (MMQR) após elaboração de um protocolo sistemático (Apêndice 1), que contemplava a aferição da extensão da neoplasia em milímetros, bem como o número de fragmentos comprometidos e o comprimento dos fragmentos, além de outras características morfológicas de interesse, como a presença de micronódulos colágenos, de formações glomeruloides e de invasão perineural.

4.2.1- Diagnóstico de carcinoma

O carcinoma foi diagnosticado de acordo com critérios descritos na literatura (Billis, 2003) que se fundamentam em características histológicas arquiteturais, detalhes citológicos e em outros achados secundários.

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

Outros critérios secundários utilizados foram a presença de secreção intraluminal basófila e/ou eosinófila, a presença de cristalóides luminiais acinares, os espaços periacinares artefatuais e a hiper celularidade da parede dos vasos próximos ao carcinoma. Os micronódulos colágenos, a invasão perineural e a presença de aspecto glomeruloide acinar foram considerados patognomônicos de carcinoma da próstata.

4.2.2- Aferição da extensão tumoral

Para a aferição da extensão do carcinoma nas diferentes amostras, foi utilizado microscópio Olympus (Olympus Optica Co.; Ltda, Tokyo, Japão), modelo CH 30, em aumento de 100x, através de ocular milimetrada. O carcinoma foi aferido em milímetros, de forma contínua do primeiro ácino neoplásico ao

último detectado num mesmo foco. Focos descontínuos de carcinoma foram medidos separadamente e depois somados para a aferição da extensão total. Quando o tecido entre os focos descontínuos media 1,0mm ou menos, a neoplasia era medida como um único foco contínuo.

Diferentes formas de aferição foram utilizadas para a quantificação da extensão tumoral (Figura 1):

4.2.2.1- Número de fragmentos comprometidos por carcinoma (NFC);

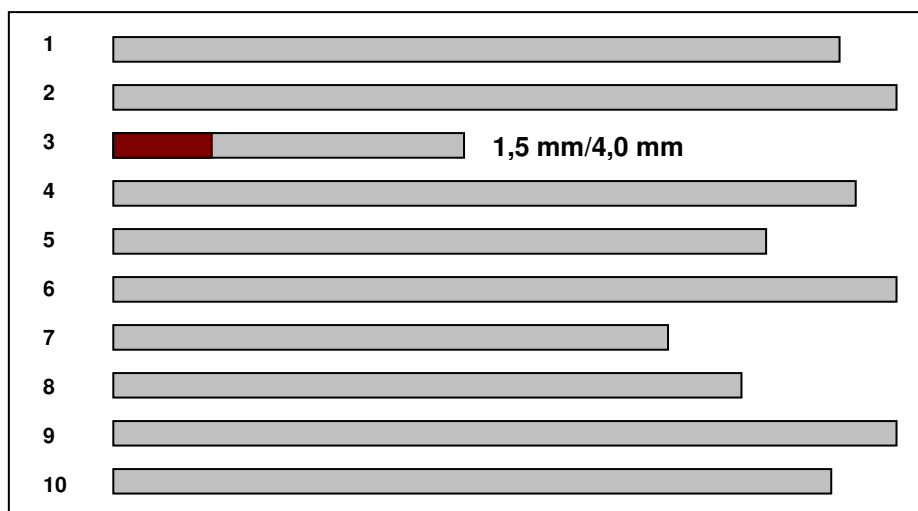
4.2.2.2- Percentual de fragmentos comprometidos em relação à soma de todos os fragmentos da biópsia (%NFC);

4.2.2.3- Extensão linear total do carcinoma em milímetros (ETC);

4.2.2.4- Percentual da extensão linear em milímetros do carcinoma em relação à extensão total das amostras (%ETC);

4.2.2.5- Maior extensão linear de carcinoma presente num único fragmento (MFC);

4.2.2.6- Percentual da maior extensão linear de carcinoma, presente em um único fragmento (%MFC).



NFC: 1 **TFE:** 10 fragmentos **%NFC:** 10%
ETC: 1,5mm **ETF:** 100,0mm **%ETC:** 1,5/100,0mm (1,5%)
MFC: 1,5mm **EFC:** 4,0mm **%MFC:** 1,5/4,0mm (37,5%)

(**NFC**=Número de fragmentos com carcinoma; **TFE**=Total de fragmentos examinados; **%NFC**=Percentual do número de fragmentos com carcinoma em relação ao número de fragmentos examinados; **ETC**=Extensão total de carcinoma em todos os fragmentos examinados; **ETF**=Extensão total de todos os fragmentos examinados; **%ETC**=percentual da extensão de carcinoma em milímetros, em relação à extensão total dos fragmentos; **MFC**=Maior foco de carcinoma encontrado num único fragmento; **EFC**=Extensão total em milímetros do fragmento com o maior foco de carcinoma; **%MFC**=Percentual do maior foco de carcinoma em relação ao fragmento).

Figura 1- Representação das diferentes formas de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais. Amostra de 10 fragmentos, com um único foco de carcinoma medindo 1,5mm em um fragmento de 4,0mm

4.2.3- Identificação de micronódulos colágenos

Foram considerados micronódulos colágenos os condensados eosinofílicos amorfos presentes no estroma do tecido prostático permeado por ácinos neoplásicos (Figura 2).

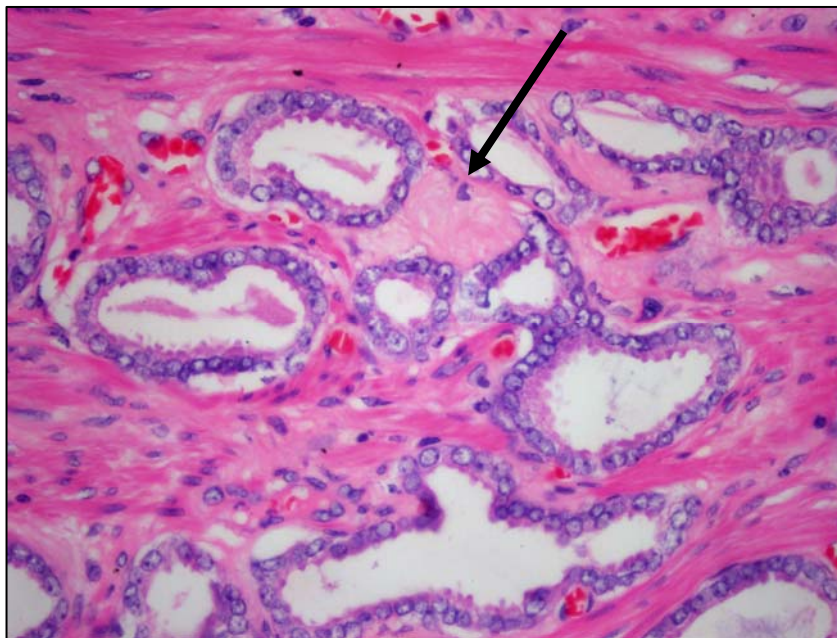


Figura 2- Micronódulo colágeno (Hematoxilina-eosina, 400x).

4.2.4- Identificação de invasão perineural

Foi considerada invasão perineural o envolvimento circunferencial de um filete nervoso pelo ácino neoplásico, encurvando-se, em similaridade com os contornos neurais. A presença de qualquer infiltração perineural foi considerada como positiva, independente da quantidade (Figura 3).

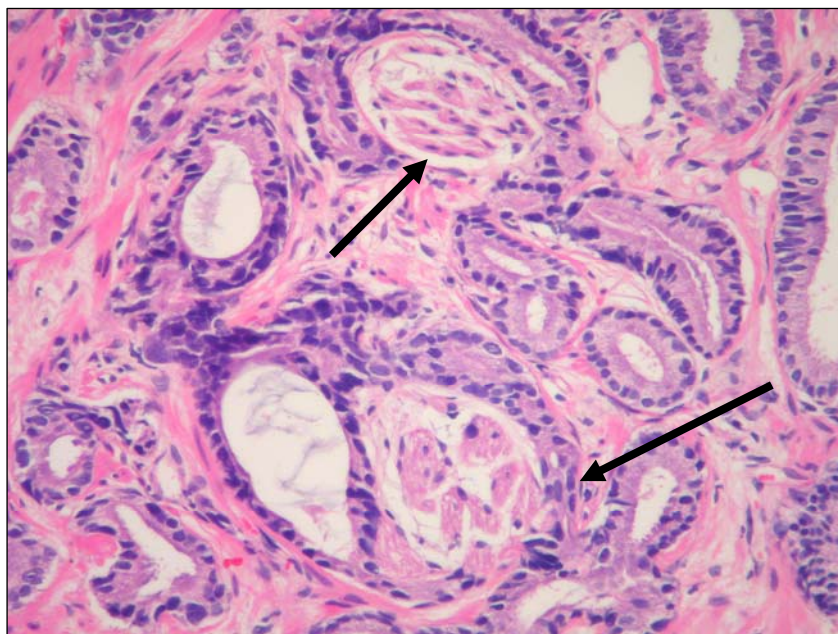


Figura 3- Invasão perineural (Hematoxilina-eosina, 400x).

4.2.5- Identificação de formações glomeruloides. Hematoxilina-eosina (400x).

Considerada patognomônica de adenocarcinoma da próstata, a formação glomerulóide, originalmente descrita por Pacelli (1998), caracteriza-se por proliferação celular luminal acinar que se prende à glândula neoplásica num pequeno trecho, conferindo um aspecto semelhante ao glomérulo renal (Figura 4).

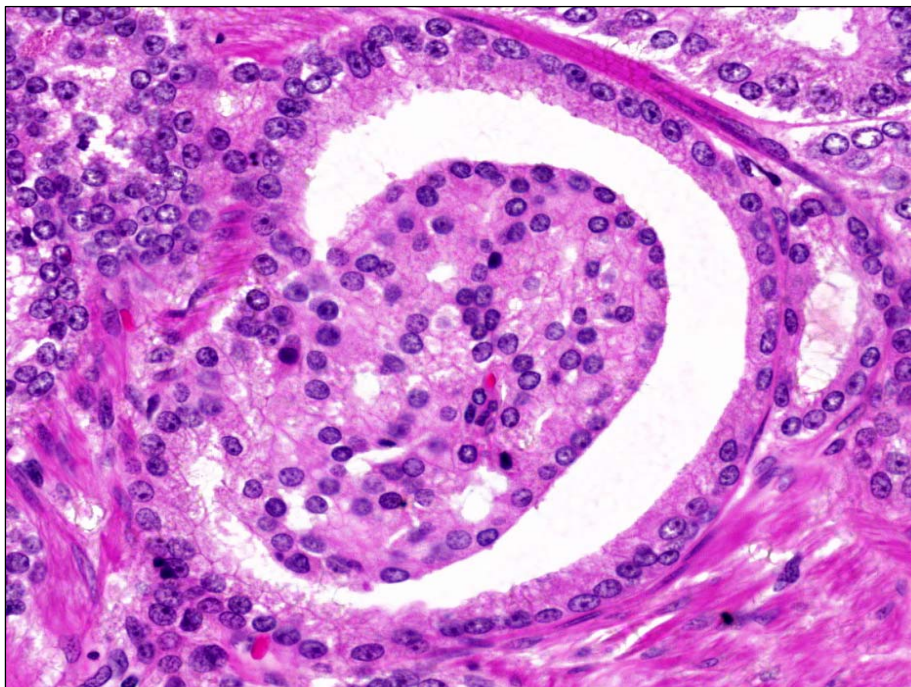


Figura 4- Formação glomeruloide (Hematoxilina-eosina, 400x).

4.2.6- Graduação histológica

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

Grau 1- Neoplasia bem delimitada e de contornos definidos onde não há caráter infiltrativo; sendo diagnosticada pelo desarranjo arquitetural. Há pouco espaço entre os ácinos neoplásicos que se apresentam, em geral, arredondados ou ovalados, bem individualizados, com pouca variação de tamanho e forma, densamente agrupados e com muito pouco estroma entre si, sem fusão entre os mesmos.

Grau 2- As células variam mais em tamanho e forma e as glândulas ainda uniformes, mostram-se frouxamente agrupadas e com bordos irregulares.

Grau 3- As células variam ainda mais em forma e tamanho, constituindo glândulas muito pequenas, uniformes, alongadas ou anguladas, individualizadas e anarquicamente espalhadas pelo estroma. Há nítido caráter infiltrativo, com ocasional arranjo cribriforme em glândulas pequenas, de contornos regulares (Figura 5).

Grau 4- Além do caráter infiltrativo, há proximidade entre os ácinos, resultando em fusão dos mesmos. Muitas das células estão fusionadas em grandes massas amorfas ou formando glândulas irregulares distribuídas anarquicamente, com infiltração irregular e invasão de tecidos adjacentes. Exibem arranjo cribriforme em áreas extensas, com contornos irregulares. As glândulas podem apresentar ainda células pálidas e grandes, de padrão hipernefróide.

Grau 5- O arranjo da neoplasia é sólido, trabecular ou cordonal. As massas neoplásicas podem exibir necrose central, do tipo comedocarcinoma.

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

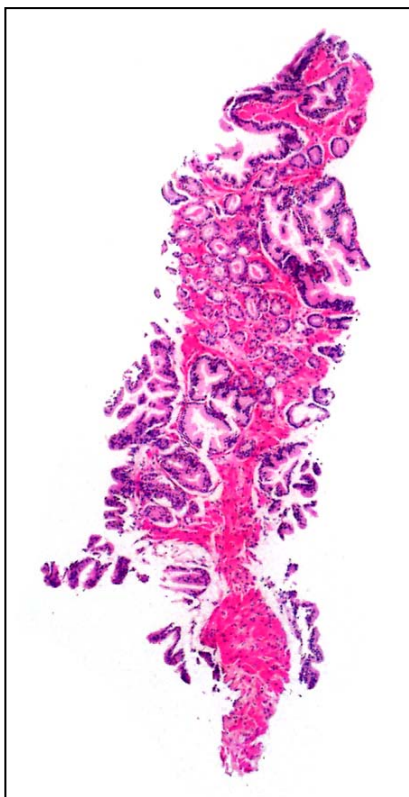


Figura 5- Adenocarcinoma em biópsia transretal, graduação histológica 3 de Gleason (Hematoxilina-eosina, 100X).

4.3- Avaliação anatomopatológica das prostatectomias radicais

4.3.1- Processamento do espécime cirúrgico

Todos os espécimes cirúrgicos obtidos foram processados por inteiro para exame histopatológico no departamento de Anatomia Patológica desta instituição. Cada peça cirúrgica foi pesada e medida, e a superfície externa foi totalmente coberta por tinta da China para avaliação das margens de ressecção cirúrgica. O colo vesical e a extremidade apical foram amputados através de realização de cones. De cada margem cônica amputada, 8 fragmentos foram processados em cortes perpendiculares às margens. O restante da próstata foi seccionado seriadamente em cortes transversais, a intervalos de 3,0 a 5,0mm.

Os cortes da próstata foram subdivididos em quadrantes e rotulados para permitir a reconstrução de secções inteiras (Figura 6). Os blocos foram embebidos em parafina, cortados com espessura de 6,0µm, e um corte de cada bloco foi corado pela hematoxilina e eosina para posterior observação microscópica.

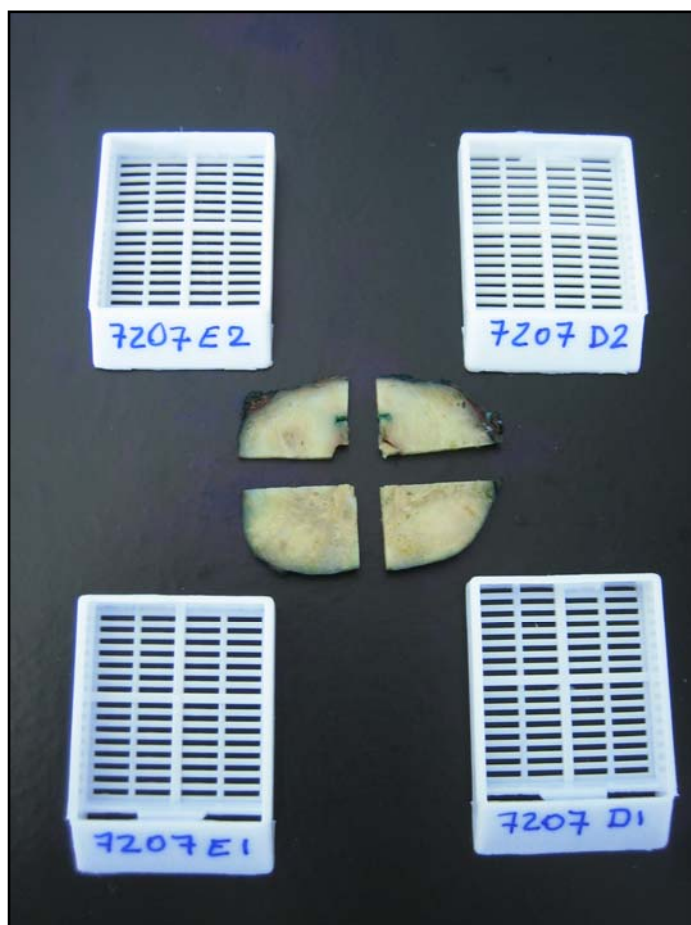


Figura 6- Processamento do espécime cirúrgico.

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

4.3.2- Quantificação da extensão tumoral

A extensão tumoral foi estimada através do método semiquantitativo de contagem de pontos desenvolvido na própria instituição (Billis et al., 2003; Billis et al., 2004). Desenhado numa folha de papel, cada quadrante das fatias transversais das próstatas 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)** Tumores muito limitados: ≤ 10 pontos positivos; **2)** Tumores limitados: 11-19 pontos positivos; **3)** Tumores moderadamente extensos 20-35 pontos positivos; **4)** Tumores extensos: 36-69 pontos positivos; e, **5)** Tumores muito extensos: ≥ 70 pontos positivos.

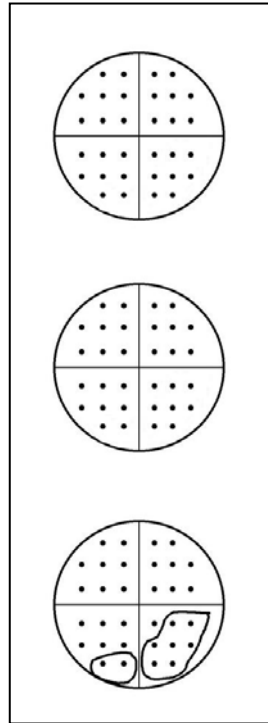


Figura 7- Sistema de contagem de pontos para avaliação da extensão tumoral. Folha de papel com 3 secções transversais de próstata e 12 quadrantes, cada um com 8 pontos equidistantes, perfazendo um total de 96 pontos. Nesta figura, a extensão do tumor corresponde a 9 pontos positivos.

4.3.3- Comprometimento de margens cirúrgicas

As margens cirúrgicas (vesical, uretral e circunferencial) foram consideradas comprometidas quando células neoplásicas se apresentaram tingidas pela tinta da China que envolvia toda a superfície externa do espécime cirúrgico.

4.3.4- Estadiamento patológico

Os estádios patológicos foram determinados através da 7ª edição do sistema TNM (American Joint Committee on Cancer, 2010).

Estádio pT2 - Neoplasia confinada à próstata.

Estádio pT3 - Neoplasia extraprostática, infiltrando o tecido adiposo periglandular e/ou as vesículas seminais (Bostwick & Montironi, 1997). Nos casos de desmoplasia do estroma, a presença de protuberância no tecido adiposo adjacente também foi considerada extensão extraprostática (Epstein et al., 1993).

4.4- Progressão bioquímica pós-prostatectomia radical

A progressão bioquímica do carcinoma (recorrência e/ou metástase) foi definida por valores séricos de PSA $\geq 0,2$ ng/mL, segundo recomendação da Associação Americana de Urologia (Cookson et al, 2007). O PSA sérico foi aferido trimestralmente no primeiro ano pós-prostatectomia, semestralmente no segundo ano e, anualmente, nos anos subsequentes à cirurgia.

4.5- Análise estatística

O programa PASW, versão 15.0, IBM Company, 2010, foi utilizado para a análise estatística dos dados. Para a comparação de proporções entre variáveis binárias foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a comparação de médias entre variáveis contínuas de dois grupos, foi utilizado o teste de Mann Whitney e para a associação entre variáveis contínuas utilizou-se o teste de Spearman. Na comparação entre os diferentes métodos de avaliação da extensão tumoral com relação ao estágio patológico final e ao comprometimento de margens cirúrgicas, foi utilizada regressão logística binária. Na previsão do risco de recorrência bioquímica, foram realizadas análises uni e multivariadas,

através do modelo de Cox. Para comparar o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical, utilizou-se o produto limite de Kaplan-Meier. Os níveis de significância considerados para rejeição da hipótese nula foram de 5,0% ($p < 0,05$). Pacientes com dados incompletos em qualquer dos parâmetros testados foram excluídos da particular análise estatística em questão.

4.6- Critérios de exclusão dos pacientes

Foram excluídos da pesquisa para fins de recorrência bioquímica, envolvimento de margens cirúrgicas, extensão tumoral total e estágio patológico final os pacientes que foram submetidos a terapia neoadjuvante, aqueles que apresentaram metástases linfonodais no momento da prostatectomia radical (doença não-confinada) e um único caso onde não foi encontrado carcinoma no espécime de prostatectomia radical.

4.7- Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, sob o protocolo número 899/2009. Por se tratar de trabalho retrospectivo em material biológico parafinado de arquivo, foi dispensada a utilização do termo de consentimento livre e esclarecido.

5- RESULTADOS

5.1- Resultados descritivos clinicopatológicos

5.1.1- Características do material de biópsia transretal

5.1.1.1- Número de fragmentos disponíveis para exame

A média de fragmentos examinados nas biópsias transretais foi de $8,59 \pm 3,80$, com mediana de 8 fragmentos, incluindo todos os pacientes. Nos 170 pacientes com biópsias estendidas, a média de fragmentos examinados foi de $10,6 \pm 3,2$ fragmentos, com mediana de 11 amostras (Tabelas 2 e 3). O comprimento médio dos fragmentos foi de $7,5 \pm 1,8$ mm no total das biópsias e de $8,4 \pm 1,8$ mm em biópsias estendidas. Em 47,5% (125 biópsias) dos pacientes, as amostras foram colhidas na própria instituição. As demais 138 (52,5%) amostras eram externas e foram revisadas no serviço de patologia.

Tabela 2- Fragmentos examinados no total de biópsias (N=263)

Mínimo	1
Máximo	20
Média	$8,6 \pm 3,8$
Mediana	8
Amplitude	19

Tabela 3- Fragmentos examinados em biópsias estendidas (N=170)

Mínimo	7
Máximo	20
Média	$10,6 \pm 3,2$
Mediana	11
Amplitude	13

5.1.1.2- Características do material revisado

Foram revisadas as lâminas das biópsias de 263 indivíduos (87,7%), do total de 300 pacientes prostatectomizados (Tabela 4). As demais lâminas referentes aos 37 pacientes restantes não estavam disponíveis (12,3%).

Tabela 4- Características clinicopatológicas referentes às biópsias transretais de próstata dos pacientes submetidos a prostatectomia radical (N=300)

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFC	TF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GLB	TR
1	T2	29,70	3,5	19,5	17,9	2	4	50,00	3,0	5,0	60,00	0	1	0	3+3=6	
2	T2b	10,00	3,5	17,0	20,6	1	2	50,00	1,5	10,0	15,00	0	0	0	3+3=6	
3	T2	8,00	13,5	21,0	64,3	2	6	33,33	6,0	6,0	100,00	0	0	0	4+3=7	
4	T2b	8,40	5,0	29,0	17,2	4	6	66,67	2,5	5,0	50,00	0	0	0	4+5=9	
5	T2	11,00	5,5	30,0	18,3	2	7	28,57	4,0	9,5	42,10	0	0	0	3+3=6	
6	-	11,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	T1c	10,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6	
8	-	50,00	45,0	45,0	100,0	6	6	100,00	11,0	11,0	100,00	1	1	0	3+3=6	
9	T2b	10,00	8,0	24,5	32,6	2	4	50,00	4,5	12,0	37,50	0	0	0	3+3=6	
10	T2b	9,30	2,5	13,0	19,2	1	6	16,67	2,5	3,0	83,30	0	1	0	3+3=6	
11	T2b	44,00	7,5	20,5	36,5	2	4	50,00	7,0	7,0	100,00	0	0	0	3+5=8	
12	-	3,60	2,5	20,5	12,2	1	5	20,00	2,5	8,0	8,00	0	0	0	2+2=4	
13	T2c	13,00	2,5	23,5	10,6	2	7	28,57	2,0	7,0	28,60	0	0	0	3+3=6	
14	-	4,30	1,5	10,0	15,0	1	5	20,00	1,5	2,0	75,00	0	0	1	3+3=6	
15	T2a	16,50	42,5	42,5	100,0	8	8	100,00	4,5	4,5	100,00	1	0	0	3+4=7	
16	T2b	25,00	7,5	34,5	21,7	3	5	60,00	4,0	7,5	31,30	1	0	0	3+3=6	
17	T2a	21,00	4,5	19,5	23,1	2	4	50,00	3,0	4,5	66,70	0	0	0	3+3=6	
18	T2b	18,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6	

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFCTF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GL	BTR
19	T2a	12,00	3,0	26,0	11,5	1	4	25,00	3,0	11,5	26,10	0	0	0	3+3=6
20	T2	10,90	10,5	34,0	31,0	2	5	40,00	5,5	8,0	69,00	0	0	0	3+3=6
21	-	12,80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6
22	T2c	20,00	18,6	32,0	58,1	6	7	85,71	8,0	8,5	100,00	1	0	0	4+3=7
23	T2	3,20	1,0	26,0	3,8	1	6	16,67	1,0	5,0	20,00	0	0	0	3+3=6
24	T2b	0,90	6,0	34,0	19,0	2	7	28,57	4,0	5,0	80,00	0	0	0	3+3=6
25	T2a	16,00	2,0	10,0	20,0	1	6	16,67	2,0	4,0	50,00	0	0	0	3+3=6
26	T2b	35,00	13,5	25,0	54,0	3	6	50,00	5,5	7,0	100,00	0	0	0	3+3=6
27	T1c	8,50	1,0	43,0	2,3	1	6	16,67	1,0	8,0	12,50	0	0	1	3+3=6
28	T2a	5,90	10,0	28,0	35,7	3	6	50,00	5,0	6,0	83,30	0	0	1	3+4=7
29	T2b	2,70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6
30	T2b	0,28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6
31	T2b	18,20	8,0	36,5	21,9	2	6	33,33	5,0	8,0	75,00	0	0	0	3+3=6
32	T2a	4,40	1,0	31,5	3,1	1	6	16,67	1,0	7,0	14,30	0	0	0	3+3=6
33	T1c	4,60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	T2a	11,00	4,0	60,5	6,6	4	19	21,05	1,5	10,0	15,00	0	0	0	3+3=6
35	T2b	20,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	T2a	3,43	25,0	38,0	65,7	7	8	87,50	7,0	7,0	100,00	1	1	0	3+5=8
37	T2c	20,90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	15,40	2,0	36,5	5,48	1	7	16,67	2,0	4,0	50,00	0	0	0	3+3=6
39	T2a	23,00	11,5	40,0	28,7	3	6	50,00	5,0	7,0	71,40	1	0	0	4+3=7
40	T2b	14,60	9,6	46,0	20,8	4	6	66,67	3,5	8,0	43,70	0	0	0	3+3=6
41	T2b	12,00	32,0	45,0	71,1	5	7	71,43	14,0	16,0	100,00	0	0	0	3+4=7
42	T1c	9,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	T2a	5,40	4,0	34,0	11,8	2	6	33,33	3,5	11,0	31,80	1	0	0	3+3=6
44	T2a	-	11,0	70,0	15,7	3	8	37,50	4,0	8,0	50,00	0	1	0	3+3=6
45	T2c	0,60	1,5	41,0	3,66	3	6	50,00	0,5	5,0	10,00	0	0	0	3+3=6
46	-	2,30	7,0	59,5	11,8	2	7	28,57	4,0	11,0	36,40	0	0	0	3+3=6
47	T1c	18,00	5,5	50,0	11,0	2	6	33,33	3,0	7,0	42,90	0	0	0	3+3=6

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFC	TF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GL	BTR
48	T2b	3,80	14,5	77,0	18,8	5	8	62,50	7,0	11,0	63,60	0	0	0	3+3=6	
49	-	10,00	5,5	31,0	17,7	1	6	16,67	5,5	6,0	91,70	1	0	0	3+4=7	
50	T2b	9,40	20,5	39,5	51,9	4	6	66,67	7,5	8,0	93,00	0	0	0	3+3=6	
51	T2a	9,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
52	T2a	7,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
53	T1c	6,40	1,5	35,0	4,2	2	6	33,33	1,0	8,0	12,50	0	0	0	3+3=6	
54	T1b	8,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+2=5	
55	T1c	6,20	2,5	38,0	6,6	1	6	16,67	2,5	8,0	31,20	0	0	0	3+3=6	
56	T2b	5,70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
57	T2a	7,70	1,5	36,5	4,1	2	7	28,57	1,0	5,5	18,20	0	0	0	3+3=6	
58	T2a	4,10	10,0	34,5	29,0	2	7	28,57	5,0	7,0	71,40	1	0	0	3+3=6	
59	T2a	16,20	1,0	60,5	1,6	1	11	9,10	1,0	8,0	12,50	0	0	0	3+3=6	
60	T2a	4,30	2,5	14,0	17,8	2	5	40,00	2,0	3,0	66,70	0	0	0	3+3=6	
61	T2c	8,20	44,5	74,0	60,1	8	8	100,00	7,0	7,0	100,00	0	0	1	3+4=7	
62	T2b	0,60	0,5	53,0	0,9	1	7	14,29	0,5	7,0	7,10	0	0	0	3+3=6	
63	T2a	14,60	4,0	84,0	4,8	2	13	15,38	2,0	5,0	40,00	0	0	0	3+3=6	
64	T2a	19,30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6	
65	T2b	16,00	5,0	65,0	7,7	2	9	22,22	2,0	4,0	50,00	0	0	0	3+3=6	
66	T2a	12,80	3,1	31,5	9,8	3	6	50,00	1,5	5,5	27,20	0	0	0	3+3=6	
67	T2b	8,20	31,0	55,0	56,4	4	7	57,14	9,0	10,0	100,00	1	0	0	3+5=8	
68	T1c	11,30	16,0	57,0	28,0	3	7	42,86	7,0	8,0	87,50	0	0	0	4+5=9	
69	T1c	20,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6	
70	T2a	7,70	16,0	56,0	28,6	4	9	44,44	15,0	18,0	83,30	1	0	1	3+4=7	
71	T2a	11,80	3,0	25,0	12,0	1	7	14,29	3,0	7,0	42,80	0	0	0	3+3=6	
72	T2a	2,10	0,5	47,0	1,06	1	7	14,29	0,5	8,0	6,25	0	0	0	3+3=6	
73	T2a	4,60	3,5	43,0	8,1	2	7	28,57	3,0	9,0	33,30	0	0	0	3+3=6	
74	T1b	12,80	5,5	34,0	16,2	2	7	28,57	5,0	5,5	90,00	0	0	0	3+4=7	
75	T1b	7,70	3,5	9,0	38,9	2	2	100,00	1,5	4,0	62,50	0	0	0	3+4=7	
76	T2a	13,50	8,5	44,5	19,1	2	7	28,57	5,0	9,0	100,00	0	0	1	3+4=7	

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFCTF	% NFC	MFCCMF	% MFC	IP	Mco	FG	GL	BTR
77	T1a	7,30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2+2=4
78	T2b	9,10	6,0	40,0	15,0	5	7	71,43	2,0	7,0	28,60	0	0	0 3+3=6
79	T2	1,30	1,0	44,0	2,3	2	6	33,33	0,5	8,0	6,25	0	0	0 3+3=6
80	T1c	11,80	7,5	29,0	25,9	2	5	40,00	4,0	6,0	66,70	0	0	0 4+3=7
81	T2a	5,60	1,0	43,5	2,3	1	7	14,29	1,0	6,0	16,70	0	0	0 3+3=6
82	T2a	9,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6
83	T2a	22,10	11,5	37,0	31,1	7	7	100,00	3,0	3,0	100,00	1	0	0 3+5=8
84	T2a	7,10	3,0	39,0	7,7	2	6	33,33	2,5	10,0	25,00	0	1	0 3+3=6
85	T2a	9,80	2,0	61,0	3,3	1	7	14,29	2,0	14,0	14,30	0	0	0 3+3=6
86	T1c	5,60	2,5	79,0	3,2	1	8	12,50	2,5	16,0	15,60	0	0	0 3+3=6
87	T1c	11,40	6,0	38,0	15,8	1	6	16,67	6,0	8,0	75,00	0	0	0 3+3=6
88	-	6,80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6
89	T2a	9,70	11,0	15,0	73,3	1	1	100,00	11,0	15,0	73,30	0	0	0 3+4=7
90	T2b	7,50	8,5	71,5	11,6	5	13	38,46	3,0	7,0	42,90	0	0	0 3+3=6
91	T2a	9,14	5,0	37,0	13,5	3	7	42,86	2,0	6,0	33,30	0	0	0 3+3=6
92	T1c	14,60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
93	T2a	9,30	5,5	54,0	10,2	3	7	42,86	3,0	12,0	25,00	0	0	0 3+3=6
94	T2b	12,70	11,0	21,0	52,4	3	3	100,00	5,0	6,0	100,00	1	1	0 3+4=7
95	T1a	5,10	1,0	28,0	3,6	1	6	16,67	1,0	6,0	16,60	0	0	0 3+3=6
96	T2a	11,40	14,0	57,5	24,3	8	10	80,00	3,0	8,0	37,50	0	1	1 3+4=7
97	T2a	9,10	2,0	30,0	6,7	2	5	40,00	1,5	6,0	25,00	0	0	0 3+3=6
98	T2a	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4+5=9
99	T1c	8,40	2,0	37,0	5,4	1	8	12,50	2,0	9,0	22,20	0	0	0 3+3=6
100	T2a	5,60	13,0	46,0	28,3	2	7	28,57	7,0	8,0	87,50	0	1	0 3+3=6
101	T2b	5,80	9,5	55,0	17,3	5	9	55,55	3,0	5,0	66,70	0	0	0 3+3=6
102	T1c	22,00	6,0	65,0	9,2	3	12	25,00	2,0	5,0	50,00	0	0	0 3+3=6
103	T1c	6,50	4,0	95,5	4,2	1	13	7,70	4,0	9,0	44,40	0	0	1 3+4=7
104	T2a	5,53	10,5	31,0	33,9	3	6	50,00	4,0	4,0	100,00	0	0	1 3+4=7
105	T2b	26,89	6,5	50,0	13,0	4	7	57,14	4,0	11,0	36,40	1	0	0 3+3=6

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFCTF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GL	BTR
106	T2b	15,00	16,1	68,5	23,5	5	7	71,43	6,0	11,0	54,50	1	0	0	3+5=8
107	T2a	5,59	15,0	46,5	32,3	5	9	55,55	4,5	6,0	80,00	0	1	0	3+3=6
108	T2b	28,50	24,0	56,0	42,9	5	6	83,33	8,5	9,0	94,40	1	0	0	3+3=6
109	T2a	5,08	5,0	20,0	25,0	3	6	50,00	2,5	5,5	50,00	0	0	0	3+3=6
110	T2a	3,74	10,0	29,0	34,5	3	6	50,00	5,0	8,0	100,00	1	0	0	3+4=7
111	T1c	6,35	6,5	34,0	19,1	3	9	33,33	4,0	5,0	80,00	0	0	0	3+3=6
112	T2a	4,30	0,5	31,0	1,6	1	10	10,00	0,5	3,5	14,30	0	0	0	3+3=6
113	T2a	7,20	26,0	38,0	68,4	3	4	75,00	7,0	10,0	70,00	0	0	0	3+3=6
114	T2b	16,90	21,0	35,0	60,0	4	7	57,14	8,0	8,0	100,00	0	0	0	3+4=7
115	T1a	0,60	0	27,0	0	0	12	-	0	0	0	0	0	0	2+2=4
116	T1c	4,40	2,5	16,0	15,6	2	2	100,00	1,5	6,0	25,00	0	0	0	3+3=6
117	T2a	6,20	15,5	47,0	32,9	3	6	50,00	6,5	8,0	81,20	0	1	0	3+4=7
118	T2a	13,80	1,5	33,5	4,5	2	12	16,67	1,0	2,0	50,00	0	0	0	3+3=6
119	T1c	7,70	12,0	23,0	52,2	5	6	83,33	4,0	4,0	100,00	0	0	0	3+4=7
120	T1a	1,20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6
121	T2a	15,00	5,0	33,5	14,9	1	11	9,10	5,0	5,5	90,90	0	0	0	3+4=7
122	T2	6,30	10,5	65,0	16,1	4	11	36,36	4,5	10,0	50,00	0	1	0	4+4=8
123	T1c	4,00	5,0	44,5	11,2	1	7	14,29	5,0	5,5	90,90	1	0	0	3+3=6
124	T2a	9,30	6,0	33,0	18,2	2	5	40,00	5,5	8,0	69,00	0	0	0	3+3=6
125	T2a	4,50	4,5	40,0	11,25	2	6	33,33	4,0	7,0	57,10	0	0	0	3+4=7
126	T1c	4,50	17,0	59,0	28,8	4	9	44,44	8,0	11,0	72,70	0	0	0	3+3=6
127	T1c	5,10	2,5	44,0	5,7	1	6	16,67	2,5	9,5	26,30	0	0	0	3+4=7
128	T2a	5,10	2,0	106,0	1,9	1	16	6,25	1,5	3,5	42,80	0	0	0	3+3=6
129	T1c	7,80	1,0	87,0	1,2	1	13	7,69	1,0	10,0	10,00	0	0	0	3+3=6
130	T1a	29,70	1,0	35,0	2,9	1	2	50,00	1,0	4,0	25,00	0	0	0	3+3=6
131	T2a	21,00	16,5	62,5	26,4	7	13	53,85	6,5	7,0	92,80	0	0	0	3+4=7
132	T2b	28,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
133	T2a	19,40	5,0	5,5	90,9	1	1	100,00	5,0	5,5	90,90	0	0	0	3+3=6
134	T1c	7,60	12,5	88,5	14,1	4	12	33,33	6,0	9,0	66,50	0	0	0	3+3=6

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFCTF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GL	BTR
135	T1c	7,80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
136	T2a	8,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
137	T1c	13,40	9,5	27,5	34,5	4	6	66,67	4,0	5,0	80,00	0	0	0	3+3=6
138	T2a	8,68	1,0	17,0	5,9	1	2	50,00	1,0	9,0	11,10	1	0	0	3+3=6
139	T1c	15,60	6,0	84,0	7,1	3	12	25,00	3,5	11,0	31,80	0	0	0	3+3=6
140	T1c	10,10	2,5	43,0	5,8	1	6	16,67	2,5	8,0	31,20	0	0	0	3+3=6
141	T2a	3,50	15,0	58,0	25,9	4	8	50,00	4,0	11,0	83,30	1	0	1	3+3=6
142	T1c	7,40	2,5	28,0	8,9	1	6	16,67	2,5	15,0	16,70	0	0	0	3+3=6
143	T2a	9,40	2,5	25,0	10,0	1	4	25,00	2,5	9,5	26,30	0	0	0	3+3=6
144	T2a	11,40	25,5	75,0	34,0	6	8	75,00	8,0	11,0	72,70	0	1	0	3+4=7
145	T2a	10,50	8,0	84,0	9,5	3	13	23,08	5,0	6,5	76,90	0	0	1	3+3=6
146	T2a	4,60	3,5	44,5	7,9	2	10	20,00	2,5	6,0	41,70	0	1	0	3+3=6
147	T2a	4,20	3,5	59,0	5,9	4	8	50,00	1,5	10,0	21,40	1	0	0	3+3=6
148	T2a	13,00	1,5	72,0	2,1	1	14	7,14	1,5	4,0	37,50	1	0	0	3+3=6
149	T1c	7,76	13,0	102,0	12,7	7	17	41,18	4,0	7,0	57,10	0	0	1	4+5=9
150	T1c	13,50	5,5	51,0	10,8	2	11	18,18	3,5	6,0	58,00	0	0	0	3+4=7
151	T2a	8,80	2,2	98,0	2,2	3	12	25,00	1,5	9,0	16,70	0	0	1	3+3=6
152	T2a	13,50	4,1	23,0	17,8	3	7	42,85	2,0	3,5	57,10	0	0	0	3+3=6
153	T1c	5,50	1,5	4,5	33,3	1	1	100,00	1,5	4,5	33,30	0	0	0	3+3=6
154	T1c	4,60	4,5	35,0	12,8	2	3	-	3,0	6,0	50,00	0	0	0	3+4=7
155	T2a	8,90	2,7	42,5	6,3	5	12	41,67	1,0	3,0	33,30	0	1	0	3+3=6
156	T1c	13,30	2,5	49,0	5,1	2	8	25,00	2,0	7,0	28,60	1	0	0	3+3=6
157	T1c	5,60	2,5	27,5	9,0	2	7	28,57	1,5	1,5	100,00	0	0	0	3+3=6
158	T1c	10,10	2,0	80,5	2,5	1	13	7,69	2,0	8,0	25,00	0	0	0	3+3=6
159	T2a	5,90	5,0	36,0	13,9	5	12	41,67	1,5	2,0	75,00	0	0	0	3+3=6
160	T2a	9,60	15,0	22,0	68,2	4	5	80,00	7,0	7,0	100,00	0	0	1	3+3=6
161	T2a	22,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+4=7
162	T1c	6,30	1,5	106,0	1,4	1	16	6,25	1,5	3,0	11,50	0	0	0	3+3=6
163	T1c	6,90	1,0	78,5	1,3	2	9	22,22	0,5	4,5	11,10	0	0	0	3+3=6

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFCTF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GL	BTR
164	T2a	11,30	6,5	20,0	30,2	-	-	100,00	4,0	6,0	66,70	0	0	0	4+3=7
165	T2a	8,90	29,5	114,0	25,9	13	16	81,25	5,0	6,0	83,30	0	0	1	3+4=7
166	T1c	7,60	6,0	133,5	4,5	3	12	25,00	4,0	8,5	47,00	1	1	0	3+3=6
167	T1c	7,30	0,5	29,0	1,7	1	6	16,67	0,5	6,0	8,30	0	0	0	3+3=6
168	T2b	5,10	5,5	82,0	6,7	5	11	45,45	2,0	7,0	28,60	0	0	0	3+3=6
169	T1c	8,40	0,5	49,0	1,02	1	11	9,10	0,5	6,0	8,30	0	0	0	3+3=6
170	T1c	9,60	5,5	35,5	15,5	2	6	33,30	3,0	10,0	45,40	0	0	0	3+3=6
171	T2a	11,90	5,5	42,0	13,1	2	8	25,00	5,0	7,0	71,00	0	0	1	3+4=7
172	T2a	4,80	1,0	72,0	1,4	1	12	8,33	1,0	7,0	14,30	0	0	0	3+3=6
173	T2a	15,30	48,5	89,0	54,5	10	12	83,33	8,0	12,0	93,70	1	1	1	3+4=7
174	T1c	13,30	10,5	37,0	28,4	7	8	87,50	2,5	6,5	45,40	0	0	0	3+4=7
175	T1c	14,40	2,0	10,0	20,0	1	2	50,00	2,0	8,0	25,00	0	0	0	3+3=6
176	T1c	7,93	10,5	90,0	11,7	4	10	40,00	4,0	7,0	57,10	0	0	0	3+3=6
177	T2b	7,13	16,5	30,0	55,0	3	4	75,00	3,0	4,0	75,00	0	1	0	3+4=7
178	T2a	13,30	4,0	60,5	6,6	2	9	22,22	2,0	6,0	44,40	1	0	1	4+3=7
179	T2a	13,30	29,5	37,0	79,7	4	4	100,00	9,0	9,0	100,00	1	0	1	3+3=6
180	-	5,05	8,5	91,0	9,3	6	12	50,00	3,0	9,0	50,00	0	0	0	3+4=7
181	T1c	7,96	9,5	95,5	9,9	5	12	41,67	5,0	7,5	66,70	1	0	0	3+4=7
182	T1c	5,40	3,5	87,0	4,0	4	12	33,33	1,5	11,5	18,20	0	0	0	3+3=6
183	T2a	9,40	12,0	61,0	19,7	1	6	16,67	12,0	18,0	66,70	0	1	0	3+3=6
184	T2a	7,20	8,5	70,0	12,1	2	11	18,18	7,5	8,0	93,70	1	1	1	3+3=6
185	T1c	4,18	13,0	64,5	20,1	4	10	40,00	6,0	9,5	63,20	0	1	0	3+3=6
186	T2a	4,50	13,0	42,0	30,9	4	6	66,67	6,0	10,5	60,00	0	1	0	3+3=6
187	T1c	12,10	14,5	47,0	30,8	4	8	50,00	5,5	7,0	87,50	0	1	0	3+4=7
188	T2a	18,10	6,1	104,0	5,9	4	14	28,57	4,0	11,0	36,40	0	0	0	3+4=7
189	T2a	8,27	28,5	41,5	68,7	2	3	66,67	26,5	28,0	94,60	1	0	0	3+4=7
190	T1c	11,00	21,0	70,0	30,0	6	12	50,00	7,0	8,0	87,50	1	1	0	3+4=7
191	T2a	7,00	2,5	31,0	8,1	1	xs	-	2,5	7,5	33,30	0	1	0	3+3=6
192	T2a	9,60	6,0	38,0	15,8	3	12	25,00	2,0	3,0	66,70	0	0	0	3+3=6

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFCTF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GL	BTR
193	T1c	15,60	6,1	44,5	13,7	2	12	16,67	6,0	8,5	70,60	0	0	0	3+4=7
194	T1c	5,70	4,5	20,0	22,5	2	3	66,67	4,0	8,0	50,00	0	1	0	3+3=6
195	T1c	11,10	3,0	43,5	6,9	4	6	66,67	1,0	4,0	25,00	0	0	0	3+3=6
196	T2a	14,90	17,6	85,0	20,7	5	12	41,67	12,0	17,5	68,60	1	0	0	3+4=7
197	T1c	12,30	1,5	44,5	3,4	2	8	25,00	1,0	5,0	20,00	1	0	0	3+3=6
198	T1c	9,98	12,5	102,0	12,2	5	12	41,67	4,5	12,0	38,90	0	0	0	3+4=7
199	T1c	12,20	0,5	82,0	0,6	1	16	6,25	0,5	7,5	6,70	0	0	0	3+3=6
200	T1c	6,61	1,5	51,0	2,9	1	6	16,67	0,5	8,0	1,00	0	0	0	3+3=6
201	-	5,40	2,0	38,0	5,3	1	6	16,67	2,0	8,0	25,00	0	0	0	3+3=6
202	T1c	7,00	4,0	47,0	8,5	2	18	11,11	3,5	3,5	100,00	0	0	0	3+3=6
203	T1c	5,50	0,7	81,5	1,0	3	18	16,67	0,5	5,0	3,60	0	0	0	3+3=6
204	T2a	5,10	3,0	28,0	10,7	4	7	57,14	1,5	1,5	100,00	0	0	0	3+3=6
205	T1c	6,10	30,0	85,5	35,1	9	18	50,00	6,0	7,0	85,70	0	1	0	3+3=6
206	T2a	20,00	2,0	4,5	44,4	2	2	100,00	1,5	4,0	37,50	0	0	0	4+3=7
207	T1c	10,00	1,0	48,0	2,6	1	8	12,50	1,0	8,0	12,50	0	0	0	3+3=6
208	T2a	16,00	12,0	82,0	14,6	5	12	41,67	4,5	10,5	60,00	1	0	0	3+4=7
209	T2c	13,00	2,0	66,5	3,0	2	12	16,67	1,0	3,0	33,30	0	0	0	3+3=6
210	T1c	5,90	4,5	50,0	9,0	3	8	37,50	3,0	5,0	60,00	0	0	0	3+3=6
211	T1c	5,18	1,0	2,5	40,0	1	1	100,00	1,0	2,5	40,00	0	0	0	3+4=7
212	T1c	4,80	3,0	58,0	5,2	3	12	25,00	2,0	5,0	40,00	0	0	0	3+3=6
213	T2a	5,50	15,5	61,0	25,4	3	11	27,27	7,0	9,0	100,00	1	0	0	3+3=6
214	T1c	3,94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+4=7
215	T1c	5,70	2,0	64,5	3,1	2	12	16,67	1,0	3,5	28,60	0	0	0	3+3=6
216	T1c	7,00	46,5	138,5	33,6	9	13	69,23	19,0	21,0	90,50	1	1	0	3+3=6
217	T1c	9,80	6,5	72,0	9,0	2	8	25,00	3,5	8,0	43,70	0	0	0	3+3=6
218	T2b	5,70	8,6	42,0	20,4	5	12	41,67	5,0	6,0	83,34	0	0	0	3+4=7
219	T2b	5,30	3,1	54,0	5,7	2	6	33,33	3,0	12,0	20,00	0	0	0	3+3=6
220	T2b	21,00	5,0	52,0	10,0	3	12	25,00	2,0	6,0	33,30	0	0	0	3+3=6
221	T1c	6,80	2,0	51,0	3,9	1	6	16,67	2,0	11,5	18,20	0	0	0	3+3=6

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFCTF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GL	BTR
222	T1c	3,45	6,0	93,0	6,4	3	13	23,08	3,0	8,0	37,50	0	0	0	3+3=6
223	T2b	3,60	6,0	63,5	9,4	4	13	30,77	1,0	3,0	33,30	0	0	0	3+3=6
224	T2b	4,90	11,0	26,5	41,5	4	8	50,00	6,0	6,0	100,00	1	1	0	3+3=6
225	T1c	12,80	1,0	65,5	1,5	2	12	16,67	0,5	4,0	12,50	0	0	0	3+3=6
226	T1c	5,00	2,5	84,0	2,9	2	12	16,67	1,5	6,0	25,00	0	0	0	3+3=6
227	T1c	5,50	-	84,0	-	-	12	-	-	-	-	0	0	0	3+3=6
228	T2a	14,10	15,0	47,0	32,0	3	7	42,86	5,5	7,0	78,60	0	1	0	3+3=6
229	T2a	2,00	5,0	63,5	7,8	2	9	22,22	3,0	4,5	66,70	0	0	0	3+4=7
230	T2a	8,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4+4=8
231	T1c	11,00	5,5	51,5	10,7	3	13	23,08	4,0	4,5	88,90	0	0	0	3+3=6
232	T1c	5,70	18,0	115,0	15,6	4	12	33,33	6,0	13,0	46,10	0	0	0	3+3=6
233	T1c	7,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6
234	T2a	12,00	10,5	26,0	40,4	3	6	50,00	6,0	7,0	85,70	0	0	0	3+4=7
235	T2a	12,00	27,0	59,5	45,4	4	8	50,00	10,0	12,0	83,30	1	0	0	3+4=7
236	T1c	18,30	10,1	81,5	12,4	5	12	41,67	5,5	11,5	47,80	0	0	1	3+3=6
237	T1c	5,00	4,5	53,0	8,5	2	6	33,33	4,0	9,0	44,40	1	0	0	3+4=7
238	T1c	9,14	7,0	36,0	19,4	2	9	22,22	5,0	5,0	100,00	0	0	0	3+3=6
239	T1c	21,90	14,0	87,0	16,1	4	8	50,00	6,5	10,0	75,00	0	0	0	3+4=7
240	T1c	6,80	14,0	81,0	17,3	3	12	25,00	5,5	6,0	91,70	0	0	0	4+3=7
241	T2a	2,60	7,5	149,5	5,0	5	17	29,41	4,0	11,0	36,40	0	0	0	3+4=7
242	T1c	8,80	7,5	102,5	7,3	2	12	16,67	7,0	9,0	77,80	0	0	0	3+4=7
243	T2b	6,10	15,5	28,0	55,4	4	4	100,00	4,5	11,0	41,00	0	0	0	3+3=6
244	T1c	7,80	3,5	81,5	4,3	3	12	25,00	2,5	6,0	41,70	0	0	0	3+3=6
245	T1c	20,00	9,0	18,0	50,0	3	3	100,00	4,0	7,0	57,10	1	0	0	3+4=7
246	-	3,40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6
247	T1c	7,60	16,5	57,5	28,7	3	8	37,50	6,0	9,5	91,70	1	0	0	3+4=7
248	T1c	8,00	20,0	87,0	23,0	9	12	75,00	5,5	9,0	61,10	1	0	1	4+3=7
249	T2a	5,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+4=7
250	T1c	4,20	26,0	67,5	38,5	9	10	90,00	5,0	9,0	55,50	1	0	0	3+4=7

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFCTF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GL	BTR
251	T1c	8,50	11,5	53,0	21,7	4	8	50,00	5,0	10,0	50,00	0	0	0	3+4=7
252	T1c	6,90	9,0	81,5	11,0	3	9	33,33	4,0	6,0	66,70	0	0	1	4+3=7
253	T1c	8,50	3,0	75,5	3,9	2	8	25,00	2,5	15,0	16,70	0	0	0	3+3=6
254	T1c	10,50	8,0	53,5	14,9	4	12	33,33	4,5	5,0	90,00	0	0	0	4+3=7
255	T1c	28,00	18,0	39,0	46,1	3	4	75,00	6,0	11,0	54,50	0	0	0	3+4=7
256	T1c	5,50	11,0	63,5	17,3	2	6	33,33	6,0	7,0	100,00	0	0	0	3+3=6
257	T2	5,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+4=7
258	T2c	10,26	4,0	28,5	14,0	3	6	50,00	2,0	6,0	33,30	0	0	0	3+3=6
259	T1c	6,00	12,5	43,0	29,0	3	7	42,86	5,0	5,5	90,90	0	0	0	4+3=7
260	T1c	7,70	0,6	78,5	0,8	2	17	11,76	0,5	4,5	11,10	0	0	0	3+3=6
261	T2a	8,40	5,5	41,0	13,4	3	9	33,33	2,5	2,5	100,00	0	0	0	3+3=6
262	T1c	10,10	6,5	58,5	11,1	3	14	21,43	3,0	7,0	42,90	0	0	1	3+4=7
263	T1c	6,87	2,0	4,0	50,0	1	1	100,00	2,0	4,0	50,00	0	0	0	3+3=6
264	T1c	8,10	0,5	90,0	0,5	1	13	7,69	0,5	11,0	4,50	0	0	0	3+4=7
265	T1c	7,40	3,0	83,0	3,6	3	10	33,33	1,5	8,0	18,75	0	0	0	3+4=7
266	T1c	4,86	6,0	45,0	13,3	2	8	25,00	4,5	9,0	50,00	0	0	0	3+3=6
267	T2a	5,18	4,0	28,5	14,0	3	6	50,00	1,5	5,0	30,00	0	0	0	3+3=6
268	T1c	11,70	0,5	118,0	0,4	1	17	5,88	0,5	11,0	4,50	0	0	0	3+3=6
269	T1c	1,50	19,0	94,5	20,1	7	16	43,75	4,5	5,0	90,00	0	0	0	3+3=6
270	-	15,00	61,5	105,5	58,3	11	12	91,67	11,5	11,5	100,00	1	0		3+5=8
271	T2b	17,00	18,5	77,5	23,8	7	15	46,67	5,0	9,0	70,00	1	1	1	3+4=7
272	T1c	4,50	1,0	89,5	1,1	1	12	8,33	1,0	17,0	5,80	0	0	0	3+3=6
273	T1c	11,00	28,0	77,5	36,1	9	13	69,23	7,0	8,0	87,50	0	0	0	3+4=7
274	T2a	12,70	19,5	104,5	18,7	5	13	38,46	5,5	14,0	62,50	0	0	0	3+4=7
275	T1c	5,70	3,0	62,5	4,8	1	12	8,33	2,0	3,0	66,70	0	0	0	4+5=9
276	T1c	6,80	30,0	133,0	22,5	6	16	37,50	7,0	9,0	77,80	0	0	0	3+4=7
277	T1c	9,56	14,5	80,0	18,1	3	12	25,00	6,5	7,5	100,00	0	0	0	3+4=7
278	T1c	7,95	8,5	76,5	11,1	7	12	58,33	3,5	7,0	50,00	0	0	0	3+4=7
279	T1c	4,33	3,5	92,0	3,8	2	12	16,67	2,0	11,0	18,20	0	0	0	3+4=7

n	EC	PSA	ETC	ETF	% ETC	NFC	TF	% NFC	MFC	CMF	% MFC	IP	Mco	FG	GLBTR
280	T2a	8,20	2,5	56,0	4,5	1	8	12,50	2,5	6,0	41,70	0	1	0	3+3=6
281	T1	3,69	1,0	83,0	1,2	1	13	7,69	1,0	4,0	25,00	0	0	0	3+3=6
282	T1c	6,70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6
283	T1c	8,60	38,0	55,5	68,5	9	12	75,00	8,0	8,0	25,00	1	1	1	4+3=7
284	T2a	4,00	3,5	27,5	12,7	2	4	50,00	3	7	42,90	0	0	0	3+3=6
285	T2a	3,10	3,5	75,0	4,7	2	12	16,67	2,5	4	62,50	0	0	0	3+4=7
286	T1c	7,70	19,5	67,0	29,1	6	12	50,00	5	6	83,30	1	0	0	3+3=6
287	T2c	6,50	7,0	38,0	18,4	2	6	33,33	5,5	7,5	73,30	0	0	1	4+4=8
288	T1c	7,76	16,5	57,0	28,9	7	8	87,50	5,5	8	68,70	1	1	0	3+3=6
289	T2a	6,50	1,0	57,5	1,7	1	10	10,00	1	3	33,30	0	0	0	3+3=6
290	T2a	11,30	17,0	68,5	24,8	6	12	50,00	4,5	4,5	100,00	0	0	0	3+5=8
291	T1c	6,46	3,5	38,0	9,2	2	4	50,00	3	8	37,50	1	0	0	3+3=6
292	T1c	11,70	1,5	136,0	1,1	1	20	5,00	1,5	7	21,40	0	0	0	3+3=6
293	T2a	6,00	5,0	26,0	19,2	4	4	100,00	2	10	20,00	0	0	0	3+3=6
294	T2a	14,90	12,5	17,0	73,5	2	2	100,00	8	9	88,90	0	0	1	4+3=7
295	T1c	6,40	1,0	72,0	1,4	1	12	8,33	1,0	7	14,30	0	0	0	3+3=6
296	T1c	3,98	14,5	53,5	27,1	7	12	58,33	4,0	7	31,80	0	0	0	3+3=6
297	T1c	3,10	2,0	45,0	4,4	1	6	16,67	2,0	5	40,00	0	0	0	3+4=7
298	T1c	3,50	2,5	53,5	4,7	3	12	25,00	1,5	4	37,50	0	0	0	3+3=6
299	T1c	5,20	0,5	44,5	1,1	1	6	16,67	0,5	9,5	9,50	0	0	0	3+3=6
300	T1c	5,30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+3=6

n- Número sequencial das biópsias transretais; **ID**- Idade dos pacientes (anos); **EC**- Estádio clínico; **PSA**- Antígeno prostático específico (ng/mL); **ETC**- Extensão total do carcinoma nos fragmentos examinados (mm); **ETF**- Extensão total dos fragmentos examinados (mm); **%ETC**- Percentagem da extensão em mm do carcinoma em relação a todos os fragmentos examinados; **NFC**- Número de fragmentos com carcinoma; **TF**- Número total de fragmentos examinados; **%NFC**- Percentagem do número de fragmentos com carcinoma em relação ao total de fragmentos examinados; **MFC**- Maior foco de carcinoma em um único fragmento (mm); **CMF**- Comprimento do fragmento com o maior foco de carcinoma (mm); **%MFC**- Percentagem do maior foco de carcinoma em mm encontrado em um único fragmento; **IP**- Presença (1) ou ausência (0) de invasão perineural; **Mco**- Presença (1) ou ausência (0) de micronódulos colágenos; **FG**- Presença (1) ou ausência (0) de estruturas glomeruloides; **GLBTR**- Graduação histológica de Gleason na biópsia transretal; (-) - Não descritos

Na Tabela 5 observa-se a distribuição das características clinicopatológicas de todos os pacientes submetidos a biópsia transretal e, comparativamente na Tabela 6, a distribuição dos mesmos dados em biópsias estendidas (no mínimo sete fragmentos examinados).

Tabela 5- Distribuição de características clinicopatológicas em pacientes submetidos a biópsias transretais (N=300)

PSA pré-operatório (ng/mL)	
(média ± DP)	9,7 ± 6,5
Mediana	8,2
Amplitude	49,7
Máxima	50
Mínima	0,3
Estádio clínico	
T1c	121 (43,5%)
T2	157 (56,5%)
Formações glomeruloides	
Ausentes	237 (89,4%)
Presentes	28 (10,6%)
Invasão perineural	
Ausente	217 (81,6%)
Presente	49 (18,4%)
Micronódulos colágenos	
Ausentes	232 (87,2%)
Presentes	34 (12,8%)

Densidade do PSA	
(média±DP)	0,34±1,15
Mediana	0,23
Amplitude	19,24
Máxima	19,25
Mínima	0,01
Graduação histológica de Gleason	
< 7	189(65,6%)
≥ 7	99(34,4%)

Tabela 6- Distribuição de dados clinicopatológicos em pacientes submetidos a biópsias transretais estendidas (N=170)

PSA pré-operatório (ng/mL)	
(média ± DP)	9,2 ± 4,5
Mediana	8,2
Amplitude	21,4
Máxima	22
Mínima	0,6
Estádio clínico	
T1c	83(50,3%)
T2	82(49,7%)
Formações glomeruloides	
Ausentes	148(88,1%)
Presentes	20(11,9%)
Invasão perineural	
Ausente	133(79,2%)
Presente	35(20,8%)

Micronódulos colágenos	
Ausentes	145(86,3%)
Presentes	23(13,7%)
Densidade do PSA	
(média ± DP)	0,38 ± 1,51
Mediana	0,22
Amplitude	19,22
Máxima	19,25
Mínima	0,03
Graduação histológica de Gleason	
< 7	104(61,9%)
≥ 7	64 (38,1%)

Observa-se na Tabela 7 os dados da extensão tumoral dos pacientes com biópsia transretal estendida.

Tabela 7- Aferições da extensão tumoral nas biópsias transretais estendidas (N=168)

Nº de fragmentos positivos do total de fragmentos (NFC)	
(média ± DP)	3,6 ± 0,2
Mediana	3,0
Amplitude	12,0
Mínimo	1,0
Máximo	13,0
% de fragmentos positivos em relação a todos os fragmentos (%NFC)	
(média ± DP)	35,4 ± 1,7
Mediana	28,6
Amplitude	95,0
Mínimo	5,0
Máximo	100,0

Extensão linear em mm do carcinoma do total de fragmentos (ETC)

(média ± DP)	9,9 ± 0,8
Mediana	6,0
Amplitude	60,0
Mínimo	0,5
Máximo	61,5

% da extensão linear em mm do carcinoma em relação ao total de fragmentos (%ETC)

(média ± DP)	16,2 ± 1,3
Mediana	11,6
Amplitude	99,6
Mínimo	0,4
Máximo	100,0

Maior extensão linear de carcinoma num único fragmento do total de fragmentos (MFC)

(média ± DP)	3,9 ± 0,2
Mediana	3,5
Amplitude	18,5
Mínimo	0,50
Máximo	19,0

% da extensão linear do carcinoma presente em um único fragmento (%MFC)

(média ± DP)	54,6 ± 2,3
Mediana	50,0
Amplitude	96,4
Mínimo	3,6
Máximo	100,0

DP: desvio padrão

5.1.1.3- Graduação histológica de Gleason nas biópsias transretais

No total das 288 biópsias, foram observados três pacientes com graduação histológica final de Gleason 4 (1,0%), um paciente com graduação final 5 (0,3%), cento e oitenta e cinco pacientes com graduação 6 (64,2%), oitenta e quatro pacientes com graduação histológica de Gleason 7 (29,2%), dez pacientes com graduação 8 (3,5%) e cinco pacientes com graduação 9 (1,7%). (Tabela 8)

Tabela 8- Graduação histológica de Gleason no total de biópsias (N=288)

Graduação histológica final de Gleason	Número de pacientes	%
4	3	1,0
5	1	0,3
6	185	64,2
7	84	29,2
8	10	3,5
9	5	1,7

Nas 164 biópsias estendidas foram observados dois pacientes com graduação histológica final de Gleason 4 (1,2%), um paciente com graduação final 5 (0,6%), cento e dez pacientes com graduação 6 (67,1%), quarenta e dois pacientes com graduação histológica de 7 (25,6%), seis pacientes com graduação 8 (3,7%) e três pacientes com graduação 9 (1,8%). (Tabela 9)

Tabela 9- Graduação histológica de Gleason em biópsias estendidas (N=164)

Graduação Histológica final de Gleason	Número de pacientes	%
4	2	1,2
5	1	0,6
6	110	67,1
7	42	25,6
8	6	3,7
9	3	1,8

Em biópsias estendidas, somente 9 dos pacientes apresentaram carcinoma de alto grau (corresponde a 5,5% das biópsias estendidas e 17,6% dos carcinomas com graduação histológica elevada).

5.1.1.4- Identificação de micronódulos colágenos nas biópsias

Conforme a Tabela 3, 232 pacientes (87,2%) não apresentaram micronódulos colágenos na biópsia, em contraposição a 34 deles (12,8%). Quando analisadas as biópsias sextantes estendidas, 23 pacientes (13,7%) apresentaram micronódulos colágenos e 145 (86,3%) não apresentaram esse achado. (Figura 8)

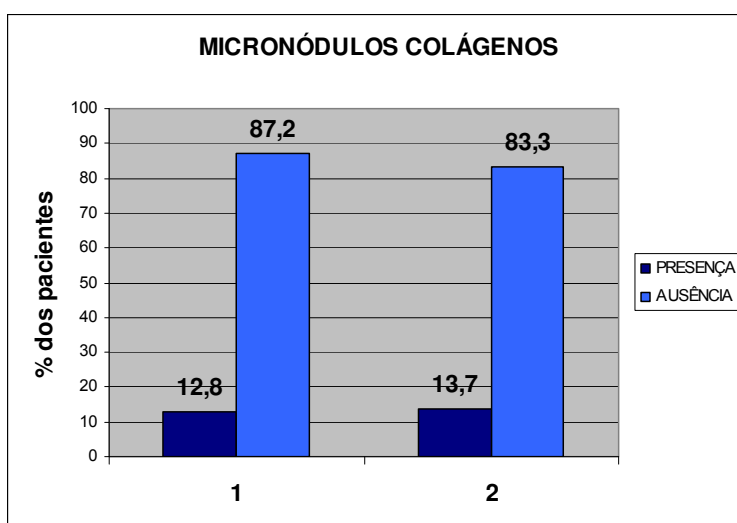


Figura 8- Distribuição das frequências dos micronódulos colágenos nas biópsias transretais. No grupo 1 destacam-se as biópsias sextantes de todos os pacientes e no grupo 2, as biópsias estendidas.

5.1.1.5- Identificação de formações glomeruloides nas biópsias

A presença de estruturas glomeruloides foi identificada em cerca de 10,6% das biópsias transretais examinadas e em 11,9% das biópsias estendidas. (Figura 9)

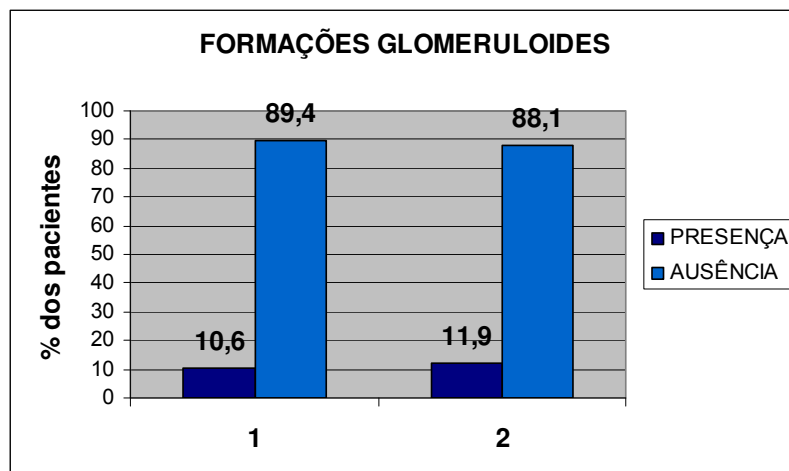


Figura 9- Distribuição das frequências das formações glomeruloides nas biópsias transretais. No grupo 1 destacam-se as biópsias de todos os pacientes e no grupo 2, as biópsias estendidas.

5.1.1.6- Identificação de invasão perineural nas biópsias

Segundo a Tabela 3, 217 pacientes (81,6%) não apresentaram invasão perineural na biópsia, em contraposição a 49 deles (18,4%). Quando analisadas somente as biópsias estendidas, 35 pacientes (20,8%) apresentaram invasão perineural e 133 (79,2%) não apresentaram esse achado. Somente 9% dos pacientes dos pacientes com doença órgão-confinada (N=138) apresentaram invasão perineural (N=10), enquanto que este achado não foi detectado nas biópsias de 91% dos pacientes (N=101). (Figura 10.) Restringindo-se ainda mais a avaliação para as biópsias estendidas dos pacientes com doença órgão-confinada, somente 6 pacientes (9%) apresentavam invasão perineural.

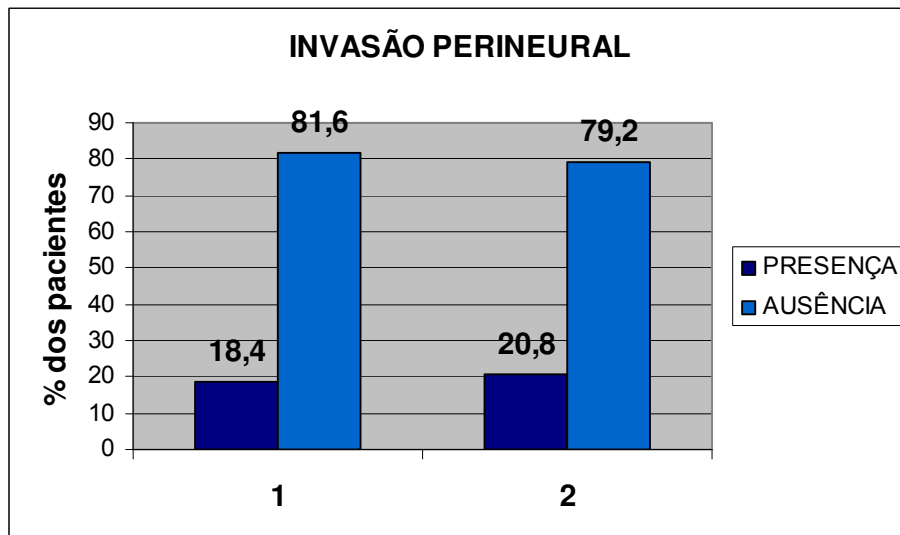


Figura 10- Distribuição das frequências de invasão perineural nas biópsias transretais. No grupo 1 destacam-se as biópsias sextantes de todos os pacientes e no grupo 2, as biópsias estendidas.

5.1.2- Características do material de prostatectomia radical

Todas as prostatectomias radicais foram processadas no laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UNICAMP, conforme evidenciado na Tabela 10.

Tabela 10- Distribuição das características clinicopatológicas de 300 pacientes submetidos a prostatectomia radical

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
001	62	-	29,70	55	0,54	3	1	1	1	1	0	1	-	3+4=7
002	61	-	10,00	-	-	2	1	0	0	0	0	0	-	3+2=5
003	62	-	8,00	23	0,35	4	0	1	1	0	0	0	-	4+3=7
004	46	-	8,40	15	0,56	8	1	0	0	0	0	0	-	3+4=7
005	67	-	11,00	-	-	18	1	1	1	1	0	0	-	3+4=7
006	64	-	11,50	45	0,25	55	1	0	0	0	0	0	-	3+4=7
007	64	-	10,00	40	0,25	10	1	-	0	0	0	1	-	3+3=6
008	57	-	50,00	45	1,11	1	1	1	1	1	1	1	-	3+4=7
009	70	-	10,00	-	-	3	1	-	0	0	0	1	-	3+4=7
010	63	-	9,30	30	0,31	11	1	0	0	0	0	0	-	3+4=7
011	63	-	44,00	30	1,47	99	1	1	1	1	0	0	-	4+3=7
012	67	-	3,60	35	0,10	20	0	0	0	0	0	0	-	3+2=5
013	66	-	13,00	-	-	-	-	0	0	0	0	0	-	3+4=7
014	67	-	4,30	-	-	81	1	0	0	0	0	0	-	3+4=7
015	72	-	16,50	-	-	7	1	1	1	1	1	1	-	3+5=8
016	70	1	25,00	-	-	13	1	0	0	0	0	0	-	3+3=6
017	73	-	21,00	-	-	6	0	1	1	1	0	1	-	3+4=7
018	55	-	18,00	-	-	6	1	1	1	0	0	1	-	3+3=6
019	72	-	12,00	45	0,27	26	0	-	0	0	0	1	11	3+3=6
020	70	-	10,90	30	0,36	16	1	-	0	0	0	1	13	3+4=7
021	71	-	12,80	80	0,16	5	1	-	0	0	0	1	-	3+2=5
022	64	-	20,00	75	0,27	8	1	1	1	1	0	1	225	4+5=9
023	57	0	3,20	40	0,08	6	0	0	0	0	0	0	29	3+3=6
024	49	0	0,90	25	0,04	3	1	-	0	0	0	1	13	3+3=6
025	55	1	16,00	35	0,46	77	0	1	1	0	0	1	50	3+4=7
026	67	0	35,00	30	1,17	12	1	-	0	0	0	1	24	3+4=7
027	62	0	8,50	40	0,21	6	0	0	0	0	0	0	1	3+3=6

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
028	64	0	5,90	-	-	14	1	1	1	1	1	0	40	4+3=7
029	61	0	2,70	20	0,13	49	0	0	0	0	0	0	-	3+3=6
030	68	0	0,28	35	0,01	121	0	-	0	0	0	1	-	3+4=7
031	64	0	18,20	45	0,40	114	0	0	0	0	0	0	34	2+3=5
032	67	0	4,40	45	0,10	22	1	-	0	0	0	1	26	3+4=7
033	64	0	4,60	35	0,13	4	0	-	0	0	0	1	-	3+3=6
034	71	0	11,00	35	0,31	6	1	1	1	1	0	0	66	3+4=7
035	65	0	20,00	45	0,44	10	0	-	0	0	0	1	-	3+4=7
036	67	0	3,43	40	0,09	72	0	0	0	0	0	0	32	3+4=7
037	52	0	20,90	-	-	15	1	1	1	1	1	0	-	3+4=7
038	66	-	15,40	80	19,25	-	-	0	0	0	0	0	13	3+2=5
039	68	-	23,00	50	0,46	9	1	0	0	0	0	0	5	3+3=6
040	72	0	14,60	45	0,32	-	-	0	0	0	0	0	37	3+4=7
041	69	0	12,00	55	0,22	56	1	1	1	0	0	1	66	3+4=7
042	66	0	9,00	30	0,30	121	0	1	1	0	0	0	26	3+3=6
043	68	0	5,40	-	-	6	0	0	0	0	0	0	28	3+4=7
044	68	-	-	110	-	-	-	0	0	0	0	0	12	2+3=5
045	53	0	0,60	35	0,02	30	1	1	1	0	0	0	9	3+4=7
046	61	-	2,30	65	0,03	5	0	1	1	0	0	0	20	3+4=7
047	75	0	18,00	70	0,26	66	1	0	0	0	0	0	12	3+3=6
048	64	-	3,80	30	0,13	23	0	-	0	0	0	1	31	3+2=5
049	73	-	10,00	60	0,17	-	-	1	1	1	0	0	26	3+4=7
050	61	0	9,40	25	0,38	2	1	1	1	1	0	1	33	3+4=7
051	57	0	9,38	30	0,31	13	1	1	1	0	0	1	20	3+4=7
052	52	0	7,00	25	0,28	-	-	0	0	0	0	0	40	3+3=6
053	65	1	6,40	30	0,21	97	0	0	0	0	0	0	1	3+3=6
054	69	0	8,00	-	-	23	0	0	0	0	0	0	60	3+2=5
055	67	0	6,20	45	0,14	37	1	-	0	0	0	1	8	3+3=6
056	65	0	5,70	25	0,23	16	1	1	1	0	0	1	32	3+4=7
057	68	0	7,70	55	0,14	8	1	0	0	0	0	0	1	3+3=6

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
058	60	0	4,10	30	0,14	15	0	-	0	0	0	1	52	3+4=7
059	71	0	16,20	75	0,22	110	0	0	0	0	0	0	6	3+3=6
060	71	0	4,30	40	0,11	19	0	0	0	0	0	0	13	3+2=5
061	65	0	8,20	65	0,13	30	0	1	1	0	0	1	62	3+4=7
062	54	0	0,60	23	0,03	111	0	0	0	0	0	0	2	3+3=6
063	68	0	14,60	70	0,21	-	-	0	0	0	0	0	40	3+2=5
064	58	-	19,30	25	0,77	4	1	1	1	1	1	1	127	4+3=7
065	74	0	16,00	55	0,29	8	1	-	0	0	0	1	11	3+2=5
066	62	1	12,80	40	0,32	63	1	0	0	0	0	0	19	3+3=6
067	64	0	8,20	-	-	-	-	1	1	0	0	0	42	3+4=7
068	68	1	11,30	23	0,49	8	1	0	0	0	0	0	2	4+3=7
069	70	1	20,00	47	0,42	6	1	0	0	0	0	0	-	3+3=6
070	66	1	7,70	18	0,43	108	0	1	1	0	0	1	28	4+3=7
071	64	-	11,80	28	0,42	105	0	-	0	0	0	1	19	3+4=7
072	55	0	2,10	59	0,04	23	0	0	0	0	0	0	0	3+3=6
073	68	0	4,60	41	0,11	36	0	0	0	0	0	0	10	3+3=6
074	65	0	12,80	40	0,32	7	1	1	1	0	0	1	87	4+3=7
075	64	0	7,70	23	0,33	10	0	-	0	0	0	1	51	3+4=7
076	69	0	13,50	40	0,04	4	1	0	0	0	0	0	26	3+4=7
077	63	0	7,30	20	0,37	-	-	0	0	0	0	0	0	-
078	65	0	9,10	55	0,17	107	0	0	0	0	0	0	35	3+4=7
079	62	0	1,30	17	0,08	78	0	0	0	0	0	0	37	3+3=6
080	65	0	11,80	49	0,24	16	0	-	0	0	0	1	38	3+4=7
081	64	0	5,60	47	0,12	97	0	0	0	0	0	0	9	3+3=6
082	68	1	9,50	18	0,53	25	1	-	0	0	0	1	19	3+4=7
083	61	1	22,10	21	1,05	35	1	1	1	0	0	0	46	5+3=8
084	61	0	7,10	48	0,15	-	-	0	0	0	0	0	13	3+3=6
085	73	0	9,80	40	0,24	99	0	0	0	0	0	0	3	3+2=5
086	67	0	5,60	50	0,11	2	0	0	0	0	0	0	13	3+3=6
087	55	1	11,40	18	0,63	101	0	0	0	0	0	0	27	3+3=6

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
088	70	0	6,80	18	0,38	99	0	0	0	0	0	0	-	3+3=6
089	72	0	9,70	33	0,29	10	0	1	1	1	1	1	112	3+4=7
090	58	0	7,50	30	0,25	2	0	-	0	0	0	1	55	3+4=7
091	70	0	9,14	94	0,10	33	0	0	0	0	0	0	31	3+4=7
092	68	1	14,60	38	0,38	17	1	0	0	0	0	0	5	4+3=7
093	57	0	9,30	51	0,18	87	0	-	0	0	0	1	18	3+4=7
094	62	0	12,70	56	0,23	1	1	1	1	1	1	1	64	4+5=9
095	64	0	5,10	25	0,20	44	0	0	0	0	0	0	7	3+2=5
096	62	0	11,40	31	0,37	10	1	-	0	0	0	1	26	3+4=7
097	64	0	9,10	16	0,57	6	0	-	0	0	0	1	44	3+4=7
098	55	1	1,00	18	0,05	105	0	0	0	0	0	0	-	-
099	64	0	8,40	54	0,15	105	0	0	0	0	0	0	2	3+3=6
100	72	0	5,60	60	0,09	39	0	0	0	0	0	0	12	3+4=7
101	67	0	5,80	34	0,17	15	0	0	0	0	0	0	28	3+3=6
102	43	0	22,00	15	1,47	5	1	-	0	0	0	1	54	3+4=7
103	67	0	6,50	27	0,24	88	0	1	1	0	0	0	15	3+4=7
104	68	0	5,53	20	0,28	94	0	-	0	0	0	1	14	3+4=7
105	61	1	26,89	25	1,08	101	0	1	1	0	0	1	25	3+4=7
106	70	1	15,00	55	0,27	40	1	0	0	0	0	0	19	3+5=8
107	52	0	5,59	25	0,22	57	0	0	0	0	0	0	68	3+3=6
108	64	0	28,50	-	-	91	0	1	1	0	0	1	113	3+4=7
109	58	0	5,08	23	0,22	92	0	0	0	0	0	0	75	3+4=7
110	72	0	3,74	29	0,13	85	0	0	0	0	0	0	35	3+4=7
111	68	0	6,35	33	0,19	4	1	-	0	0	0	1	25	3+4=7
112	63	0	4,30	32	0,13	88	0	0	0	0	0	0	2	3+3=6
113	63	0	7,20	47	0,15	36	0	1	1	0	0	0	118	3+4=7
114	51	0	16,9	35	0,48	76	0	1	1	0	0	0	72	3+4=7
115	59	0	0,60	18	0,03	99	0	0	0	0	0	0	13	3+3=6
116	58	0	4,40	21	0,21	99	0	0	0	0	0	0	6	3+3=6
117	63	0	6,20	24	0,26	-	-	0	0	0	0	0	17	3+4=7

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
118	65	0	13,8	43	0,32	86	0	0	0	0	0	0	6	3+3=6
119	54	0	7,70	23	0,33	55	1	1	1	0	0	0	43	3+4=7
120	72	0	1,20	21	0,06	22	0	0	0	0	0	0	13	3+4=7
121	73	0	15,00	21	0,71	53	0	-	0	0	0	1	80	4+3=7
122	67	0	6,30	40	0,16	43	1	0	0	0	0	0	15	4+5=9
123	69	0	4,00	23	0,17	72	1	-	0	0	0	1	20	3+4=7
124	66	0	9,30	25	0,37	7	1	-	0	0	0	1	20	3+4=7
125	69	0	4,50	28	0,16	82	0	0	0	0	0	0	8	3+4=7
126	62	0	4,50	25	0,18	91	0	-	0	0	0	1	130	3+4=7
127	64	0	5,10	43	0,12	87	0	-	0	0	0	1	40	3+4=7
128	55	0	5,10	35	0,15	83	0	0	0	0	0	0	28	3+3=6
129	53	0	7,80	30	0,26	81	0	0	0	0	0	0	1	2+2=4
130	67	1	29,70	130	0,23	9	1	0	0	0	0	0	1	3+3=6
131	65	0	21,00	40	0,52	6	1	-	0	0	0	1	80	4+3=7
132	63	0	28,00	26	1,08	10	1	1	1	1	1	0	37	3+4=7
133	70	0	19,40	25	0,78	62	0	1	1	0	0	1	36	3+4=7
134	61	0	7,60	25	0,30	75	0	-	0	0	0	1	25	3+4=7
135	60	0	7,80	62	0,13	74	0	0	0	0	0	0	2	3+3=6
136	72	0	8,00	28	0,29	36	1	0	0	0	0	0	26	3+4=7
137	49	0	13,40	23	0,58	6	1	-	0	0	0	1	156	3+4=7
138	60	0	8,68	58	0,15	74	0	-	0	0	0	1	22	3+3=6
139	66	0	15,60	54	0,29	14	1	1	1	1	0	1	57	4+3=7
140	66	0	10,10	58	0,17	78	0	-	0	0	0	1	22	3+4=7
141	56	0	3,50	20	0,17	6	1	-	0	0	0	1	36	3+4=7
142	60	0	7,40	43	0,17	84	0	-	0	0	0	1	21	3+3=6
143	53	0	9,40	39	0,24	62	0	0	0	0	0	0	27	3+4=7
144	65	0	11,40	36	0,32	82	0	1	1	1	0	1	147	5+3=8
145	66	0	10,50	43	0,24	64	0	-	0	0	0	1	19	3+4=7
146	58	-	4,60	49	0,09	68	0	0	0	0	0	0	20	3+3=6
147	65	0	4,20	54	0,08	66	0	0	0	0	0	0	19	3+3=6

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
148	64	-	13,00	85	0,15	75	0	0	0	0	0	0	9	3+4=7
149	66	0	7,76	40	0,19	7	0	1	0	1	0	0	33	5+4=9
150	66	0	13,50	28	0,48	73	0	1	1	0	0	1	38	4+3=7
151	71	0	8,80	26	0,34	71	0	-	0	0	0	1	33	4+4=8
152	65	1	13,50	40	0,34	1	1	1	1	0	0	1	35	3+4=7
153	47	0	5,50	32	0,17	25	1	1	1	0	0	1	95	3+4=7
154	64	0	4,60	45	0,10	67	0	1	0	1	0	0	30	4+4=8
155	69	0	8,90	55	0,16	79	0	0	0	0	0	0	19	4+3=7
156	70	0	13,30	35	0,38	-	-	0	0	0	0	0	37	3+4=7
157	58	0	5,60	32	0,17	75	0	0	0	0	0	0	17	3+4=7
158	69	0	10,10	15	0,67	2	1	-	0	0	0	1	30	4+3=7
159	66	0	5,90	61	0,10	4	0	0	0	0	0	0	13	3+3=6
160	62	1	9,60	55	0,17	22	1	1	0	1	1	1	60	4+3=7
161	66	1	22,00	20	1,10	51	1	0	0	0	0	0	28	3+4=7
162	64	0	6,30	50	0,13	66	0	0	0	0	0	0	4	3+3=6
163	46	0	6,90	30	0,23	65	0	0	0	0	0	0	3	3+3=6
164	60	0	11,30	40	0,28	4	0	1	1	1	1	1	144	5+4=9
165	65	0	8,90	45	0,20	69	0	0	0	0	0	0	45	4+3=7
166	53	0	7,60	31	0,24	63	0	0	0	0	0	0	19	3+3=6
167	57	-	7,30	37	0,20	73	0	0	0	0	0	0	5	3+3=6
168	67	0	5,10	30	0,17	29	0	0	0	0	0	0	18	3+2=5
169	58	0	8,40	70	0,12	2	1	0	0	0	0	0	1	2+3=5
170	60	1	9,60	20	0,48	3	0	0	0	0	0	0	45	3+3=6
171	69	0	11,90	30	0,40	31	1	0	0	0	0	0	39	4+3=7
172	57	0	4,80	35	0,14	56	0	0	0	0	0	0	11	3+4=7
173	61	0	15,30	40	0,38	3	1	1	1	1	1	1	222	4+3=7
174	64	0	13,30	50	0,27	7	1	-	0	0	0	1	66	4+3=7
175	54	0	14,40	30	0,48	23	1	-	0	0	0	1	68	3+4=7
176	69	0	7,93	45	0,18	56	0	0	0	0	0	0	19	3+3=6
177	69	0	7,13	25	0,28	-	-	0	0	0	0	0	76	3+4=7

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
178	63	0	13,30	36	0,40	60	0	0	0	0	0	0	40	3+4=7
179	55	0	13,30	35	0,38	68	0	1	1	1	1	1	102	3+4=7
180	76	0	5,05	42	0,12	52	0	0	0	0	0	0	20	3+4=7
181	54	0	7,96	25	0,32	55	0	1	1	1	1	1	81	4+5=9
182	60	0	5,40	35	0,15	26	1	0	0	0	0	0	19	3+4=7
183	64	0	9,40	55	0,17	15	1	0	0	0	0	0	6	3+4=7
184	68	0	7,20	42	0,17	6	0	-	0	0	0	1	31	3+3=6
185	56	0	4,18	40	0,10	58	0	-	0	0	0	1	60	3+4=7
186	60	0	4,50	45	0,10	63	0	0	0	0	0	0	55	3+4=7
187	50	0	12,10	28	0,43	59	0	-	0	0	0	1	55	3+3=6
188	60	0	18,10	48	0,38	8	1	-	0	0	0	1	47	3+4=7
189	74	0	8,27	30	0,28	41	0	1	0	1	0	1	57	3+4=7
190	70	0	11,00	50	0,22	11	0	-	0	0	0	1	36	3+4=7
191	64	0	7,00	45	0,15	-	-	1	1	0	0	0	50	4+3=7
192	71	0	9,60	50	0,19	9	0	-	0	0	0	1	9	3+3=6
193	63	0	15,60	30	0,52	61	0	1	1	0	0	0	43	3+4=7
194	52	0	5,70	25	0,23	63	0	0	0	0	0	0	72	3+4=7
195	61	0	11,10	30	0,37	25	1	-	0	0	0	1	91	3+4=7
196	73	0	14,90	35	0,43	43	0	-	0	0	0	1	35	3+4=7
197	66	0	12,30	50	0,25	50	0	0	0	0	0	0	1	3+2=5
198	66	0	9,98	25	0,40	36	1	1	1	1	1	1	119	3+3=6
199	57	0	12,20	35	0,35	2	1	0	0	0	0	0	1	3+3=6
200	69	0	6,61	70	0,09	24	0	-	0	0	0	1	4	3+3=6
201	70	0	5,40	44	0,12	42	0	0	0	0	0	0	4	3+3=6
202	67	0	7,00	75	0,09	52	0	0	0	0	0	0	7	3+3=6
203	71	1	5,50	35	0,16	56	0	0	0	0	0	0	16	3+3=6
204	51	0	5,10	25	0,20	15	1	0	0	0	0	0	24	3+3=6
205	61	0	6,10	30	0,20	7	1	-	0	0	0	1	42	3+4=7
206	60	0	20,00	75	0,27	19	1	-	0	0	0	1	9	4+3=7
207	57	0	10,00	35	0,29	29	0	-	0	0	0	1	27	3+4=7

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
208	71	0	16,00	30	0,53	11	0	1	1	0	0	1	82	4+3=7
209	68	0	13,00	50	0,26	-	0	0	0	0	0	0	10	3+3=6
210	68	0	5,90	30	0,20	44	0	0	0	0	0	0	4	3+3=6
211	62	0	5,18	32	0,16	1	0	-	0	0	0	1	28	4+3=7
212	60	0	4,80	80	0,06	53	0	0	0	0	0	0	11	3+3=6
213	62	0	5,50	27	0,20	16	1	-	0	0	0	1	44	3+3=6
214	60	0	3,94	20	0,20	47	0	1	1	0	0	0	-	3+4=7
215	68	0	5,70	35	0,16	37	0	-	0	0	0	1	28	3+3=6
216	61	0	7,00	45	0,15	39	0	0	0	0	0	0	30	3+3=6
217	49	0	9,80	25	0,39	4	1	-	0	0	0	1	8	3+3=6
218	61	0	5,70	25	0,23	8	0	1	1	1	0	1	95	3+5=8
219	62	0	5,30	15	0,35	36	0	0	0	0	0	0	20	3+3=6
220	73	0	21,00	45	0,47	4	0	1	1	0	0	1	192	4+3=7
221	69	0	6,80	60	0,11	50	0	0	0	0	0	0	12	3+3=6
222	52	0	3,45	37	0,09	29	0	0	0	0	0	0	12	3+3=6
223	57	0	3,60	40	0,09	45	0	0	0	0	0	0	28	3+3=6
224	50	0	4,90	17	0,29	4	1	-	0	0	0	1	22	3+3=6
225	62	0	12,80	40	0,32	34	0	0	0	0	0	0	35	3+4=7
226	63	0	5,00	41	0,12	31	1	-	0	0	0	1	45	3+4=7
227	65	0	5,50	39	0,14	28	1	0	0	0	0	0	21	3+3=6
228	49	0	14,10	21	0,67	40	0	-	0	0	0	1	34	3+4=7
229	70	0	2,00	28	0,07	46	0	0	0	0	0	0	16	3+4=7
230	65	1	8,00	40	0,20	9	1	1	1	0	0	0	124	4+5=9
231	63	0	11,00	38	0,29	45	0	-	0	0	0	1	70	3+4=7
232	49	0	5,70	25	0,23	5	1	0	0	0	0	0	17	3+4=7
233	69	0	7,50	60	0,12	1	0	0	0	0	0	0	20	3+4=7
234	57	1	12,00	21	0,57	32	1	1	1	0	0	0	57	3+4=7
235	63	0	12,00	35	0,34	3	1	1	1	0	0	1	56	3+4=7
236	73	0	18,30	120	0,15	35	0	-	0	0	0	1	20	3+3=6
237	69	0	5,00	32	0,16	29	0	-	0	0	0	1	15	3+4=7

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
238	57	0	9,14	25	0,37	44	0	-	0	0	0	1	9	3+3=6
239	60	0	21,90	37	0,59	32	0	1	1	0	0	1	94	4+3=7
240	69	0	6,80	42	0,16	34	0	0	0	0	0	0	54	3+4=7
241	67	0	2,60	44	0,06	38	0	0	0	0	0	0	43	3+4=7
242	62	0	8,80	54	0,16	45	0	-	0	0	0	1	33	3+4=7
243	52	0	6,10	35	0,17	40	0	0	0	0	0	0	18	3+3=6
244	45	0	7,80	25	0,31	37	0	1	1	0	0	0	18	3+4=7
245	74	0	20,00	40	0,50	27	1	1	1	0	0	1	80	3+4=7
246	55	0	3,40	15	0,23	42	0	0	0	0	0	0	1	3+3=6
247	67	0	7,60	25	0,30	10	0	1	0	1	0	0	20	3+4=7
248	68	0	8,00	35	0,23	41	0	1	1	0	0	1	46	3+4=7
249	69	0	5,00	24	0,20	39	0	1	1	0	0	1	27	3+4=7
250	58	0	4,20	20	0,21	11	1	1	1	1	0	1	79	3+4=7
251	69	0	8,50	25	0,34	34	0	0	0	0	0	0	46	4+3=7
252	70	0	6,90	30	0,23	34	0	-	0	0	0	1	18	4+3=7
253	64	0	8,50	54	0,16	33	0	0	0	0	0	0	2	3+3=6
254	69	0	10,50	17	0,62	28	0	0	0	0	0	0	62	3+4=7
255	66	1	28,00	51	0,55	8	0	0	0	0	0	0	24	3+4=7
256	67	0	5,50	30	0,18	24	0	0	0	0	0	0	9	3+4=7
257	65	0	5,00	85	0,06	4	0	0	0	0	0	0	16	4+3=7
258	66	0	10,26	38	0,27	36	0	0	0	0	0	0	37	3+4=7
259	52	0	6,00	30	0,20	24	0	1	1	1	0	0	156	4+5=9
260	61	0	7,70	32	0,24	1	1	0	0	0	0	0	1	3+3=6
261	67	0	8,40	22	0,38	38	0	1	1	1	0	1	46	3+4=7
262	71	0	10,10	57	0,18	16	0	0	0	0	0	0	13	4+3=7
263	59	0	6,87	50	0,14	36	0	0	0	0	0	0	3	3+3=6
264	70	0	8,10	130	0,06	2	1	0	0	0	0	0	8	3+3=6
265	75	0	7,40	27	0,27	36	0	1	1	0	0	0	7	3+4=7
266	64	0	4,86	40	0,12	34	0	1	1	0	0	1	29	3+3=6
267	62	0	5,18	60	0,09	25	0	-	0	0	0	1	48	3+4=7

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
268	70	0	11,70	49	0,24	32	0	0	0	0	0	0	1	3+3=6
269	63	0	1,50	39	0,04	5	1	-	0	0	0	1	30	3+4=7
270	60	0	15,00	30	0,50	32	0	1	1	1	0	1	152	4+3=7
271	73	0	17,00	50	0,34	9	1	-	0	0	0	1	89	3+4=7
272	57	0	4,50	40	0,11	34	0	0	0	0	0	0	6	3+3=6
273	69	0	11,00	35	0,31	6	1	1	1	0	0	1	74	4+3=7
274	73	0	12,70	37	0,34	14	0	1	1	0	0	1	24	3+4=7
275	53	0	5,70	28	0,20	18	0	0	0	0	0	0	24	3+5=8
276	61	0	6,80	24	0,28	32	0	-	0	0	0	1	23	3+4=7
277	70	0	9,56	100	0,10	2	1	1	1	1	0	1	21	4+3=7
278	67	0	7,95	15	-	2	1	1	1	0	0	1	39	3+4=7
279	63	1	4,33	30	0,14	30	0	1	1	0	0	0	27	3+4=7
280	65	0	8,20	45	0,18	25	0	0	0	0	0	0	24	3+4=7
281	53	0	3,69	30	0,12	30	0	-	0	0	0	1	6	3=3=6
282	71	1	6,70	32	0,21	19	0	-	0	0	0	1	36	3+4=7
283	63	0	8,60	25	0,34	5	1	1	1	0	0	1	77	4+3=7
284	52	0	4,00	32	0,12	23	0	0	0	0	0	0	39	3+4=7
285	55	0	3,10	22	0,14	20	0	-	0	0	0	1	9	3+3=6
286	50	0	7,70	20	0,38	6	1	1	1	0	0	1	25	3+4=7
287	57	0	6,50	20	0,32	1	1	0	0	0	0	0	41	4+3=7
288	62	0	7,76	25	0,31	23	0	1	1	0	0	0	33	3+4=7
289	74	0	6,50	20	0,32	28	0	1	1	1	0	1	30	4+3=7
290	68	0	11,30	50	0,23	29	0	1	1	0	0	0	21	4+3=7
291	56	0	6,46	50	-	23	0	1	1	1	0	1	36	3+4=7
292	59	0	11,70	50	0,23	23	0	0	0	0	0	0	2	3+3=6
293	67	0	6,00	65	0,09	2	1	1	1	0	0	1	47	3+4=7
294	69	0	14,90	34	0,44	24	0	1	1	1	0	0	27	4+3=7
295	59	0	6,40	65	0,10	26	0	0	0	0	0	0	2	3+4=7
296	56	0	3,98	33	0,12	23	0	-	0	0	0	1	63	3+3=6
297	56	0	3,10	56	0,05	21	0	0	0	0	0	0	8	3+4=7

n	ID	ADJ	PSA	PESO	DENS	EVOL	R/M	EP	EEP	VS	DD	MC	PP	GLPR
298	61	0	3,50	32	0,11	21	0	-	0	0	0	1	53	3+4=7
299	57	0	5,20	43	0,12	23	0	0	0	0	0	0	8	3+4=7
300	52	0	5,30	41	0,13	15	0	0	0	0	0	0	1	3+3=6

n- Número sequencial das prostatectomias radicais; **ADJ**- Presença (1) ou ausência (0) de terapia neoadjuvante; **PSA**- Antígeno prostático específico (ng/mL); **PESO**- Peso da próstata no espécime cirúrgico (gramas); **DENS**- Densidade do PSA (peso / PSA); **EVOL**- Tempo de acompanhamento pós-prostatectomia radical (meses); **R/M**- Progressão do PSA pós-prostatectomia radical/Recorrência ou Metástases; (1-PSA $\geq$ 0,2ng/mL e 0 - PSA <0,2ng/mL); **EP**- Estádio patológico (AJCC, 2002): pT2 (0) e pT3 (1); **EEP**- Presença (1) ou ausência (0) de extensão extraprostática; **VS**- Presença (1) ou ausência (0) de invasão de vesículas seminais; **DD**- Presença (1) ou ausência (0) de invasão de ductos deferentes; **MC**- Presença (1) ou ausência (0) de comprometimento de margens cirúrgicas; **PP**- Extensão tumoral (pontos positivos); **GLPR**- Graduação histológica de Gleason; (-)- Não descritos.

A Tabela 11 disponibiliza a distribuição das frequências das características clinicopatológicas dos 300 pacientes submetidos a prostatectomia radical.

Tabela 11- Frequências das características clinicopatológicas dos pacientes submetidos a prostatectomia radical (n=300)

Idade(anos)	
(média ± DP)	63,3 ± 6,5
Mediana	64
Amplitude	33
Máxima	76
Mínima	43
PSApré-operatório (ng/mL)	
(média ± DP)	9,7 ± 6,5
Mediana	8,2
Amplitude	49,7
Máxima	50
Mínima	0,3
Estádio Clínico	
T1c	121(43,5%)
T2	157 (56,5%)
Terapia Neoadjuvante	
Sim	25(9,3%)
Não	243(90,7%)
Peso da próstata (gramas)	
(média ± DP)	39,3 ± 18,3
Mediana	35
Amplitude	115
Máxima	130
Mínima	15
Estádio patológico final (TNM/AJCC)	
T2	138(61,9%)
>T2	85(38,1%)

Graduação histológica final de Gleason	
< 7	105(35,2%)
≥ 7	193(64,8%)
Extensão extraprostática	
Ausente	220(73,3%)
Presente	80(26,7%)
Invasão de vesículas seminais	
Ausente	263(87,7%)
Presente	37(12,3%)
Margens cirúrgicas	
Livres	170(56,7%)
Comprometidas	130(43,3%)
Extensão tumoral	
(média ± DP)	36,2 ± 36,2
Mediana	27
Amplitude	225
Máxima	225
Mínima	0
Tempo de evolução (meses)	
Média	36,28 ± 30,89
Mediana	29
Amplitude	120
Tempo mínimo	1
Tempo máximo	121
Recorrência bioquímica	
PSA < 0,2	186(65,3%)
PSA ≥ 0,2	99(34,7%)

DP: desvio padrão

5.1.2.1- Idade dos pacientes operados

Os pacientes submetidos a prostatectomia radical tinham em média $63 \pm 6,5$ anos, sendo o mais jovem de 43 anos e o mais idoso de 76 anos.

5.1.2.2- PSA pré-operatório

O PSA sérico pré-operatório apresentou média de $9,7 \pm 6,5$ ng/mL, com a menor dosagem sérica de 0,3 ng/mL e a maior de 50 ng/mL na população de pacientes prostatectomizados.

5.1.2.3- Estádio clínico

Houve uma ligeira predominância do estágio clínico T2 (56,6%) sobre o estágio clínico T1c (43,5%), quando incluídos todos os pacientes prostatectomizados. Considerando-se apenas os pacientes com biópsias estendidas, mais frequentes nos últimos cinco anos, já se observa uma inversão deste dado, com predomínio dos pacientes apresentando estágio clínico T1c (50,3%). Esse achado reflete a situação atual no diagnóstico do carcinoma prostático, mais comumente detectado pela elevação do PSA, com toque retal normal.

5.1.2.4- Terapia neoadjuvante

Vinte e cinco pacientes (9,3%) foram submetidos a terapia neoadjuvante, enquanto a imensa maioria não foi tratada antes da prostatectomia radical (90,7%).

5.1.2.5- Peso da próstata

As próstatas pesaram em média $39,2 \pm 18,3$ gramas, sendo a menor de 15g e a maior de 130g.

5.1.2.6- Estádio patológico final (TNM/AJCC)

O estágio patológico final foi definido pelas informações patológicas obtidas em 223 pacientes (74,3%), baseado em extensão extraprostática e infiltração de vesículas seminais/ductos deferentes. O carcinoma estava restrito à próstata (estádio pT2) em 138 pacientes (61,9%) e apresentava extensão extraprostática ou envolvimento neoplásico de vesículas seminais e/ou ductos deferentes (estádio pT3) em 85 deles (38,1%). (Figura 11)

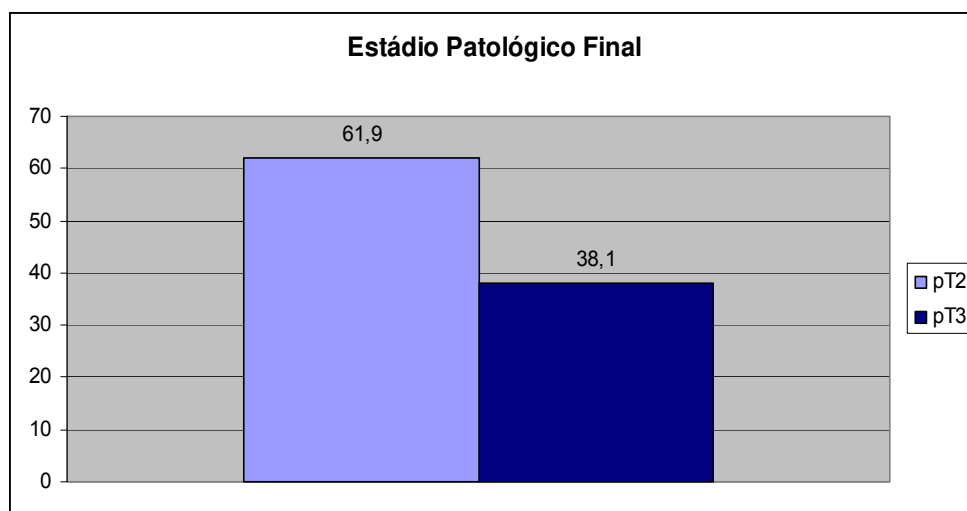


Figura 11- Distribuição dos pacientes segundo estágio patológico final

5.1.2.7- Graduação histológica final de Gleason na prostatectomia radical

Na prostatectomia radical, a graduação histológica final de Gleason situou-se entre 2 e 6 (baixo grau) em 105 pacientes (35,2%), enquanto que 193 pacientes (64,8%) apresentaram graduação histológica final entre 7 e 10 (alto grau). (Figura 12) Não foi encontrado carcinoma na próstata de um deles, apesar da realização de cortes aprofundados e da inversão dos blocos de parafina. Este paciente tinha estágio clínico T1a (carcinoma encontrado em menos de 5,0% do material obtido de ressecção transuretral), possivelmente sem carcinoma em zona periférica.

Somente 15 pacientes dos 300 prostatectomizados apresentaram graduação histológica de Gleason entre 8 e 10 (5,0% das biópsias e 15,1% dos carcinomas de alto grau).

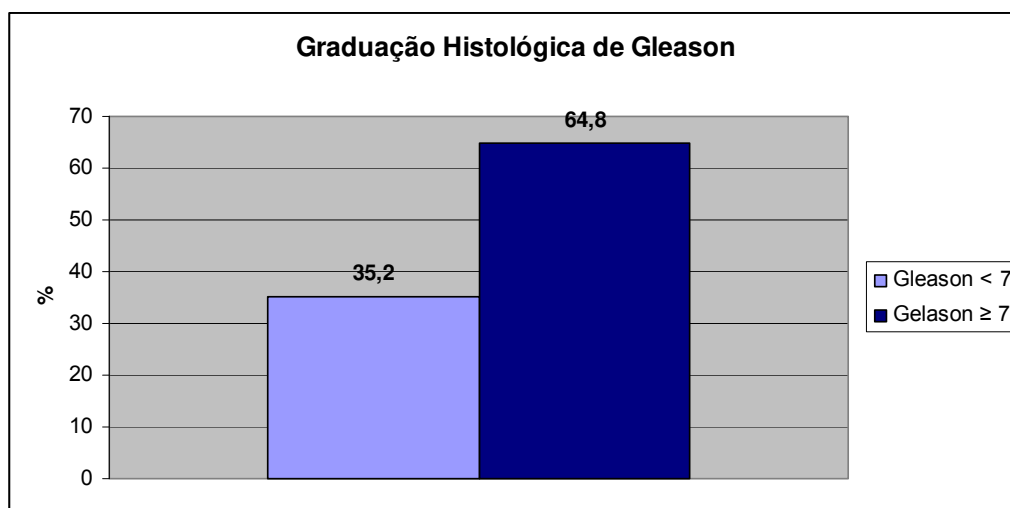


Figura 12- Distribuição dos pacientes segundo a graduação histológica final de Gleason

5.1.2.8- Situação das margens de ressecção cirúrgica na prostatectomia radical

Observou-se o comprometimento de margens cirúrgicas pelo carcinoma em 130 pacientes (43,3%). Em 170 pacientes (56,7%), as margens de ressecção cirúrgica estavam livres de neoplasia. (Figura 13)

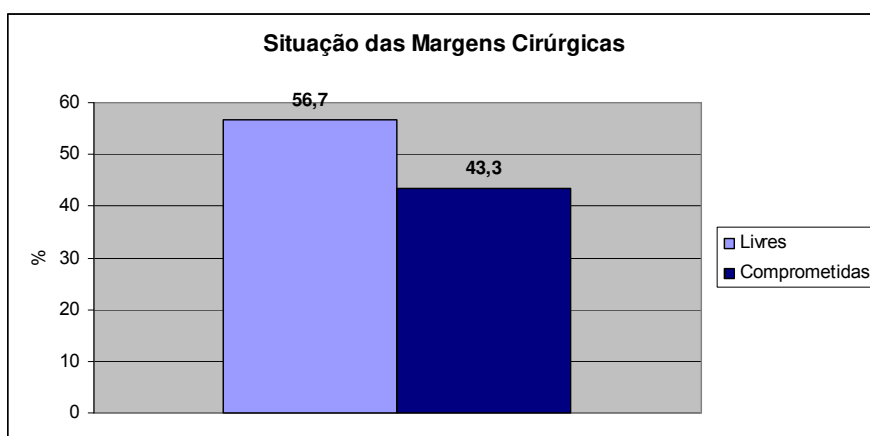


Figura 13- Situação das margens cirúrgicas dos pacientes submetidos a prostatectomia radical (N=300).

5.1.2.9- Extensão tumoral na prostatectomia radical

Nos espécimes de prostatectomia radical, a extensão tumoral foi subdividida em subgrupos de acordo com a quantidade de pontos ocupada pelo carcinoma (Tabela 12 e Figura 14). A extensão tumoral não foi avaliada em 28 pacientes pela não inclusão de toda a próstata para exame histopatológico. Em apenas um paciente não foi encontrada neoplasia no espécime de prostatectomia radical.

Tabela 12- Distribuição da extensão tumoral nas prostatectomias radicais (N=271)

Extensão tumoral	Número de pacientes	%
Tumores muito limitados (≤ 10 pontos positivos)	56	20,7
Tumores limitados (11-19 pontos positivos)	44	16,2
Tumores moderadamente extensos (20-35 pontos positivos)	72	26,6
Tumores extensos (36-69 pontos positivos)	65	24,0
Tumores muito extensos (≥ 70 pontos positivos)	34	12,5

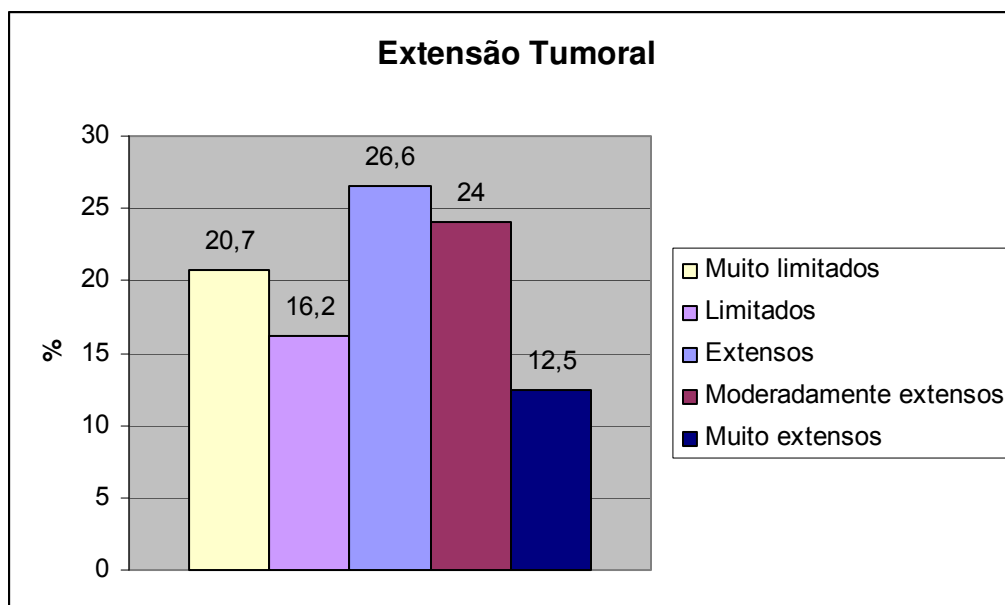


Figura 14- Distribuição da extensão tumoral em pontos positivos na prostatectomia radical (N=271)

5.1.2.10- Evolução pós-prostatectomia radical

O tempo de evolução pós-prostatectomia foi avaliado em meses pós-cirurgia para os pacientes com biópsias estendidas, com média de $36,4 \pm 29,5$ (1-111) meses e mediana de 32 meses.

5.1.2.11- Progressão bioquímica pós-prostatectomia radical

A progressão bioquímica pós-prostatectomia radical (recorrência e/ou metástases) foi determinada pela dosagem de PSA sérico $\geq 0,2\text{ng/mL}$. Em 15 pacientes não se dispõe de dosagem do PSA após a prostatectomia radical. Nos demais 285 pacientes que foram seguidos, 186 (65,3%) permaneceram com PSA $< 0,2\text{ng/mL}$ na última dosagem realizada e 99 pacientes (34,7%) apresentaram progressão dos valores séricos de PSA, com dosagens superiores a $0,2\text{ng/mL}$ (Figura 15).

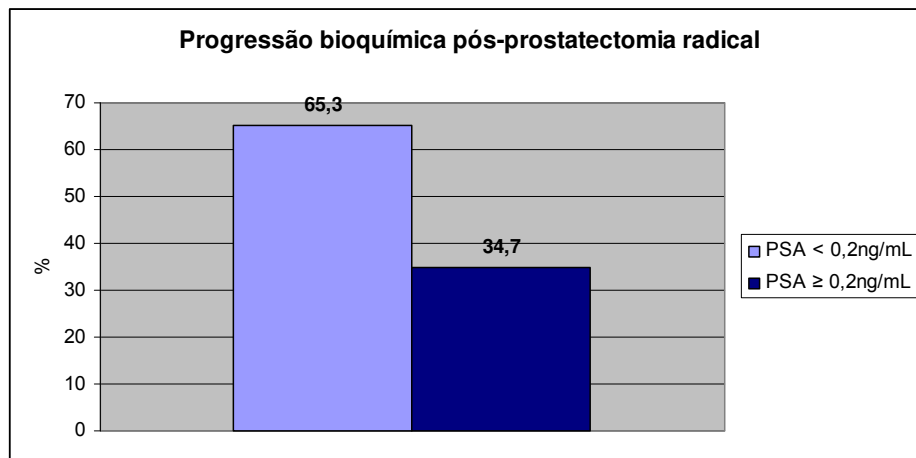


Figura 15- Distribuição dos pacientes segundo a progressão bioquímica pós-prostatectomia radical (N=285)

5.2- Resultados analíticos clinicopatológicos

5.2.1- Avaliação da extensão tumoral em biópsias transretais estendidas

A Tabela 13 mostra a distribuição da extensão tumoral em biópsias transretais estendidas da próstata, com média de 10,6 fragmentos e mediana de 11 fragmentos examinados por paciente. Uma média de $3,6 \pm 0,2$ fragmentos estavam comprometidos por carcinoma (1-13), com mediana de 3 fragmentos. A percentagem de fragmentos positivos em relação a todos os fragmentos da amostra foi de $35,3 \pm 1,7\%$ (5-100,0%). A média da extensão linear total de carcinoma foi de $9,9 \pm 0,8\text{mm}$, com mediana de 6,0mm (0,5-61,5mm), e a percentagem total de carcinoma foi de $16,2 \pm 1,2\%$ (0,4-100,0%), com mediana de 11,6%. A maior extensão linear de carcinoma em um único fragmento foi de $3,9 \pm 0,2\text{mm}$, com mediana de 3,5mm (0,5-19,0mm). A percentagem da extensão linear do maior foco de carcinoma presente em um único fragmento variou entre $54,6 \pm 2,3\%$, com mediana de 50% (3,6-100,0%).

Tabela 13- Distribuição da extensão tumoral em biópsias estendidas (N=168)

Métodos de aferição	Média $\pm$ DP	Mediana	Mín - Máx
NTF	$10,6 \pm 3,2$	11	7 - 20
NFC	$3,6 \pm 0,9$	3	1 - 13
%NFC	$35,3 \pm 1,7$	28,6	5 - 100
ETC	$9,9 \pm 0,8$	6	0,5 - 61,5
%ETC	$16,2 \pm 1,2$	11,6	0,4 - 100
MFC	$3,9 \pm 0,2$	3,5	0,5 - 19,0
%MFC	$54,6 \pm 2,3$	50	3,6 - 100

NTF- Número total de fragmentos examinados; **ETC-** Extensão total do carcinoma nos fragmentos examinados (mm); **%ETC-** Percentagem da extensão do carcinoma em relação a todos os fragmentos examinados; **NFC-** Número de fragmentos com carcinoma; **%NFC-** Percentagem do número de fragmentos com carcinoma em relação ao total de fragmentos examinados; **MFC-** Maior foco de carcinoma em um único fragmento (mm); **%MFC-** Percentagem do maior foco de carcinoma encontrado em um único fragmento.

Considerando-se somente as biópsias transretais com amostragem estendida (superior a 7 fragmentos), foram re-avaliadas por um mesmo patologista as biópsias de 170 pacientes. Desse total, foram excluídos dois casos, um deles devido à terapia neoadjuvante e o outro pela ausência de carcinoma nas lâminas disponíveis, totalizando 168 indivíduos.

5.2.2- Associação dos diferentes métodos de quantificação da extensão tumoral em biópsias transretais estendidas da próstata com a extensão tumoral na prostatectomia radical, o estágio patológico, a situação de margens cirúrgicas e a progressão bioquímica pós-cirurgia

5.2.2.1- Extensão tumoral no espécime de prostatectomia radical

Todos os diferentes métodos de aferição da extensão tumoral mostraram-se diretamente relacionados à extensão tumoral final do carcinoma na prostatectomia radical, em pontos positivos. (Tabela 14)

Tabela 14- Correlação entre os diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais com a extensão da neoplasia na prostatectomia radical, em pontos positivos

Métodos de aferição da extensão	R
NFC	0,54
%NFC	0,56
ETC	0,62
% ETC	0,62
MFC	0,57
%MFC	0,49

*Todos os valores de $p < 0,01$ (Spearman)

Os fatores preditivos mais significantes, com coeficiente de correlação de Spearman de 0,62 foram a percentagem total de carcinoma em relação ao número de fragmentos examinados (%ETC) e a extensão total do carcinoma na biópsia em milímetros (ETC).

5.2.2.2- Situação das margens cirúrgicas no espécime de prostatectomia radical

Todos os diferentes métodos de aferição da extensão tumoral na biópsia estiveram diretamente relacionados com o envolvimento das margens de ressecção cirúrgica na prostatectomia radical (Tabela 15). A melhor associação entre a extensão tumoral em biópsias e o risco de envolvimento das margens cirúrgicas foi obtida com a aferição do número de fragmentos comprometidos por carcinoma (NFC, $R^2=0,80$). (Tabela 16)

Tabela 15- Análise comparativa das médias entre os diferentes métodos de aferição da extensão tumoral na biópsia e o comprometimento das margens cirúrgicas

Métodos de aferição da extensão	p*
NFC	< 0,01
%NFC	< 0,01
ETC	< 0,01
% ETC	< 0,01
MFC	< 0,01
%MFC	< 0,01

*Teste de Mann-Whitney

Tabela 16- Análise univariada dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais de próstata para prever o risco de comprometimento das margens cirúrgicas

Análise Univariada	Risco	IC 95%	p*	R² (Nagelkerke)
NFC	1,32	1,14-1,54	<0,01	0,80
%NFC	1,02	1,01-1,04	<0,01	0,59
MFC	1,39	1,20-1,62	<0,01	0,57
% MFC	1,03	1,01-1,04	<0,01	0,21
ETC	1,09	1,04-1,14	<0,01	0,07
%ETC	1,05	1,03-1,08	<0,01	0,02

*Regressão logística binária

5.2.2.3- Estádio patológico

O estágio patológico final >T2 na peça de prostatectomia radical esteve direta e significativamente relacionado à extensão tumoral observada nas biópsias estendidas, em análise univariada. (Tabela17)

Observa-se que o método que melhor se associa com doença não-confinada à próstata (estádio patológico >T2) é o percentual da extensão tumoral total %ETC ($R^2=0,32$). (Tabela 18)

Tabela 17- Análise comparativa das médias dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral na biópsia e o estágio patológico final

Métodos de aferição da extensão	p*
NFC	< 0,01
%NFC	< 0,01
ETC	< 0,01
% ETC	< 0,01
MFC	< 0,01

*Teste de Mann-Whitney

Tabela 18- Análise univariada dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais de próstata para prever o risco de estágio patológico >T2 em espécimes de prostatectomia radical

Análise Univariada	Risco	IC 95%	p*	R ² (Nagelkerke)
NFC	1,48	1,22-1,80	<0,01	0,22
%NFC	1,04	1,02-1,06	<0,01	0,25
MFC	1,53	1,26-1,85	<0,01	0,28
% MFC	1,03	1,02-1,05	<0,01	0,22
ETC	1,12	1,06-1,18	<0,01	0,28
%ETC	1,09	1,05-1,13	<0,01	0,32

*Regressão logística

A Tabela 19 exemplica as diferentes combinações entre variáveis clinicopatológicas dos pacientes biopsiados que permitem prever o estágio patológico final nas prostatectomias radicais. O modelo que apresentou melhor capacidade preditiva foi o Modelo 3, incorporando os valores de PSA pré-operatório, graduação histológica de Gleason e o %ETC (R²=0,45).

Tabela 19- Análise multivariada dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais de próstata para prever o risco de estágio patológico >T2 em espécimes de prostatectomia radical, associados à graduação histológica de Gleason e ao PSA pré-operatório

Análise Multivariada	Risco	IC 95%	p*	R ² (Nagelkerke)
Modelo 1				
Gleason	4,06	1,58-10,40	<0,01	0,39
%ETC	1,06	1,02-1,10	<0,01	
Modelo 2				
PSA pre-operatório	1,17	1,04-1,29	<0,01	0,38
%ETC	1,08	1,06-1,18	<0,01	
Modelo 3				
PSA pré-operatório	1,15	1,04-1,29	0,01	0,45
Gleason	3,79	1,41-10,20	<0,01	
%ETC	1,06	1,02-1,10	<0,01	
Modelo 4				
Gleason	5,40	2,20-13,25	<0,01	0,37
%NFC	1,03	1,01-1,05	0,01	
Modelo 5				
PSA preoperatório	1,18	1,06-1,32	<0,01	0,34
%NFC	1,04	1,02-1,06	<0,01	
Modelo 6				
PSA pré-operatório	1,16	1,04-1,30	0,01	0,43
Gleason	4,96	1,93-12,74	<0,01	
%NFC	1,03	1,01-1,05	0,01	
p*Regressão logística				

5.2.2.4- Progressão bioquímica pós-cirurgia

A avaliação da recorrência bioquímica através da dosagem de PSA sérico foi disponibilizada em 161 pacientes, com média de acompanhamento de 36 ± 31 meses. A grande maioria dos pacientes (112) estava livre de doença, com dosagens de PSA inferiores a 0,2ng/mL no seguimento. Quarenta e nove pacientes (30,4%) apresentaram dosagens de PSA iguais ou superiores a 0,2ng/mL no seguimento.

A Tabela 20 lista o tempo de recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical para diferentes variáveis clínicas e patológicas.

Tabela 20- Tempo de recorrência bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical para diversas variáveis, utilizando a análise do produto limite de Kaplan-Meier. ETC, %ETC, MFC, %MFC e %NFC estão estratificados de acordo com os valores da mediana

Características clinicopatológicas	Tempo livre de doença (60 meses)	Log-rank p	χ^2
PSA pré-operatório (ng/mL)			
<10	75%	<0,01	7,18
≥ 10	49%		
Graduação de Gleason			
Baixo grau (<7)	74%	0,12	2,47
Alto grau (≥ 7)	51%		
NFC			
<2 fragmentos com carcinoma	87%	0,07	3,24
≥ 2 fragmentos com carcinoma	61%		
NFC			
<3 fragmentos com carcinoma	76%	0,05	3,78
≥ 3 fragmentos com carcinoma	53%		

% NFC			
<28,57%	79%	<0,05	5,20
≥28,57%	54%		
ETC			
<6,0mm	78%	<0,05	4,92
≥6,0mm	55%		
% ETC			
<11,65%	80%	<0,01	7,81
≥11,65%	51%		
MFC			
<3,5mm	76%	<0,05	4,82
≥3,5mm	57%		
% MFC			
<50%	73%	0,16	2,02
≥50%	60%		

Verifica-se diferença significativa em relação ao tempo de sobrevida livre de doença entre os indivíduos que apresentavam PSA <10ng/mL e os que apresentavam PSA ≥10ng/mL ($p<0,01$).

A graduação histológica de Gleason em biópsias transretais, estratificada em dois grupos (alto grau e baixo grau) não foi capaz de conferir diferença no tempo de sobrevida. (Tabela 20)

De todos os métodos utilizados para avaliação da extensão tumoral nas biópsias transretais de próstata, o percentual do número de fragmentos com carcinoma (%NFC), a extensão total do carcinoma em todos os fragmentos (ETC), a percentagem da extensão total em relação a todos os fragmentos examinados

(%ETC) e o maior foco de carcinoma em um único fragmento estiveram relacionados significativamente com o tempo de progressão bioquímica pós-cirurgia ($p < 0,05$, log rank). As medianas do número de fragmentos envolvidos por carcinoma e do % do maior foco neoplásico não foram capazes de estratificar dois grupos em relação ao tempo livre de doença. As curvas de Kaplan-Meier de %NFC, ETC, %ETC e MFC são mostradas nas Figuras 16, 17, 18 e 19.

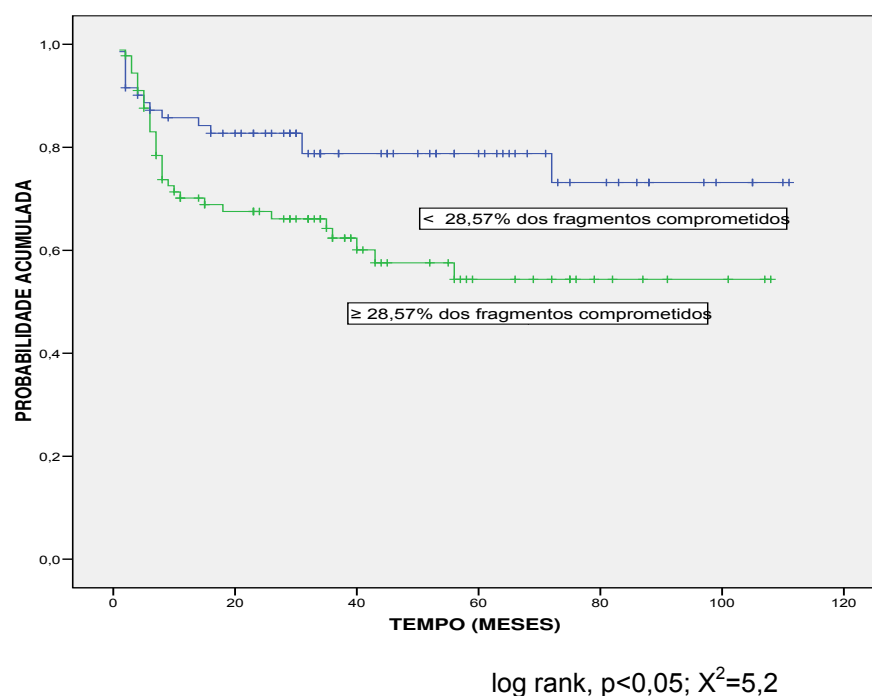
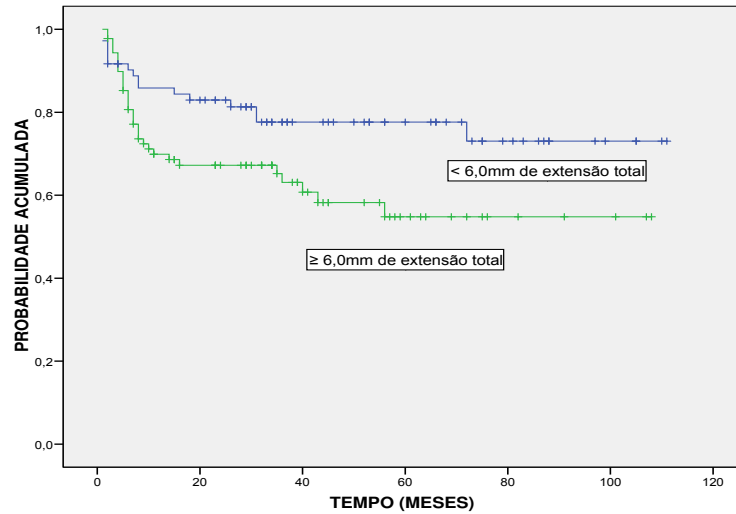
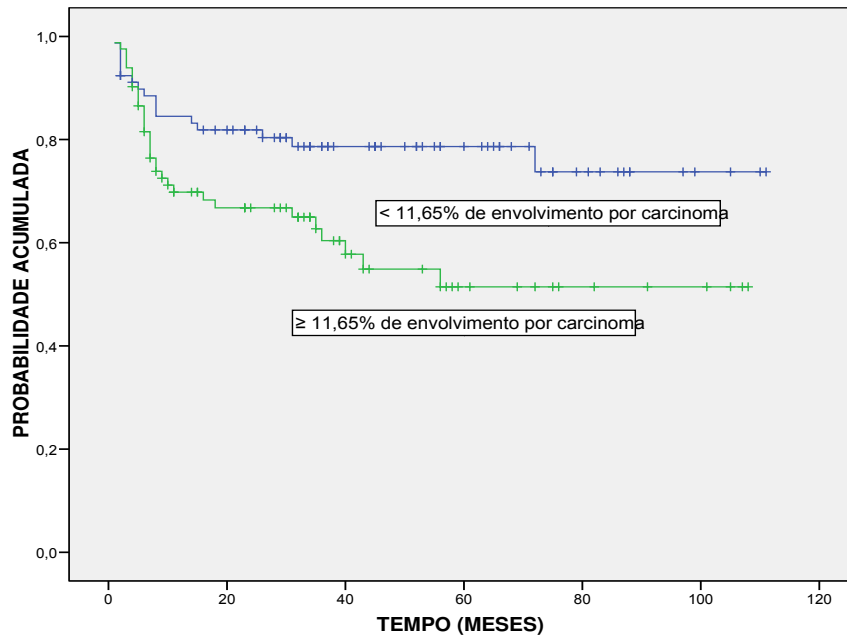


Figura 16- Curvas de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical em relação ao tempo, estratificadas pela mediana da percentagem dos fragmentos com carcinoma (%NFC $< 28,57\%$ ou %NFC $\geq 28,57\%$). Foram avaliados 71 pacientes com 15 eventos (79%) na curva superior e 90 pacientes com 34 eventos na curva inferior (54%).



log rank, $p < 0,05$; $X^2 = 4,92$

Figura 17- Curvas de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical em relação ao tempo, estratificadas pelo comprimento total de carcinoma (ETC < 6,0mm ou ETC ≥ 6,0mm). Foram 72 pacientes com 15 eventos (78%) na curva superior e 90 pacientes com 34 eventos na curva inferior (55%).



log rank, $p < 0,01$; $X^2 = 7,8$

Figura 18- Curvas de sobrevida livres progressão bioquímica pós-prostatectomia radical em relação ao tempo, estratificadas pelo percentual do comprimento de carcinoma em todas as amostras comprimento total de carcinoma (%ETC < 11,65% ou %ETC ≥ 11,65%). Foram 79 pacientes com 17 eventos (80 %) na curva superior e 90 pacientes com 32 eventos na curva inferior (51%).

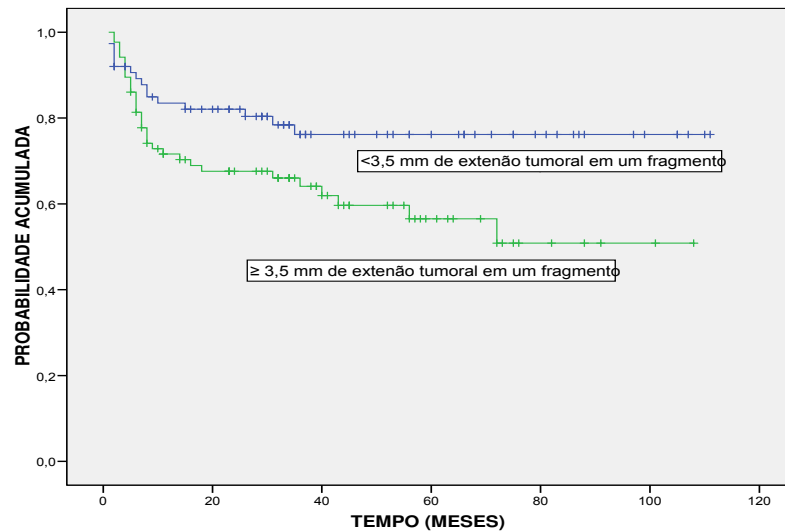


Figura 19- Curvas de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical, em relação ao tempo, estratificadas pelo comprimento máximo de carcinoma em um único fragmento (MFC <3,5mm ou MFC≥3,5mm). Foram 75 pacientes com 16 eventos (76%) na curva superior e 86 pacientes com 33 eventos na curva inferior (57%).

A partir dos resultados observados na Tabela 21, observa-se novamente que o %ETC tem maior capacidade preditiva de recorrência bioquímica pós-cirurgia. A associação entre o %ETC e a situação das margens de ressecção cirúrgica na peça de prostatectomia radical forma o melhor modelo preditivo de recorrência bioquímica do PSA, já que a graduação histológica de Gleason e o PSA pré-operatório não mostraram capacidade de prever o risco de recorrência, tanto em análise univariada quanto em análise multivariada.

Tabela 21- Análise uni e multivariada dos diferentes métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais de próstata para prever o risco de recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical

Análise Univariada	Risco	IC 95%	p*	Wald
NFC	1,14	1,03-1,26	0,01	6,68
%NFC	1,01	1,00-1,03	0,01	6,74
MFC	1,04	0,96-1,13	0,33	0,96
%MFC	1,01	1,00-1,02	0,08	3,11
ETC	1,03	1,01-1,05	0,02	5,93
%ETC	1,02	1,01-1,03	<0,01	10,67
Modelo 1				
Gleason	1,09	0,57-2,08	0,81	0,06
%ETC	1,02	1,01-1,03	<0,01	10,67
Modelo 2				
PSA pré-operatório	1,06	1,00-1,11	0,08	3,15
%ETC	1,02	1,01-1,03	0,01	7,25
Modelo 3				
PSA pré-operatório	1,05	1,00-1,03	0,08	7,25
Gleason	0,96	0,49-1,88	0,91	0,01
%ETC	1,02	1,01-1,03	0,01	7,25
Modelo 4				
Gleason	1,19	0,63-2,23	0,59	0,29
%NFC	1,01	1,00-1,03	0,01	6,74
Modelo 5				
PSA pré-operatório	1,05	1,00-1,11	0,07	3,20
%NFC	1,01	1,00-1,02	0,04	4,04

Modelo 6				
PSA pré-operatório	1,05	1,00-1,11	0,07	3,20
Gleason	1,08	0,57-2,05	0,81	0,06
%NFC	1,01	1,00-1,02	0,04	4,04
Modelo 7				
Margens cirúrgicas	2,30	1,22 - 4,31	<0,01	6,81
%ETC	1,02	1,00 - 1,03	0,02	5,05
Modelo 8				
PSA pré-operatório	1,04	0,98 - 1,09	0,20	1,65
Margens cirúrgicas	2,13	1,12 - 4,03	0,02	5,35
%ETC	1,01	1,00 - 1,03	0,04	4,07
Modelo 9				
Margens cirúrgicas	2,43	1,32 - 4,50	<0,01	8,06
%NFC	1,01	1,00 - 1,02	<0,05	3,91
Modelo 10				
PSA pré-operatório	1,03	0,98 - 1,09	0,25	1,31
Gleason	1,07	0,55 - 2,05	0,85	0,04
Margens cirúrgicas	2,25	1,20 - 4,22	0,01	6,38
%NFC	1,01	1,00 - 1,02	0,15	2,07

*Modelo de Mantel-Cox

5.2.3- Correlação entre a presença de micronódulos colágenos na biópsia transretal e os diferentes dados clinicopatológicos

Na Tabela 22 observam-se os resultados encontrados na associação entre diferentes variáveis clínicas e patológicas e a presença de micronódulos colágenos na biópsia transretal estendida. A Figura 20 mostra as curvas de

sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical, em relação ao tempo, estratificadas segundo a presença de micronódulos colágenos nas biópsias transretais estendidas (log-rank, $p=0,87$).

Tabela 22- Associação entre a presença de micronódulos colágenos e diferentes variáveis clinicopatológicas

Micronódulos colágenos	p
Idade	0,28**
Estádio clínico	0,17*
PSA pré-operatório	0,67**
Peso da próstata	0,73**
Gleason (BTR)	0,91*
Gleason (PR)	1,0*
Margens cirúrgicas	0,76*
Estádio patológico	0,65*
Tempo de progressão bioquímica	0,87***
Risco de progressão bioquímica	0,24****

*Teste exato de Fisher; **Mann-Whitney; ***Long-rank; ****Modelo de Mantel-Cox

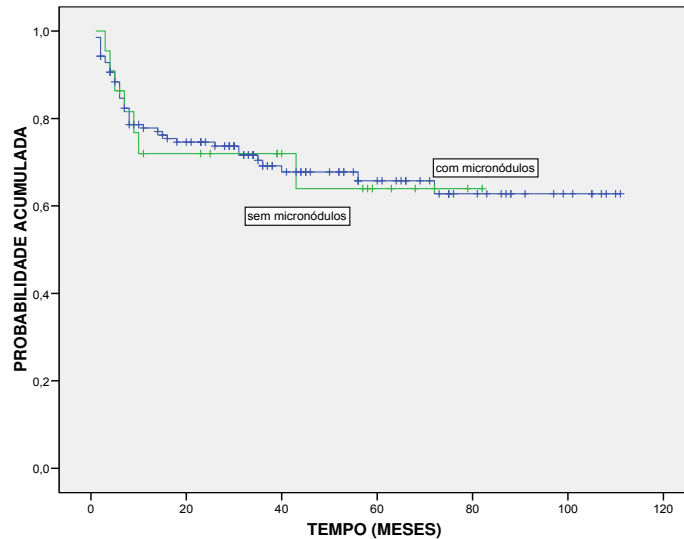


Figura 20- Curvas do tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical, estratificadas segundo a presença de micronódulos colágenos nas biópsias transretais estendidas (Kaplan-Meier; log-rank, $p=0,87$).

Verifica-se que a presença de micronódulos colágenos na biópsia não esteve relacionada à nenhuma das variáveis clinicopatológicas estudadas e também não foi fator de risco para recorrência bioquímica pós-cirurgia ($p=0,24$).

5.2.4- Correlação entre a presença de formações glomeruloides na biópsia transretal e os diferentes dados clinicopatológicos

Na Tabela 23 observam-se resultados encontrados na associação entre diferentes variáveis clínicas e patológicas e a presença de formações glomeruloides na biópsia transretal. Na Figura 21 observam-se as curvas do tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical, estratificadas segundo a presença de formações glomeruloides nas biópsias transretais estendidas (Kaplan-Meier; log-rank, $p=0,38$).

Tabela 23- Associação entre a presença de formações glomeruloides na biópsia transretal estendida e as diferentes variáveis clinicopatológicas estudadas

Formações glomerulares	p
Idade	0,03**
Estádio clínico	0,23*
PSA pré-operatório	0,11**
Peso da próstata	0,95**
Gleason (BTR)	< 0,01*
Gleason (PR)	< 0,01*
Margens cirúrgicas	0,96*
Estádio patológico	0,21*
Tempo de progressão bioquímica	0,38***
Risco de progressão bioquímica	0,31****

*Teste exato de Fisher; **Mann-Whitney; ***Long-rank; ****Modelo de Mantel-Cox

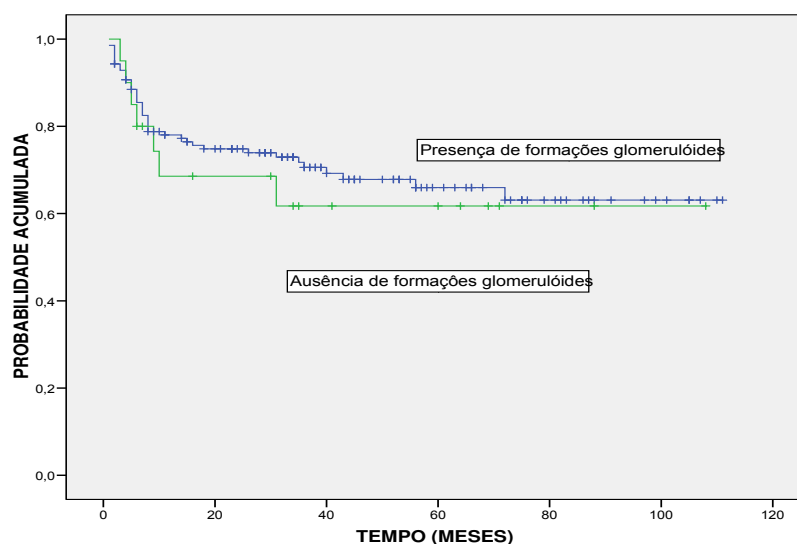


Figura 21- Curvas do tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical, estratificadas segundo a presença de formações glomeruloides nas biópsias transretais estendidas (Kaplan-Meier; log-rank, p=0,38).

Verifica-se que a presença de formações glomeruloides na biópsia se correlacionou à idade dos pacientes e à graduação histológica de Gleason, tanto na biópsia transretal, quanto na prostatectomia radical. A presença de formações glomeruloides nas biópsias não apresentou fator de risco para recorrência bioquímica pós-cirurgia ($p=0,31$, Modelo de Mantel-Cox).

5.2.5- Avaliação da invasão perineural na biópsia como fator preditivo de extensão extraprostática no espécime de prostatectomia radical e da progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.

A presença de invasão perineural foi observada nas biópsias não estendidas de 49 pacientes (18,4%), enquanto que os demais 217 (81,6%) indivíduos não apresentaram esse achado. Considerando-se apenas as amostragens estendidas, 36 pacientes (21,3%) exibiam invasão perineural enquanto que os demais 133 (78,7%) indivíduos não apresentaram envolvimento perineural.

Quando considerada a infiltração perineural em pacientes com doença órgão-confinada (pT2), somente 9% dos pacientes apresentaram invasão perineural (N=10), enquanto que este achado não foi detectado nas biópsias de 91% dos pacientes (N=101). Restringindo-se ainda mais a avaliação estatística para as biópsias sextantes estendidas dos pacientes com doença órgão-confinada, somente 6 pacientes (9%) apresentavam invasão perineural.

Na Tabela 24, observa-se a relação significativa entre a presença de infiltração perineural e o estágio patológico final (pT2/>T2), quando comparados dois diferentes grupos de estágio patológico ($p<0,01$, Fisher). Na mesma tabela, podemos observar que, em análise univariada, a presença de invasão perineural em todas as circunstâncias avaliadas não apresentou capacidade preditiva, tanto no risco de progressão, quanto no tempo de progressão bioquímica.

A invasão perineural esteve relacionada diretamente ao estágio patológico final ($p < 0,01$), mas não foi capaz de prever a recorrência bioquímica pós-cirurgia e o tempo de sobrevida livre de doença (Figura 22).

Na Tabela 24 observam-se resultados encontrados na associação entre diferentes variáveis clínicas e patológicas e a presença de invasão perineural na biópsia transretal.

Tabela 24- Associação entre a presença de invasão perineural, o estágio patológico final e recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical

Invasão perineural	p
Estádio patológico (T2/>T2)	<0,01*
Tempo de progressão bioquímica (biópsias sextantes não estendidas)	0,44**
Tempo de progressão bioquímica (biópsias estendidas)	0,28**
Tempo de Progressão bioquímica (doença órgão confinada - T2)	0,79**
Tempo de Progressão bioquímica (doença órgão confinada - T2-biópsias estendidas)	0,92**
Risco de progressão bioquímica	0,44***

*Teste exato de Fisher; **Long-rank; ***Modelo de Mantel-Cox

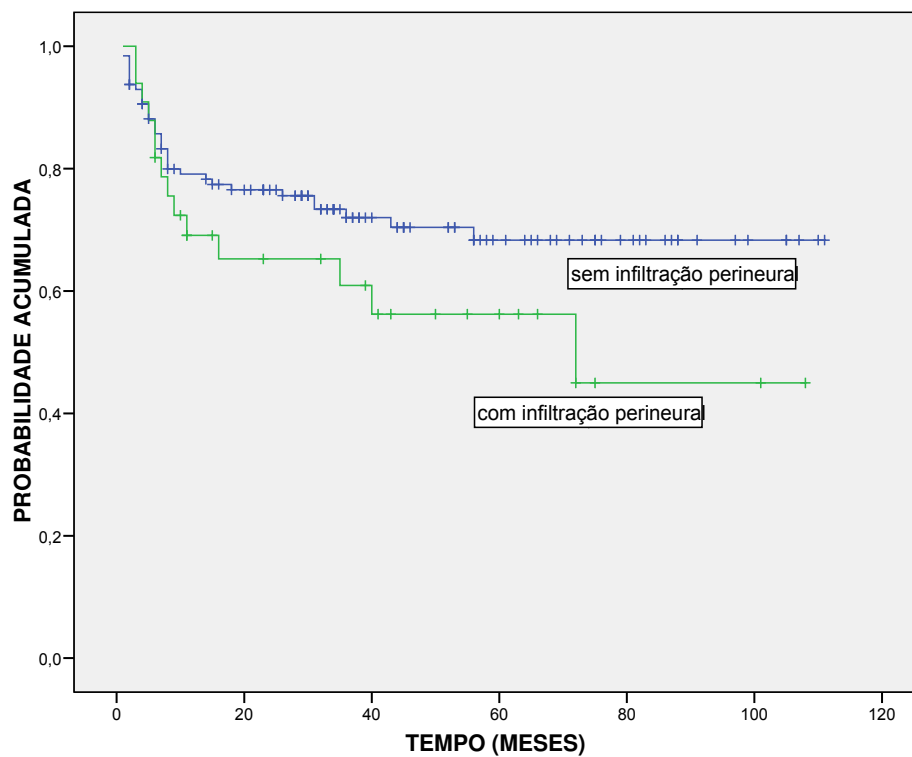


Figura 22- Curvas do tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical, estratificadas segundo a presença de invasão perineural nas biópsias transretais estendidas (Kaplan-Meier; log-rank, $p=0,92$).

6- DISCUSSÃO

Muitos fatores estão envolvidos na avaliação prognóstica do câncer da próstata, entre eles o exame clínico (toque retal), os valores pré-operatórios de PSA livre e total, os estudos radiológicos, e os achados de biópsia. Frequentemente no exame clínico, o toque retal subestima a extensão tumoral real, enquanto que os exames de imagem (ressonância magnética e ultrassonografia) apresentam baixa acurácia no estadiamento pré-operatório (Rifkin et al., 1990). As diferentes nuances de sinais observadas na ultrassonografia e na ressonância magnética podem ser comuns a processos inflamatórios, cicatriciais e neoplásicos, limitando o potencial diagnóstico desses exames.

A interpretação do PSA sérico pré-operatório sofre influência do volume tecidual prostático do paciente e do grau de diferenciação tumoral. Tumores pequenos, menos diferenciados ou indiferenciados podem não se traduzir em um aumento dos valores plasmáticos de PSA. Em contrapartida, valores muito altos de PSA podem ser decorrentes de processos inflamatórios ou hiperplásicos, como as prostatites granulomatosas, os infartos prostáticos e a hiperplasias nodulares da próstata.

Existem diferentes curvas gráficas (nomogramas) que possibilitam estratificar o risco de evolução desfavorável dos pacientes, após o diagnóstico de carcinoma na próstata (D'Amico et al., 2000; Freedland et al., 2002, 2003 e 2004; Kattan et al., 1998; Partin et al., 1997 e Quinn et al., 2003).

A maioria destes nomogramas inclui a dosagem do PSA sérico, o estágio clínico da doença e a graduação histológica de Gleason na biópsia (Kattan et al., 1998; Partin et al., 1997). Recentes estudos focalizaram a incorporação das medidas da extensão tumoral (D'Amico et al., 2000; Grossfeld et al., 2002; Presti et al., 1998; Freedland et al., 2002), bem como da infiltração perineural (Quinn et al.; 2003) como fatores adjuvantes para aumentar a estratificação do risco entre os pacientes.

D'Amico et al. (2000) desenvolveram um nomograma para estratificar o risco de recorrência tumoral pós-prostatectomia radical, utilizando a graduação histológica de Gleason da biópsia, os níveis de PSA e as medidas de extensão tumoral.

O estudo multicêntrico SEARCH (Freedland et al., 2002), envolvendo um grande banco de dados, desenvolveu um método pré-operatório para prever o risco de recorrência pós-prostatectomia radical, consistindo na combinação do PSA sérico, da graduação histológica de Gleason e do percentual de tecido prostático com carcinoma.

O presente trabalho é original na população brasileira, com média de acompanhamento de 36 ± 31 meses. Foram estudados 168 pacientes com biópsias sextantes estendidas, com uma média de 11 fragmentos examinados por biópsia, com um mínimo de 7 e um máximo de 20 fragmentos. O monitoramento pós-cirúrgico estava disponível em 161 deles, através de dosagens seriadas do PSA sérico. Em 69,6% dos pacientes acompanhados não se observou recorrência do PSA (112 pacientes), e em 30,4% (49 pacientes), os valores de PSA atingiram dosagens iguais ou superiores a 0,2ng/mL no acompanhamento.

Diferentes métodos de quantificação da extensão tumoral foram analisados retrospectivamente em biópsias transretais da próstata correspondentes a 300 pacientes submetidos a prostatectomia radical no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de julho de 1997 a julho de 2008. Além das aferições da extensão tumoral, a presença de formações glomeruloides, de micronódulos colágenos e de invasão perineural foram observadas e contabilizadas.

Uma limitação do presente estudo é o número relativamente pequeno de biópsias estendidas (N=168) e o intervalo curto de seguimento clínico dos pacientes (36 ± 31 meses). Também é relevante mencionar que a graduação histológica de Gleason não apresentou poder preditivo de recorrência bioquímica em análise univariada e multivariada devido ao pequeno número de casos com

graduação entre 8 e 10 (n=13). Se a graduação de Gleason fosse preditiva de recorrência bioquímica, talvez alguns resultados tivessem sido diferentes. O ponto forte deste trabalho foi a seleção de biópsias estendidas, com média de 11 fragmentos.

6.1- Extensão tumoral em biópsias transretais

Uma das formas mais fáceis de obter medidas da extensão tumoral em biópsias é através do percentual de fragmentos comprometidos por carcinoma, o que prevê a evolução pós-cirúrgica (D'Amico et al., 2000; Grossfeld et al., 2002; Presti et al., 1998; Freedland et al., 2002; Freedland et al., 2003).

De acordo com Freedland et al. (2003), a percentagem total de carcinoma no tecido biopsiado tem valor preditivo mais importante na recorrência tumoral do que o número de fragmentos comprometidos. Egawa et al. (1998) publicaram que o número de fragmentos com carcinoma é altamente preditivo de extensão extraprostática quando combinado com PSA, estágio clínico e graduação histológica de Gleason.

Em um estudo de 190 pacientes, Goto et al. (1996) mostraram que o comprimento total de carcinoma foi preditivo de doença prostática em estágio avançado, em análise multivariada, utilizando a percentagem do componente pouco diferenciado associado ao PSA sérico.

Freedland et al. (2003) observaram que somente a percentagem tecidual com carcinoma estratificava pacientes em baixo, intermediário e alto risco, baseada em níveis de PSA e graduação histológica de Gleason. A percentagem de tecido com carcinoma significativamente melhora a avaliação do risco pré-operatório, quando associada ao PSA e à graduação de Gleason.

Os seis modelos de aferição da extensão tumoral estudados em biópsias transretais no presente trabalho foram: **1-** Número de fragmentos com carcinoma (NFC); **2-** Percentagem de fragmentos com carcinoma (%NFC);

3- Extensão linear total do carcinoma (ETC); **4-** Percentual total de carcinoma (%ETC); **5-** Maior extensão tumoral em um único fragmento (MFC); e **6-** Maior percentual tumoral em um único fragmento (%MFC).

Todos os diferentes métodos de aferição tumoral nas biópsias mostraram-se correlacionados significativamente com a extensão tumoral final, obtida nos espécimes de prostatectomia radical ($p < 0,01$; Spearman), sendo observado que um maior comprometimento neoplásico na biópsia (em milímetros ou percentual), esteve diretamente relacionado ao envolvimento prostático por carcinoma nos espécimes de prostatectomia radical.

Dentre os diferentes métodos estudados, os que mais se correlacionaram com a extensão tumoral em prostatectomias radicais ($R^2=0,62$) foram a percentagem total de carcinoma (%ETC) e a extensão total do carcinoma (ETC).

Em termos práticos, a avaliação do número de fragmentos comprometidos por carcinoma e do seu percentual pode ser problemática quando ocorre fragmentação extensa do tecido. A estimativa do percentual de carcinoma na biópsia é mais prática que a aferição objetiva (Rubin et al.; 2000). Entretanto, a estimativa do percentual do envolvimento tecidual é falha quando há fragmentação extensa da amostra ou a amostragem está representada por fragmentos pequenos. Neste sentido, a avaliação da extensão linear é quantitativamente mais objetiva e fidedigna.

Todos os métodos de aferição da extensão tumoral são simples na sua execução, podendo ser realizados na prática diária do patologista e não requerem novas tecnologias. Entretanto, não são equivalentes na sua aplicação porque a aferição com ocular milimetrada requer tempo, além de ser tediosa.

O número total de fragmentos comprometidos pela neoplasia e a sua percentagem são as formas mais fáceis de avaliação da extensão tumoral em biópsias transretais, sendo acessível a todos os patologistas, além de ser o método de maior concordância e reprodutibilidade, como relatado em numerosos

trabalhos (D'Amico et al., 2000; Freedland et al., 2002, 2003 e 2004; Grossklau et al., 2002; Gancarczyk et al., 2003; Ochiai et al., 2005; Sakai et al., 2005; Briganti et al., 2007; Pepe et al., 2008; Antunes et al., 2007; Capitanio et al., 2008).

A percentagem total de carcinoma em milímetros em todos os fragmentos (%ETC) foi estatisticamente a forma mais forte de prever o estágio patológico >T2 e a recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical. No entanto, não houve aumento da capacidade prognóstica com relação à recorrência bioquímica quando associada ao PSA pré-operatório e/ou à graduação histológica de Gleason (Tabela 21).

O número e a percentagem dos fragmentos envolvidos por carcinoma (NFC e %NFC) também foram fatores preditivos estatisticamente significantes e devem ser a escolha para a maioria dos patologistas pela objetividade e praticidade.

6.2- Extensão tumoral na biópsia em relação às margens cirúrgicas

Todos os diferentes métodos de aferição da extensão tumoral na biópsia estiveram diretamente relacionados com o envolvimento das margens de ressecção cirúrgica na prostatectomia radical (Mann Whitney, $p < 0,01$). A melhor associação entre a extensão tumoral em biópsias e o envolvimento das margens cirúrgicas foi obtida com a aferição do número de fragmentos comprometidos por carcinoma (NFC, $R^2 = 0,80$, Tabela 16). Existe maior probabilidade de comprometimento das margens de ressecção circunferencial com um maior número de focos observados na amostragem transretal, ou seja, tumor mais extenso.

6.3- Extensão tumoral na biópsia em relação ao estágio patológico

Bismar et al. (2003) estudou a possibilidade de previsão de estágio patológico em um rastreamento populacional de múltiplas medidas de carcinoma em biópsias transretais. As medidas incluíram: o número de fragmentos com carcinoma, o percentual de fragmentos com carcinoma, o comprimento tumoral total em todos os fragmentos, a percentagem total de fragmentos comprometidos e a maior percentagem de carcinoma num único fragmento. Em análise univariada, todos os métodos estiveram significativamente associados ao estágio patológico >T2, mas em análise multivariada, o percentual de fragmentos positivos foi o fator preditivo mais importante.

O estudo de Brimo et al. (2008) foi o único que comparou diferentes métodos de aferição de carcinoma de próstata em biópsias transretais. Em análise univariada, o percentual de fragmentos com carcinoma foi a variável que mais se associou ao estágio patológico >T2. Em análise multivariada, o maior comprimento e percentagem de carcinoma, em um único fragmento, e o comprimento total de carcinoma, em todos os fragmentos, foram os métodos de maior força estatística. O comprimento e a percentagem de carcinoma em todos os fragmentos, bem como a percentagem do número de fragmentos com carcinoma estiveram significativamente associados à recorrência bioquímica, em análise univariada. Análise multivariada não pôde ser conduzida devido ao pequeno número de pacientes com recorrência bioquímica (N=15).

Assim, como observado por Brimo et al., (2008), todos os métodos de aferição da extensão tumoral, estudados nos 168 pacientes com biópsias sextantes estendidas, estiveram diretamente relacionados ao estágio patológico final (>T2). De todos os métodos, aquele que melhor se correlacionou com o estágio patológico final foi o percentual da extensão tumoral total de carcinoma (%ETC, R^2 de 0,32; Regressão Logística).

Quando tais parâmetros de avaliação da extensão tumoral foram adicionados ao PSA e à graduação histológica de Gleason, em análise multivariada, observou-se também que a percentagem da extensão total

milimétrica de carcinoma em relação a todas as amostras (%ETC), foi a medida que melhor se correlacionou com estágio patológico final (T2 ou >T2).

6.4- Extensão tumoral na biópsia em relação à extensão tumoral na prostatectomia radical

A correlação entre a extensão tumoral na biópsia e a extensão tumoral na prostatectomia radical é dependente da qualidade e representatividade da amostragem tecidual, baseada na técnica de coleta, que deve permitir a obtenção de fragmentos íntegros e de comprimento adequado.

Observou-se logicamente uma correlação direta entre a extensão tumoral nas biópsias e a extensão tumoral final na prostatectomia radical. Os métodos de avaliação da extensão tumoral na biópsia mais relacionados com o tamanho final da neoplasia foram a percentagem total de carcinoma em relação ao número de fragmentos examinados (%ETC; Spearman=0,62) e a extensão total do carcinoma na biópsia em milímetros (ETC; Spearman=0,62). Isso pode ser explicado pelo fato da mensuração da extensão tumoral através desses dois parâmetros ser contínua e, portanto, diretamente proporcional à extensão tumoral final na prostatectomia radical, quantificada igualmente de forma contínua, em pontos positivos.

6.5- Extensão tumoral na biópsia em relação à recorrência bioquímica

Com exceção do maior comprimento de carcinoma e do seu percentual num único fragmento, todas as diferentes medidas de extensão estiveram significativamente associadas ao risco de recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical. Somente o percentual de fragmentos com carcinoma, o maior comprimento de carcinoma num único fragmento e o comprimento e o percentual de todos os fragmentos com carcinoma mostraram tempos diferentes de sobrevida livre de doença.

Aos sessenta meses pós-cirurgia, 80% dos pacientes com %ETC<11,65% estavam livres de progressão bioquímica em comparação aos 51% dos pacientes com %ETC≥11,65%.

O percentual de carcinoma em todos os fragmentos (ETC%) foi significativa e consistentemente mais forte que as outras medidas, em todas as comparações realizadas, que as demais formas de aferição. Em análise multivariada, o percentual da extensão tumoral total combinado ao PSA e à graduação histológica de Gleason, foi capaz de prever estágio patológico >T2 e foi independente do PSA e da graduação histológica de Gleason na avaliação do risco de recorrência bioquímica.

O fato da graduação histológica de Gleason, tanto em análise univariada quanto multivariada, não ter capacidade preditiva independente de recorrência bioquímica, pode ser explicado pelo escasso número de casos neste estudo com graduação histológica elevada (entre 8 e 10). Foram observados apenas 9 pacientes com graduação histológica de Gleason entre 8 e 10 em biópsias estendidas, representando 5,5% do total das amostras.

6.6- Micronódulos colágenos

A presença de micronódulos colágenos na biópsia foi correlacionada com a idade do paciente, o estágio clínico, o PSA pré-operatório, o peso da próstata, a graduação histológica de Gleason (na biópsia e no espécime cirúrgico de prostatectomia radical), a situação das margens cirúrgicas, o estágio patológico final e a progressão bioquímica pós-cirurgia.

A presença de micronódulos colágenos foi observada em apenas 34 pacientes (12,8%) das biópsias não estendidas e em 23(13,7%) dos pacientes com amostras estendidas. Não se correlacionou com a idade dos pacientes, com os valores de PSA pré-operatório, com o estágio clínico, ou com a extensão neoplásica, na biópsia e na prostatectomia radical. Também não esteve associada ao estágio patológico final ou à graduação histológica de Gleason (Tabela 20).

A observação de micronódulos colágenos nas biópsias transretais não apresentou importância prognóstica, quer na capacidade preditiva de estágio patológico >T2 na prostatectomia radical, quer na previsão de recorrência bioquímica pós-cirúrgica. A sua identificação permanece com papel apenas diagnóstico, especialmente em pequenos focos de carcinoma.

6.7- Formações glomeruloides

A presença de formações glomeruloides na biópsia foi associada a idade do paciente, ao estágio clínico, ao PSA pré-operatório, ao peso da próstata, a graduação histológica de Gleason, tanto na biópsia quanto no espécime cirúrgico de prostatectomia radical, a situação das margens cirúrgicas, ao estágio patológico final e a progressão bioquímica pós-cirurgia.

As formações glomeruloides foram observadas em 28 biópsias transretais não estendidas, correspondendo a 10,6% do total de amostras examinadas e em 20(11,9%) pacientes com amostragem estendida.

A presença de formações glomeruloides esteve significativamente associada à graduação histológica de Gleason, tanto na biópsia quanto nos espécimes de prostatectomia radical ($p < 0,01$). Isso pode ser explicado pelo fato das formações glomeruloides estarem associadas a carcinomas de alto grau na periferia, onde há fusão acinar e formação de estruturas cribriformes, concordante com os achados de Lotan & Epstein (2009).

Também foi observada relação estatisticamente significativa entre a idade dos pacientes e a presença dessas formações glomeruloides ($p < 0,05$). Isso pode ser explicado pelo fato da idade dos pacientes nesse grupo de estudo se relacionar da mesma forma com a graduação histológica de Gleason ($p < 0,01$, Fisher). As maiores graduações histológicas de Gleason, no grupo de estudos, estiveram relacionada à maior idade dos pacientes, justamente onde foram observadas formações glomeruloides em maior frequência.

6.8- Invasão perineural

Egan & Bostwick (1997) reportaram que a invasão perineural, na biópsia transretal, esteve associada significativamente à extensão extraprostática do carcinoma e à invasão da vesícula seminal. Entretanto, em análise multivariada, somente o PSA, a proporção da biópsia envolvida pela neoplasia e a graduação de Gleason foram significantes.

Ukimura et al. (1988) encontraram que a invasão perineural foi fator preditivo de extensão extraprostática somente em análise univariada. No estudo de Vargas et al. (1999), a invasão perineural não foi fator preditivo independente de extensão extraprostática, quando incluído o PSA em análise multivariada.

D'Amico et al. (2001) avaliaram a capacidade preditiva da invasão perineural, na recorrência bioquímica pós-prostatatectomia radical, em 750 homens com doença clinicamente localizada e observaram que a presença de invasão perineural na biópsia não afetou a evolução dos pacientes do grupo de risco intermediário.

O'Malley et al. (2002) comparou 78 biópsias com invasão perineural e 78 controles sem invasão perineural e não foram capazes de demonstrar que a presença de invasão perineural influencia o tempo de sobrevida livre de doença.

Loeb et al. (2010) encontraram que a invasão perineural é fator de risco independente para feições agressivas neoplásicas na prostatectomia radical, tais como extensão extraprostática e invasão de vesícula seminal, sendo um fator de risco não-independente para progressão bioquímica pós-cirurgia. De acordo com os autores, os achados sustentam a inclusão da presença de invasão perineural, no relatório anatomopatológico das biópsias transretais.

A invasão perineural foi observada em 18,4% do total de biópsias transretais, com frequência de 20,8% nas biópsias sextantes estendidas no presente estudo. A presença de invasão perineural esteve relacionada

diretamente ao estágio patológico final da neoplasia em análise univariada e não apresentou capacidade preditiva de recorrência pós-cirurgia. Nossos achados são coincidentes aos da literatura (De La Taille et al., 1999). Porém diferem de O'Malley et al. (2002), que não encontraram estágio patológico diferente entre a população com invasão perineural na biópsia e o grupo controle. Esses diferentes resultados podem estar relacionados ao desenho do estudo. Na presente pesquisa, assim como na de De La Taille et al. (1999), os casos foram estudados retrospectivamente. O estudo de O'Malley et al. (2002) foi transversal, com pareamento de dois grupos através de características clínicas e patológicas como a idade, o estágio clínico, os valores de PSA pré-operatório e a graduação de Gleason. Os dois grupos diferiram na presença de invasão perineural na biópsia, porém não foram observados estágios patológicos distintos ou maior risco de recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical.

No presente estudo foi encontrada correlação significativa (Fisher, $p < 0,01$) entre invasão perineural na biópsia e estágio patológico maior que T2, ou seja, doença extraprostática. Entretanto, a infiltração perineural não esteve relacionada a um maior risco isolado de recorrência bioquímica (Cox, $p = 0,2$), ou a um menor tempo de sobrevida livre de doença (log-rank; $p = 0,40$). Quando estudados apenas os casos de doença órgão confinada, também não houve diferença, tanto no tempo de sobrevida livre de doença pós-prostatectomia radical ou no risco de recorrência. Entretanto, uma limitação na avaliação deste achado encontra-se no pequeno número de casos de infiltração perineural em pacientes com doença órgão-confinada e biópsias estendidas ($N = 6$). Esses dados são concordantes com os da literatura, que favorecem a interdependência da invasão perineural com outras características patológicas na previsão de recorrência bioquímica como, por exemplo, o estágio patológico (De La Taille et al.; 1999).

7- CONCLUSÕES

7.1- Extensão tumoral em biópsias transretais

7.1.1- Todos os diferentes métodos de quantificação da extensão tumoral nas biópsias transretais de próstata estão associados significativamente com a extensão tumoral final nas prostatectomias radicais. Os métodos que mostraram associação estatística mais forte foram a extensão total em mm do carcinoma na biópsia (ETC) e a percentagem total da extensão em mm do carcinoma (%ETC).

7.1.2- Todos os diferentes métodos de quantificação da extensão tumoral nas biópsias transretais de próstata estão associados significativamente com o comprometimento das margens de ressecção cirúrgica nos espécimes de prostatectomia radical. A associação mais forte foi obtida com a aferição do número de fragmentos comprometidos por carcinoma (NFC).

7.1.3- Todos os diferentes métodos de quantificação da extensão tumoral nas biópsias transretais de próstata estão associados significativamente com o estágio patológico final ($>T2$). O número de fragmentos com carcinoma (NFC) e o percentual de fragmentos com carcinoma (%NFC), associados ao PSA pré-operatório e à graduação histológica de Gleason, foram o melhor modelo para prever estágio patológico $>T2$.

7.1.4- Quanto maior o foco de carcinoma num único fragmento (MFC), maior o comprimento total e o percentual em mm do carcinoma em relação a todos os fragmentos (ETC e %ETC) e maior o percentual de fragmentos comprometidos por carcinoma (%NFC), é significativamente menor o tempo de sobrevida livre de recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical. O percentual total do

comprimento neoplásico em todos os fragmentos (%ETC) apresentou maior força estatística como fator preditivo do tempo e do risco de recorrência bioquímica.

7.1.5- Considerando que todos os métodos de aferição da extensão tumoral em biópsias transretais são significativamente preditivos de recorrência bioquímica, para o anatomopatologista em sua rotina diária é menos morosa e mais prática a simples aferição do número de fragmentos com carcinoma (NFC) ou o percentual em relação ao total de fragmentos da amostra (%NFC). Essas aferições associadas ao PSA pré-operatório e à graduação histológica de Gleason, constituem um modelo preditivo significativo do estágio patológico final.

7.2- Micronódulos colágenos

Foram um achado infrequente nas biópsias transretais estendidas (13,7%) e não estiveram relacionados significativamente a nenhuma das variáveis clínicopatológicas estudadas.

7.3- Formações glomeruloides

Foram observadas em apenas 11,9% das biópsias estendidas e estiveram significativamente associadas à idade dos pacientes e à graduação histológica final de Gleason.

7.4- Invasão perineural

Foi observada em 20,8% das biópsias transretais estendidas e esteve diretamente relacionada à presença de doença extraprostática. Entretanto, não foi capaz de prever recorrência bioquímica pós-prostatectomia radical em análises uni ou multivariada.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aihara M, Wheeler TM, Ohori, M, Scardino PT. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 43: 60-6, 1994.

Allan RW, Sanderson H, Epstein J. Correlation of minute (0,5mm or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: role of prostate specific antigen density. *J Urol* 170: 370-2, 2003.

Anast JW, Andriole GL, Bismar TA, Yan Y, Humphrey PA. Relating biopsy and clinical variables to radical prostatectomy findings: can insignificant and advanced prostate cancer be predicted in a screening population? *Urology* 64: 544-50, 2004.

Anscher MS. PSA kinetics and risk of death from prostate cancer: in search of Holy Grail of surrogate end points. *JAMA* 294: 493-494, 2005.

Antunes AA, Srougi M, Dall'Oglio MF, Crippa A, Nesrallah AJ, Nesrallah LJ, et al. Preoperative determination of prostate cancer tumor volume: analysis through biopsy fragments. *Int Braz J Urol* 33: 477-85, 2007.

Arangelovich A, Tretiakova M, Sengupta E, Krausz T, Yang XJ. Pathogenesis and significance of collagenous micronodules of the prostate. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 11: 15-9, 2003.

Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, et al. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. *European Urology* 43:455-60, 2003.

Badalament RA, Miller MC, Peller PA, Young DC, Bahn DK, Kochie P, et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol* 156: 1375-80, 1996.

Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 23(8): 918-24, 1999.

Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 17: 336-41, 1993.

Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 101: 2001-2005, 2004.

Bauer JJ, Connelly RR, Seterhenn IA, Deausen J, Srivastava S, Mcleod DG, et al. Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 159: 929-933, 1998.

Billis A. Carcinoma Latente e Lesões Atípicas da Próstata, Unicamp, Campinas, 1982. (Tese - Livre Docência - Universidade Estadual de Campinas).

Billis A. Latent carcinoma and atypical lesions of prostate: an autopsy study. *Urology* 28: 324-329, 1986.

Billis A. Patologia cirúrgica da próstata. 2ª edição. Campinas: Impressão Digital do Brasil Gráfica e Editora Ltda, 2003. p. 83-122.

Billis A, Quintal MM, Meirelles L, Freitas LLL, Magna LA, Ferreira U. Does tumor extent on needle biopsies influence the value of perineural invasion to predict pathologic stage >T2 in radical prostatectomies? *International Braz J Urol* 36: 439-49, 2010.

Bismar TA, Lewis JSJr, Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol* 27: 432-40, 2003.

Blute ML, Nativ O, Zincke H, Farrow GM, Thorneau T, Lieber MM. Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol* 142: 1262-5, 1989.

Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 164:1591-1595, 2000.

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

Bostwick DG, Wollan PA, Adjacka K. Collagenous micronodules in prostate cancer. A specific but infrequent diagnostic finding. *Arch Pathol Lab Med* 119: 444-7, 1995.

Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, Dundore P, Dugan J, Myers RP, et al. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol* 155: 1361-7, 1996.

Briganti A, Chun FK, Hutterer GC, Gallina A, Shariat SF, Salonia A. Systematic assessment of the ability of the number and percentage of positive biopsy cores to predict pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 52: 733-43, 2007.

Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumor extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 53: 177-83, 2008.

Bruce RG, Rankin WR, Cibull ML, Rayens MK, Banks FR, Wood DP. Single focus of adenocarcinoma in the prostate biopsy specimen is not predictive of the pathologic stage of disease. *Urology* 48:75-9, 1996.

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* 125: 516-20, 1981.

Capitanio U, Briganti A, Shariat SF, Karakiewicz PI. The importance of the quantification of the extent of cancer in prostatic biopsies in prediction of biochemical recurrence: a global perspective. *Eur Urol* 54:717-9, 2008.

Carvalhal GF, Humphrey PA, Thorson P, Yan Y, Ramos CG, Catalona WJ. Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 89: 1308-14, 2000.

Cheng L, Poulos CK, Pan C, Jones TD, Daggy JK, Eble JN, et al. Preoperative prediction of small volume cancer (less than 0,5ml) in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 174: 898-902, 2005.

Chu KC, Tarone RE, Freeman HP. Trends in prostate cancer mortality among black and white men in the United States. *Cancer* 97: 1507-16, 2003.

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

Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 62: 1-12, 2003.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 160: 2096-101, 1998.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 18:1164-72, 2000.

D'Amico AV, WU Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 165: 126-9, 2001.

D'Amico AV, Keshaviah A, Manola JL, Cote K, Loffredo M, Iskrytzky O, et al. Clinical utility of percentage of positive prostate biopsies in predicting prostate cancer-specific and overall survival after radiotherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 581-587, 2002.

De La Taille A, Rubin MA, Bagiella E, Olsson CA, Buttyan R, Burchardt T, et al. Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? *J Urol* 162: 103-6, 1999.

Dietrick DD, Mcneal JE, Stamey TA. Core cancer length in ultrasound-guided systematic sextant biopsies: a preoperative evaluation of prostate cancer volume. *Urology* 45: 987-92, 1995.

Dong F, Jones JS, Stephenson AJ, Maji-Galuzzi C, Reuther AM, Klein EA. Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading. *J Urol* 179:896-900, 2008.

Draisma G, Boer R, Otto SJ, Van Der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 868, 2003.

Duffield A, Epstein JI. Detection of cancer in radical prostatectomy specimens with no residual carcinoma in the initial review of slides. *Am J Surg Pathol* 33: 120-5, 2009.

Easthan JA, Scardino PT. In: Walsh PC, editor. *Campbell's Urology*. 8th edition, Philadelphia: Saunders, 2002, p.3080-106.

Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol* 21: 1496-500, 1997.

Egawa S, Suyama K, Matsumoto K, Satoh T, Uchida T, Kuwao S, et al. Improved predictability of extracapsular extension and seminal vesicle involvement based on clinical and biopsy findings in prostate cancer in Japanese men. *Urology* 52:433-40,1998.

Epstein JI. The role of perineural invasion and other biopsy characteristics as prognostic markers for localized prostate cancer. *Sem Urol Oncol* 16: 124-8, 1998.

Epstein JI. Pathological assessment of the surgical specimen. *Urol Clin North Am* 28: 567-94, 2001.

Epstein JI, Allsbrook WCJr, Amin MB, Egevad LL. Isup Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostate Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29: 1228-42, 2005.

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

Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, et al. Non palpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostatic specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 160:2407-11, 1998.

Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 166: 402-10, 2001.

Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama* 271:368-74, 1994.

Etzioni R, Penson DF, Legler JM, Di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen: lessons from US prostate incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 94: 981-990, 2002.

Foulds L. The experimental study of tumor progression: a review. *Cancer Res* 47: 1473-87, 1954.

Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. J Urol 167: 516-20, 2002a.

Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Clinical utility of percent prostate needle biopsy tissue with cancer cutpoints to risk stratify patients before radical prostatectomy. Urology 60: 84-8, 2002b.

Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Amling CL, Dorey F, Presti JC Jr. The percentage of prostate needle cores with carcinoma from the more involved side of the biopsy as a predictor of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. Cancer 98: 2344-50, 2003a.

Freedland SJ, Aronson WJ, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, et al. Comparison of the percentage of total prostate needle biopsy tissue with cancer for predicting PSA recurrence after radical prostatectomy: results from the Search database. Urology 61: 742-7, 2003b.

Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology 61: 365-9, 2003c.

Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum PSA antigen. J Urol 171: 2215-20, 2004.

Gancarczyk KJ, Wu H, Mcleod DG, Kane C, Kusuda L, Lance R, et al. Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after radical prostatectomy: the Center for Prostate Disease Research nomograms. Urology 61: 589-95, 2003.

Gleason DF. Prediction of prognosis from prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111: 58-64, 1974.

Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 23: 273-9, 1992.

Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. J Urol 156:1059-63, 1996.

Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Broering JM, Li YP, Mehta SS, et al. Predicting disease recurrence in intermediate and high risk patients undergoing radical prostatectomy using percent positive biopsies: results from Capsure. Urology 59:560-5, 2002.

Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. J Urol 167: 2032-35, 2002.

Harnden P, Shelley MD, Naylor B, Coles B, Mason MD. Does the extent of carcinoma in prostatic biopsies predict prostate-specific antigen recurrence? A systematic review. Eur Urol 54:728-39, 2008.

Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. J Urol 142: 1011-7, 1989.

Humphrey PA, Vollmer RT. The ratio of prostate chips with cancer: a new measure of tumor extent and its relationship to grade and prognosis. Hum Pathol 19: 411-8, 1988.

Humphrey PA, Vollmer RT. Intraglandular tumor extent and prognosis in prostatic carcinoma: application of a grid method to prostatectomy specimens. Hum Pathol 21: 799-805, 1990.

Instituto Nacional Do Câncer. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br>. Acesso em 18 out. 2010.

Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf J, et al. Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in european men. *Eur Urol* 54: 1306-1313, 2008.

Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 766-771, 1998.

Kattan MW, Wheeler TM, Scardino P. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 17: 1499-507, 1999.

Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbesdoubert A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 170: 1792-7, 2003.

Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 172: 508-511, 2004.

Kravchick S, Cytron S, Peled R, London D, Sibi Y, Ben-Dor D. Optimal combinations for detection of prostate cancer: systematic sextant and laterally directed biopsies versus systematic sextant and color Doppler-targeted biopsies. *Urology* 63: 301-5, 2004.

Lee MC, Dong F, Reuther AM, Stephenson AJ, Jones JS, Klein EA. Clinical predictors of insignificant prostate cancer: contemporary analysis of Epstein's criteria. *J Urol* 181: 175, 2009.

Leite KR, Srougi M, Kauffmann JR, Bevilacqua RG, Nesrallah AJ, Nesrallah LJ, et al. O padrão 4 de Gleason e o volume tumoral no prognóstico do carcinoma da próstata. *Rer Assoc Med Bras* 51(6): 329-33, 2005.

Lewis JS, Vollmer RT, Humprhey PA. Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumor volume in a screening population. *Am J Clin Pathol* 118: 442-50, 2002.

Loeb S, Epstein JI, Humphrey EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? BJU Int 105: 1510-13, 2010.

Lotan TS, Epstein JI. Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy. Hum Pathol 40: 471-7, 2009.

López JI & Etxezarraga C. The combination of milimetres of cancer and Gleason index in core biopsy is a predictor of extraprostatic disease. Histopathology 48: 663-7, 2006.

Louie-Johnsun M, Neill M, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Eden C. Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. BJU 104: 1501-1504, 2009.

Morton, R.A. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. Urology 44: 637-45, 1994.

Nelson CP, Rubin MA, Strawderman M, Montie JE, Sanda MG. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. Urology 59:740-5, 2002.

Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. J Urol 166:104-9, 2001.

Norberg M, Holmberg L, Wheeler T, Magnusson A. Five year follow-up after radical prostatectomy for localized prostate cancer - a study of the impact of different tumor variables on progression. Scand J Urol Nephrol 28: 391-9, 1994.

Ochiai A, Troncoso P, Chen ME, Lloreta Babaian J. The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended biopsy: implication for expectant management. J Urol 174:2164-8, 2005.

O'malley KJ, Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. Urology 59: 85-90, 2002.

Pacelli A, Lopez-Beltran A, Egan AJ, Bostwick DJ. Prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features. *Hum Pathol* 29: 543-6, 1998.

Park E, Lee JH, Kim KG, Kim HS, Lee SE, Choe GY. Prediction of pathological stages before prostatectomy in prostate cancer patients: analysis of 12 systematic prostate needle biopsy specimens. *Int J Urol* 14:704-8, 2007.

Partin AW, Epstein JI, Cho KR, Gittelsohn AM, Walsh PC. Morphometric measurement of tumor volume and percent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. *J Urol* 141: 341-5, 1989.

Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150: 110-4, 1993.

Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG, Epstein JI, Marshall FF, Mohler JL, et al. Selection of man at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology* 45: 831-8, 1995.

Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *J Amer. Med. Assn.* 277: 1445-51, 1997.

Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58: 843-8, 2001.

Pepe P, Fraggetta A, Galia A, Grasso G, Piccolo S, Aragona F. Is quantitative histologic examination useful to predict nonorgan-confined prostate cancer when saturation biopsy is performed? *Urology* 72: 1198-202, 2008.

Poulos CK, Koch MO, Eble JN, Daggy JK, Cheng L. Bladder neck invasion is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *Cancer* 101: 1563-8, 2004.

Presti JCJr. Prostate biopsy: how many cores are enough? Urol Oncol 21:135-41, 2003.

Presti JCJr, Shinohara K, Bacchetti P, Tigrani V, Bhargava V. Positive fraction of systematic biopsies predicts risk of relapse after radical prostatectomy. Urology 52:1079-84, 1998.

Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neil GF, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy. Cancer 97:1884-93, 2003.

Ramos CG, Roehl KA, Antenor JAV, Humphrey PA, Catalona WJ. Percent carcinoma in prostatectomy specimen is associated with risk of recurrence after radical prostatectomy in patients with pathologically organ confined prostate cancer. J Urol 172: 137-140, 2004.

Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Billebaud T, Delmas V, Meulemans A, et al. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. Urology 44:371-6, 1994.

Ravery V, Schmid HP, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extracapsular disease in T1-T2 prostate carcinoma. Cancer 78: 1079-84, 1996.

Ravery V, Chastang C, Toubanc M, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. Eur Urol 37: 449-55, 2000.

Rebillard X, Tretarre B, Villers A. The epidemiology of prostate cancer. Rev Prat 53: 2224-8, 2003.

Reiter RE, Dekernion JB. Epidemiology, etiology and prevention of prostate carcinoma. In: Walsh, P.C., editor. Campbell's Urology. 8th edition, Philadelphia, U.S.A., Saunders, 2002, p. 3003-24.

Renshaw AA, Chang H, D'Amico AV. Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice. *Am J Clin Pathol* 107: 704-8, 1997.

Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jiroutek M, Chung A, D'Amico AV. Maximum diameter of prostatic carcinoma is a simple, inexpensive, and independent predictor of prostate-specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. Validation in a cohort of 434 patients. *Am J Clin Pathol* 111: 641-4, 1999.

Rifkin M, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *New Engl J Med* 323: 621, 1990.

Rubin MA, Bassily N, Sanda M, Montie J, Strawderman MS, Wojno K. Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 24:183-9, 2000.

Sakai I, Harada K, Hara I, Eto H, Miyake H. Significance of percentage of prostate needle biopsy cores with cancer as a predictor of disease extension in radical prostatectomy specimens in Japanese men. *International Urol Nephrol* 37: 305-10, 2005.

Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade intraepithelial prostatic neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 patients. *In Vivo* 8: 439-443, 1994.

Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 23: 211-21, 1992.

Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 163: 174-8, 2000.

Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankrats VS, Myers RP, et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 91: 2196-204, 2001.

Shaid DJ. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genetic* 13: R103-121, 2004.

Stamey TA, Kabalin JN, Mcneal JE. Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 141: 1076-83, 1989.

Stephenson RA. Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. An update of incidence, mortality and clinical factors from the SEER database. *Urol Clin North Am* 29: 173-181, 2002.

Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram prediction the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 98: 715-7, 2006.

Thong AE, Shikanov S, Katz MH, Gofrit ON, Eggener S, Zagaja GP, et al. A single microfocus (5,0% or less) of Gleason 6 prostate cancer at biopsy - can we predict adverse pathological outcomes? *J Urol* 180: 2436-40, 2008.

Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, Keetch DW, Humphrey PA. Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: diagnostic features and radical prostatectomy follow-up. *Mod Pathol* 11: 543-51, 1998.

Tigrani VS, Bhargava V, Shinohara K, Presti JC Jr. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. *Urology* 54: 689-93, 1999.

Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, Babaian RJ. Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *J Urol* 159: 1251-9, 1998.

Vargas SO, Jirontek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA. Perineural invasion in needle biopsy specimens: correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 111: 223-8, 1999.

Veltri RW, Miller MC, Partin AW, Poole EC, O'Dowd GJ. Prediction of prostate carcinoma stage by quantitative biopsy pathology. *Cancer* 91:2322-2328, 2001.

Villers A, Mcneal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 142: 763-8, 1989.

Winkler MH, Khan FA, Kulinskaya E, Hoh IM, McDonald D, Boustead G, et al. The total percentage of biopsy cores with cancer improves the prediction of pathological stage after radical prostatectomy. *BJU Int* 94:812-5, 2004.

Yang GY, Sidhu GS, Yee H, Pei Z, Cassai MS, Wieczorek R. Ultrastructural features and TUNEL analysis of glomeruloid adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Pathol* 116: 609, 2001.

9- APÊNDICES

Protocolo de coleta dos dados morfológicos nas biópsias transretais de próstata

Prostatectomia nº:

Biópsia ou RV nº:

Nº frags	Local	Presença de carcinoma	Extensão do carcinoma (mm)	Extensão do fragmento (mm)	% Ca./ fragt.	Invasão perineural	Micronódulo colágeno	Formação glomeruloide
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
			Extensão total do carcinoma	Extensão total dos fragmentos	% total:			

LEGENDAS

Local: região biopsiada; **Presença de carcinoma:** (+presença de carcinoma; - ausência de carcinoma); **Extensão de carcinoma (mm):** extensão do carcinoma no fragmento; **Extensão do fragmento (mm):** extensão do fragmento; **% do Ca./Frag.:** percentual da extensão do carcinoma em relação à extensão do fragmento; **Invasão perineural:** (+presente; -ausente); **Micronódulo colágeno:** (+presente; -ausente); **Formação glomeruloide:** (+presente; -ausente); **Extensão total de carcinoma:** somatória da extensão de carcinoma de todos os fragmentos da biópsia; **Extensão total dos fragmentos:** somatória da extensão de todos os fragmentos da biópsia; **% total:** percentual da somatória da extensão de câncer dividida pela somatória da extensão de todos os fragmentos.

Various morphometric measurements of cancer extent on needle prostatic biopsies: which is predictive of pathologic stage and biochemical recurrence following radical prostatectomy?

Maisa M. Q. Quintal · Luciana R. Meirelles ·
Leandro L. L. Freitas · Luis A. Magna ·
Ubirajara Ferreira · Athanase Billis

Received: 11 November 2010 / Accepted: 19 January 2011
© Springer Science+Business Media, B.V. 2011

Abstract

Objectives To find whether any particular method of measuring cancer extent on needle prostatic biopsies is superior to others in predicting pathological stage >T2 and biochemical recurrence following radical prostatectomy.

Materials and methods The study was based on 168 extended biopsies and the correspondent step-sectioned surgical specimens. Tumor extent was evaluated as: (1) number and percentage of cores with carcinoma; (2) total length and percentage of cancer in mm in all cores; and (3) the greatest length and percentage of cancer in a single core.

Results All measurements significantly predicted stage >pT2 using logistic regression. With the exception of the greatest length and percentage of cancer in a single core, all other methods were also associated with a higher risk for biochemical recurrence (Cox method). Percentage of length of carcinoma in all cores was significantly and consistently stronger than other measures in all comparisons and combined to preoperative PSA and Gleason grade in multivariate analysis gained prediction for pathologic stage >T2 and was independent of risk of biochemical recurrence.

Conclusions Percentage of total length of carcinoma in mm in all cores of a needle biopsy had the strongest predictive positive value for stage >pT2 and risk for biochemical recurrence following radical prostatectomy. Combined with preoperative PSA and Gleason grade on biopsy may improve the predictive value for stage >pT2.

M. M. Q. Quintal · L. R. Meirelles · L. L. L. Freitas ·
A. Billis
Department of Pathology, School of Medicine, University
of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

L. A. Magna
Department of Medical Genetics/Biostatistics, School
of Medicine, University of Campinas (Unicamp),
Campinas, Brazil

U. Ferreira
Department of Urology, School of Medicine, University
of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

A. Billis (✉)
Departamento de Anatomia Patológica, FCM-Unicamp,
Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 CEP, Campinas,
SP 13083-887, Brazil
e-mail: athanase@fcm.unicamp.br

Keywords Prostatic neoplasms · Biopsy · Prognosis ·
Weights and measures

Introduction

Prostate carcinoma is the most common cancer affecting men in the Western countries. The prediction of pathological findings in the surgical specimen and biochemical recurrence following radical prostatectomy is the major aim of presurgical nomograms.

Many studies have focused on the information that is possible to obtain from the needle biopsy [1–4]. Measurements of the extent of cancer on biopsy may improve the predictive value of the available presurgical nomograms. Grading and extent of tumor may be useful to predict extent of cancer in radical prostatectomy, surgical margin status, pathological stage, and tumor recurrence [5–13]. The prediction of small tumor volume (less than 0.5 cc) is particularly important because these patients may be managed by watchful waiting [8, 14].

There are several ways to evaluate or measure tumor extent on prostate biopsy: number and percentage of positive cores, total linear length and percentage of carcinoma in all cores, length and percentage of carcinoma in a single core, and others [3, 6, 9, 13, 15–21] (Table 1).

No standard method for measurement of carcinoma extent on prostate needle biopsy tissue is in widespread use [13]. A literature survey has suggested that no single method is definitively superior [7]. Only one study compared the predictive value of several methods, and the best predictor method is a matter of controversy [3].

The aim of this study was to find whether any particular method of measuring extent of prostate cancer on needle biopsies is superior to others in predicting pathological stage >pT2 and risk for biochemical recurrence in patients submitted to radical prostatectomy.

Materials and methods

This retrospective study was based on 168 consecutive patients submitted to radical retropubic prostatectomy by one surgeon (UF) in the period 1997–2008 due to clinically localized (T1c or T2) prostate adenocarcinoma.

All ultrasound-guided prostate extended biopsies (mean 11 cores, range 7–20) were analyzed by the same pathologist (MMQR) considering six different quantitative measurements in which definitions are displayed in Table 2. Linear extent of carcinoma in mm was measured using a single Olympus (Olympus Optica Co., Ltd., Tokyo, Japan) micrometer eyepiece with a linear array. In cases of discontinuous foci 1 mm apart, the tumor was considered as continuous and the measure included 1 mm. In discontinuous

foci more than 1 mm apart, the final extent was the sum of the measures.

The surgical specimens were step-sectioned at 3–5 mm intervals and totally embedded. A mean of 32 paraffin blocks (range 10–56 blocks) of the transversal sections of the prostate was processed, and 6- μ m sections from each block were stained with hematoxylin and eosin. Each transversal section of the prostate was subdivided into 2 anterolateral and 2 posterolateral quadrants. Extraprostatic extension (pT3a) was diagnosed whenever cancer was seen in adipose tissue and, in case of desmoplastic response, whenever a protuberance corresponding to extension of tumor into the periprostatic tissue was seen. Seminal vesicle invasion (pT3b) was defined as invasion of the muscular wall. Patients with positive surgical margins and pathological stage pT2 (stage pT2+) in prostatectomy were not included in the study. Tumors were graded on the biopsy according to the standard Gleason system as low grade (score < 7) and high grade (score $\geq$ 7).

Clinical variables analyzed included preoperative serum prostate-specific antigen and age. Total serum PSA was measured utilizing previous validated Immulite® PSA kit. Biochemical progression was defined as PSA $\geq$ 0.2 ng/ml according to recommendation of the American Urological Association [22]. After radical prostatectomy, serum PSA was drawn every 3 months during the first year, every 6 months during the second year, and annually thereafter. No patient of this series was treated before or after surgery. The present study was approved by the Institutional Committee of Ethics.

To relate the variables to pathological stage >T2, we used logistic regression. Time to biochemical (PSA) progression-free outcome was studied using the Kaplan–Meier product-limit analysis; the comparison between the groups was done using the log-rank test. For the risk of recurrence, univariate and multivariate analyses were based on Cox model. Two-sided *P* value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using the commercial available SPSS 15.0.

Results

Table 3 describes clinical and pathological characteristics of the study population. Serum PSA was

Table 1 Multiple measures of carcinoma on needle biopsy tissue: literature review of relationship with pathological stage and/or biochemical recurrence

Study (reference/year)	No. ^a	Measure(s)	Conclusions
Goto et al. 1996, [8]	170	Maximum length of cancer in a single core, total length of carcinoma, number of cores with cancer, and percent cancer in all cores	Combined with PSA density provides valuable staging information and helps to identify cancers of low biological potential
Egawa et al. 1998, [31]	96	Number of cores with cancer and maximum cancer length	Combined with PSA, clinical stage, and Gleason score was found to predict extracapsular extension and seminal vesical involvement in clinically resectable and localized prostate cancer
D'Amico et al. 2000, [23]	823	Percentage of positive biopsy cores	Adds clinically significant information regarding time to PSA recurrence following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer
Sebo et al. 2000, [30]	207	Percentage of positive cores and percentage of surface area.	Combined with Gleason score and PSA is the strongest predictors of pathological stage and volume on multivariate analysis.
Grossklaus et al. 2002, [9]	135	Number of cores positive for tumor, laterality of positive cores, percentage of tumor per biopsy set	Percentage of tumor in the biopsy correlates with final pathological stage and tumor volume. Percentage of tumor in biopsy set and bilateral positive cores combined with PSA are more predictive of prostate cancer stage and total tumor volume
Nelson et al. 2002, [27]	588	Greatest percentage of carcinoma in a single core and number of cores with cancer	Greatest percentage of carcinoma in a single core combined with PSA and Gleason score was highly predictive of PSA-free survival in multivariate analysis
Bismar et al. 2003, [13]	215	Total percentage of carcinoma, greatest percentage of cancer in a single core, total tumor length in millimeters, number of positive cores, and fraction of positive cores	Total percentage of carcinoma, total tumor length in millimeters, greatest percentage of carcinoma in a single core, and fraction of positive cores predicted stage >T2. Fraction of positive cores was the only variable with significant predictive value in multivariate analysis to predict positive margins or pathologic stage >T2
Freedland et al. 2003, [28]	535	Percentage of cores with cancer from the more involved side of biopsy	Combined with PSA and biopsy Gleason score provided significant risk stratification for PSA recurrence
Freedland et al. 2004, [29]	459	Percentage of tissue with cancer	A four-tier risk grouping model combining percentage of tissue with cancer, PSA, and biopsy Gleason score provides significant risk stratification for predicting biochemical recurrence
Lopez and Etzezagarraga 2006, [15]	290	Extent of carcinoma in millimeters	All cases with more than 22 mm of carcinoma had extraprostatic disease. All cases with Gleason grade 7 and > 12mm of cancer had extraprostatic disease
Briganti et al. 2007, [2]	3,374	Number and percentage of positive cores	Percentage of positive cores is more helpful in predicting pathological stage. Number of positive cores appears to improve prediction of biochemical recurrence
Brimo et al. 2008, [3]	100	Core length, total cancer length, greatest cancer length, total percentage of cancer, greatest percentage of cancer, percentage of high-grade cancer, fraction of positive cores	The authors confirm the prognostic value of recording tumor extent in prostatic needle biopsy reporting. Inconclusive in determining the best method to record tumor length in cores with discontinuous foci of carcinoma

Table 1 continued

Study (reference/year)	No. ^a	Measure(s)	Conclusions
Pepe et al. 2008, [21]	69	Total percentage of carcinoma, greatest percentage of carcinoma, cancer-positive cores, cancer-positive cores in both lateral margins	Gleason score >6, total percentage of carcinoma >20%, greatest percentage of carcinoma >50%, cancer-positive cores >2, cancer-positive cores in both margins and bilateral prostate carcinoma demonstrated good accuracy in predicting non-organ confined carcinomas
Current study Quintal et al.	168	Number and percentage of cores with carcinoma, total length and percentage of cancer in millimeters in all cores, and greatest length and percentage of cancer in a single core	Percentage of total length of carcinoma in millimeters in all cores was the strongest predictor for pathologic stage >T2 and risk for biochemical recurrence

^a No. Number of patients included in study

Table 2 Needle biopsy measurements, abbreviations, and definitions

Measurements	Abbreviation	Definition
Number of cores	NCC	Number of needle biopsy cores with cancer
Percentage of cancer	%NCC	Number of needle biopsy cores with cancer divided by the total number of cores
Total length of cancer	TLC	Total length of cancer in mm in all cores
Total percentage of cancer	%TLC	Total length of cancer in all cores divided by the total length of the cores
Greatest length of cancer	GLC	Greatest length of cancer in mm in a single core
Greatest percentage of cancer	%GLC	Greatest length of cancer divided by the length of a single core

available in 161 patients following radical prostatectomy. The mean and median follow-up was 36 and 34 months. From the 161 patients studied, 49

Table 3 Clinical and pathological characteristics of study population

Characteristics	Frequencies
Patient age (years)	
Mean $\pm$ SD (range)	63 $\pm$ 7 (43–76)
Preoperative PSA (ng/ml)	
Mean $\pm$ SD (range)	9.7 $\pm$ 6.5 (0.3–50)
Pathological stage	
T2	138 (61.9%)
>T2	85 (38.1%)
Biopsy Gleason score	
<7	189 (65.6%)
$\geq$ 7	99 (34.4%)
Mean follow-up (months)	
Mean $\pm$ SD (range)	36 $\pm$ 31 (1–111)
PSA at follow-up	
<0.2 ng/ml	112 (69.6%)
$\geq$ 0.2 ng/ml	49 (30.4%)

(30.4%) patients (uncensored) had biochemical recurrence.

The findings and measurements on needle biopsies are listed in Table 4.

Table 5 describes univariate and multivariate logistic regression analyses of several methods of measuring tumor extent on needle prostatic biopsies predictive of pathological stage >T2 in radical prostatectomy specimens. In univariate logistic regression analysis, all different methods of measurement of tumor on needle biopsies significantly predicted the final pathological stage in radical prostatectomy specimens. The percentage of total length of carcinoma in mm in all cores had the strongest prediction ($R^2 = 0.32$). In multivariate analysis, this measure associated with biopsy Gleason grade and preoperative PSA gained 0.13 in predicting stage >pT2 ($R^2 = 0.45$).

Univariate and multivariate analyses using Cox stepwise logistic regression for risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy are shown in Table 6. In the multivariate model including preoperative PSA and biopsy Gleason grading, percentage

Table 4 Measurements on 168 prostate needle biopsies

Measurements	Mean $\pm$ SD	Median	Range
TNC	10.60 $\pm$ 3.20	11	7–20
NCC	3.58 $\pm$ 0.18	3	1–13
%NCC	35.35 $\pm$ 1.75	28.57	5–100
TLC	9.89 $\pm$ 0.80	6	0.50–61.50
%TLC	16.19 $\pm$ 1.25	11.65	0.40–100
GLC	3.93 $\pm$ 0.22	3.50	0.50–19
%GLC	54.61 $\pm$ 2.30	50	3.60–100

of total length of carcinoma in mm in all cores was independent predictor of biochemical recurrence.

Time for biochemical progression is shown in Table 7. The groups were stratified according to the

median values. The time for biochemical recurrence was significantly different for preoperative PSA ($P < 0.01$), percentage of cores with carcinoma ($P < 0.05$), total length of carcinoma in all cores ($P < 0.05$), percentage of total length of carcinoma in all cores ($P < 0.01$), and greatest length of carcinoma in a single core ($P < 0.05$). Preoperative PSA and percentage of total length in all cores had the strongest association.

Discussion

Clinicopathologic variables as predictors of final pathological stage at radical prostatectomy include preoperative PSA, clinical stage, and biopsy Gleason grade. Recent efforts have focused on incorporating

Table 5 Univariate and multivariate logistic regression analyses of several methods for measuring tumor extent on needle prostatic biopsies predictive of pathological stage $>T2$ in surgical specimens of patients submitted to radical prostatectomy

	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>	<i>R</i> ² (Nagelkerke)
Univariate analysis				
NCC	1.48	1.22–1.80	<0.01	0.22
%NCC	1.04	1.02–1.06	<0.01	0.25
GLC	1.53	1.26–1.85	<0.01	0.28
%GLC	1.03	1.02–1.05	<0.01	0.22
TLC	1.12	1.06–1.18	<0.01	0.28
%TLC	1.09	1.05–1.13	<0.01	0.32
Multivariate analysis				
<i>Model 1</i>				
Gleason grade	4.06	1.58–10.40	<0.01	0.39
%TLC	1.06	1.02–1.10	<0.01	
<i>Model 2</i>				
Preoperative PSA	1.17	1.04–1.29	<0.01	0.38
%TLC	1.08	1.06–1.18	<0.01	
<i>Model 3</i>				
Preoperative PSA	1.15	1.04–1.29	0.01	0.45
Gleason grade	3.79	1.41–10.20	<0.01	
%TLC	1.06	1.02–1.10	<0.01	
<i>Model 4</i>				
Gleason grade	5.40	2.20–13.25	<0.01	0.37
%NCC	1.03	1.01–1.05	0.01	
<i>Model 5</i>				
Preoperative PSA	1.18	1.06–1.32	<0.01	0.34
%NCC	1.04	1.02–1.06	<0.01	
<i>Model 6</i>				
Preoperative PSA	1.16	1.04–1.30	0.01	0.43
Gleason grade	4.96	1.93–12.74	<0.01	
%NCC	1.03	1.01–1.05	0.01	

Table 6 Univariate and multivariate analyses of several methods of measuring tumor extent on needle prostatic biopsies for risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy (Cox logistic regression)

	Hazard ratio	95% CI	P	Wald
Univariate analysis				
NCC	1.14	1.03–1.26	0.01	6.68
%NCC	1.01	1.00–1.03	0.01	6.74
GLC	1.04	0.96–1.13	0.33	0.96
%GLC	1.01	1.00–1.02	0.08	3.11
TLC	1.03	1.01–1.05	0.02	5.93
%TLC	1.02	1.01–1.03	<0.01	10.67
Multivariate analysis				
<i>Model 1</i>				
Gleason grade	1.09	0.57–2.08	0.81	0.06
%TLC	1.02	1.01–1.03	<0.01	
<i>Model 2</i>				
Preoperative PSA	1.06	1.00–1.11	0.08	3.15
%TLC	1.02	1.01–1.03	0.01	7.25
<i>Model 3</i>				
Preoperative PSA	1.05	1.00–1.03	0.08	7.25
Gleason grade	0.96	0.49–1.88	0.91	0.01
%TLC	1.02	1.01–1.03	0.01	7.25
<i>Model 4</i>				
Gleason grade	1.19	0.63–2.23	0.59	0.29
%NCC	1.01	1.00–1.03	0.01	6.74
<i>Model 5</i>				
Preoperative PSA	1.05	1.00–1.11	0.07	3.20
%NCC	1.01	1.00–1.02	0.04	4.04
<i>Model 6</i>				
Preoperative PSA	1.05	1.00–1.11	0.07	3.20
Gleason grade	1.08	0.57–2.05	0.81	0.06
%NCC	1.01	1.00–1.02	0.04	4.04

prostate needle biopsy measurements as an adjunct to improve pretreatment risk stratification [23–26].

Extended needle biopsies including more lateral regions of the gland resulted in an increased detection rate for prostate carcinoma. D'Amico et al. [23] developed a nomogram to predict PSA recurrence risk using biopsy Gleason grade, PSA level, and biopsy tumor extent measurements. Nelson et al. [27] used the greatest percentage of a biopsy core involved by carcinoma to predict recurrence. Freedland et al. [28] described in tabular form the 2-year PSA recurrence risk using a combination of the clinical variables that were important predictors of biochemical recurrence

in multivariate analysis: PSA, biopsy Gleason score, and the percentage of positive cores from the dominant side. The SEARCH database study group designed a preoperative method consisting of a combination of serum PSA, biopsy Gleason score, and percentage of prostate biopsy tissue with cancer to predict PSA failure after radical prostatectomy [29]. Sebo et al. [30] have previously reported that the percentage of cores positive for cancer was predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy.

One of the most easily obtainable measurements of biopsy tumor extent is the total percentage of cores with carcinoma, which predict outcome significantly after radical prostatectomy [23–26, 28]. According to Freedland et al. [28], the percentage of prostate biopsy tissue with cancer is a stronger predictor of biochemical failure than the number of cores with cancer. Egawa et al. [31] reported that the number of cores with cancer is highly predictive of extraprostatic extension in a model incorporating PSA, clinical stage, and Gleason score. Studying 190 patients, Goto et al. [8] showed that the total length of cancer was predictive of advanced stage disease on multivariate analysis using the percentage of poorly differentiated cancer and serum PSA. Freedland et al. [29] observed that only the percentage of tissue with cancer further stratified patients who are at low, intermediate, or high risk on the basis of PSA level and Gleason score. The percentage of tissue with cancer significantly improved the preoperative risk assessment relative to using just PSA and Gleason histological grade.

Pepe et al. [21] evaluated the role of quantitative histologic findings in predicting non-organ confined prostate cancer in patients undergoing repeated saturation prostate biopsy in patients with clinical stage T1c-T2 and tPSA <10 ng/ml. The quantitative histologic features (Gleason score >6, total percentage of carcinoma >20%, greatest percentage of carcinoma >50%, cancer-positive cores >2, cancer-positive cores in both margins and bilateral prostate carcinoma) demonstrated good accuracy in predicting for non-organ confined carcinoma.

Bismar et al. [13] studied the prediction of pathologic stage in a screening population of multiple measures of carcinoma on prostate needle biopsy tissue. The measures included the following: number of positive cores, percentage of positive cores, total tumor length in mm in all cores, total percentage of carcinoma in all cores, and greatest percentage of

Table 7 Time to biochemical (PSA) recurrence following radical prostatectomy for several variables using the Kaplan–Meier product-limit analysis

Characteristics	Survival free of disease (60 months) (%)	Log-rank <i>P</i>	χ^2
Preoperative PSA (ng/ml)			
<10	75	<0.01	7.18
≥10	49		
Gleason score			
Low grade (<7)	74	0.12	2.47
High grade (≥7)	51		
NCC			
<2 cores with carcinoma	87	0.07	3.24
≥3 cores with carcinoma	61		
%NCC			
<3 cores with carcinoma	76	0.05	3.78
≥3 cores with carcinoma	53		
%NCC			
<28.57%	79	<0.05	5.20
≥28.57%	54		
TLC			
<6.0 mm	78	<0.05	4.92
≥6.0 mm	55		
%TLC			
<11.65%	80	<0.01	7.81
≥11.65%	51		
GLC			
<3.5 mm	76	<0.05	4.82
≥3.5 mm	57		
%GLC			
<50%	73	0.16	2.02
≥50%	60		

TLC, %TLC, GLC, %GLC, and %NCC are stratified according to median values

carcinoma in a single core. In univariate analysis, all measures were significantly associated with pathologic stage >T2, but in multivariate analysis, the percentage of positive cores was the strongest predictor.

Brimo's et al. [3] study is the only one that compared different methods of measurement of carcinoma on prostate needle biopsy. In univariate analysis, the percentage of cores with carcinoma was found to be the pathological preoperative variable

that was most significantly associated with pathological stage >pT2. In multivariate analysis, the greatest length and percentage of cancer in a single core, and the total percentage of cancer in all cores were most significant. Length and percentage of carcinoma in all cores, and percentage of number of cores with carcinoma were significantly associated with biochemical recurrence in univariate analysis. Multivariate analysis could not be conducted given the low number of uncensored patients with biochemical recurrence ($n = 15$).

There are two different ways to measure discontinuous foci of cancer on needle biopsy: to measure cancer from where it starts in the core to where it ends, including intervening benign prostate tissue and ignoring the benign prostatic tissue between discontinuous cancer foci [3]. Brimo et al. [3] found that, regardless of the amount of intervening normal stroma between separate foci of cancer, all different methods of measurements correlated equally with biochemical recurrence and pathological stage. Based on that, our measurements were done from the start of cancer in a single core to where it ends, ignoring the intervening benign tissue within a cutoff of 1 mm.

In our study, all methods for measuring cancer extent on needle biopsy were significantly predictive for pathologic stage >T2. With the exception of greatest length and percentage of carcinoma in a single core, all measures were significantly associated with risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy. Only percentage of cores with carcinoma, greatest length of tumor in a single core, and length and percentage of cancer in all cores significantly showed different times for PSA recurrence. Percentage of length of carcinoma in all cores was significantly and consistently stronger than other measures in all comparisons. In multivariate analysis, combined to preoperative PSA and Gleason grade in biopsy, this measure gained prediction for pathologic stage >T2 and was independent of preoperative PSA and Gleason grade for risk of biochemical recurrence.

All methods for measurement are simple and may be done in the daily practice of the surgical pathologist. However, they are not equivalent in application because measuring with an ocular micrometer foci of carcinoma can be time consuming and tedious. Total number or percentage of positive cores is the easiest way of evaluation accessible to all pathologists. Percentage of total length of carcinoma in mm in all

cores was statistically the strongest predictor of stage >T2 and biochemical recurrence following radical prostatectomy; however, number and percentage of biopsy cores with cancer (the easiest way to measure tumor extent) are also statistically significant predictors and may be the favorite choice for the great majority of practical pathologists.

A limitation of the present study is the relatively small number of biopsies and the short mean follow-up time. It is also worth to mention that Gleason grade in our study did not significantly predict biochemical recurrence in either multivariate or univariate analyses due to the small number of patients with score 8–10 ($n = 13$). If Gleason grade was significantly predictive, then maybe the significance of some of the analyses would have been different. We believe that other studies with larger series will be able to confirm our results. Based only on extended biopsies with a mean of 11 cores and range of 7–20 cores is a strength of the present study.

Conclusions

All methods for measurement of tumor extent on prostate biopsy were predictive of pathologic extent >T2. With the exception of greatest length and percentage of carcinoma in a single core, they were also predictive of risk for biochemical recurrence following surgery. Percentage of total length of carcinoma in mm in all cores was significant and stronger in all comparisons. Combined with preoperative PSA and Gleason grade on biopsy may improve the predictive value for stage >pT2.

References

1. Antunes AA, Srougi M, Dall'oglio MF et al (2007) Preoperative determination of prostate cancer tumor volume: analysis through biopsy fragments. *Int Braz J Urol* 33: 477–485
2. Briganti A, Chun FK, Hutterer GC et al (2007) Systematic assessment of the ability of the number and percentage of positive biopsy cores to predict pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 52:733–743
3. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J et al (2008) Prognostic value of various morphometric measurements of tumor extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 53:177–183
4. D'Amico AW, Whittington R, Malkowicz SB et al (1998) The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 160:2096–2101
5. Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL et al (2001) Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 91:2196–2204
6. Lewis JS, Vollmer RT, Humphrey PA (2002) Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumor volume in a screening population. *Am J Clin Pathol* 118:442–450
7. Epstein JI, Potter SR (2001) The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 166: 402–410
8. Goto Y, Ohori M, Arakawa A et al (1996) Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *J Urol* 156: 1059–1063
9. Grossklau DJ, Coffey CS, Shappell SB et al (2002) Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 167:2032–2035
10. Rubin MA, Bassily N, Sanda M et al (2000) Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 24:183–189
11. Tigrani VS, Bhargava V, Shinohara K et al (1999) Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. *Urology* 54:689–693
12. Wills ML, Sauvegeot J, Partin AW et al (1998) Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. *Urology* 51:759–764
13. Bismar TA, Ewis JS Jr, Vollmer RT et al (2003) Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol* 27: 432–440
14. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ et al (1998) Non palpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostatic specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 160:2407–2411
15. López JI, Etxezarraga C (2006) The combination of millimeters of cancer and Gleason index in core biopsy is a predictor of extraprostatic disease. *Histopathology* 48: 663–667
16. Naya Y, Slaton JW, Troncoso P et al (2004) Tumor length and location of cancer in sextant biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 171: 1093–1097
17. Ojea Calvo A, Nuñez Lopez A, Dominguez Freire F et al (2003) Correlation of the anatomo-pathological staging of radical prostatectomy specimens with the amount of cancer in the preoperative sextant biopsy. *Actas Urol Esp* 27: 428–437
18. Gohji K, Okamoto M, Takenaka A et al (1999) Predicting the extent of prostate cancer using the combination of

- systematic biopsy and serum prostate-specific antigen in Japanese men. *BJU Int* 83:39–42
19. Winkler MH, Khan FA, Kulinskaya E et al (2004) The total percentage of biopsy cores with cancer improves the prediction of pathological stage after radical prostatectomy. *BJU Int* 94:812–815
 20. Capitanio U, Briganti A, Shariat SF et al (2008) The importance of the quantification of the extent of cancer in prostatic biopsies in prediction of biochemical recurrence: a global perspective. *Eur Urol* 54:717–719
 21. Pepe P, Fraggetta A, Galia A et al (2008) Is quantitative histologic examination useful to predict nonorgan-confined prostate cancer when saturation biopsy is performed? *Urology* 72:1198–1202
 22. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED et al (2007) Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American urological association prostate guidelines for localized prostate cancer update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 177:540–545
 23. D'Amico AW, Whittington R, Malkowicz SB et al (2000) Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 18:1164–1172
 24. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP et al (2002) Predicting disease recurrence in intermediate and high risk patients undergoing radical prostatectomy using percent positive biopsies: results from CaPSURE. *Urology* 59: 560–565
 25. Presti JC Jr, Shinohara K, Bacchetti P et al (1998) Positive fraction of systematic biopsies predicts risk of relapse after radical prostatectomy. *Urology* 52:1079–1084
 26. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F et al (2002) Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 167:516–520
 27. Nelson CP, Rubin MA, Strawderman M et al (2002) Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 59:740–745
 28. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK et al (2003) The percentage of prostate needle cores with carcinoma from the more involved side of the biopsy as a predictor for prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared equal access regional cancer hospital (SEARCH) database. *Cancer* 98:2344–2350
 29. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS et al (2004) Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum PSA antigen. *J Urol* 171:2215–2220
 30. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC et al (2000) The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 163:174–178
 31. Egawa S, Suyama K, Matsumoto K et al (1998) Improved predictability of extracapsular extension and seminal vesicle involvement based on clinical and biopsy findings in prostate cancer in Japanese men. *Urology* 52:433–440