

MAÍSA MOMESSO DE QUINTAL

CÂNCER DE PRÓSTATA:

Estudo da extensão tumoral em prostatectomias radicais

CAMPINAS

2007

MAÍSA MOMESSO DE QUINTAL

CÂNCER DE PRÓSTATA:

Estudo da extensão tumoral em prostatectomias radicais

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

ORIENTADOR: PROF. DR. ATHANASE BILLIS

CAMPINAS

2007

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

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

Q45e Quintal, Maísa Momesso de
 Câncer de próstata: estudo da extensão tumoral em prostatectomias
 radicais / Maísa Momesso de Quintal. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

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

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

Título em inglês : Prostate cancer: study of tumoral extension in radical prostatectomies

Keywords: • Prostate
 • Prostatectomy

Área de concentração : Anatomia Patológica

Titulação: Mestrado em Ciências Médicas

**Banca examinadora: Prof^o Dr^o Athanase Billis
 Prof^o Dr^o Antonio Gugliotta
 Prof^a Dr^a Luciana Rodrigues de Meirelles**

Data da defesa: 01-02-2007

Banca examinadora da tese de Mestrado

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

Professor Doutor Antonio Gugliotta

Professora Doutora Luciana Rodrigues de Meirelles

Professor Doutor Athanase Billis

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

Data: 01/02/2007

DECLARATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais.

Agradeço ao Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Estadual de Campinas a minha formação pessoal e profissional, a oportunidade de realizar este trabalho em parte no decurso da minha especialização, e a amizade e o carinho com que sempre fui recebida.

Ao mestre Athanase Billis que soube habilmente orientar no desenvolvimento do texto e estimular a busca pelo conhecimento com enfoque prático e objetivo.

Às minhas colegas de mestrado Marbele e Mariana que dividiram comigo as angústias e batalhas diárias na conclusão deste projeto.

Ao meu carinhoso e sempre presente companheiro José Ângelo que compreendeu as minhas ausências e estimulou meu crescimento.

À minha maravilhosa família sem a qual nada disso teria sido possível.

A procura da verdade é difícil e é fácil, já que ninguém poderá desvendá-la por completo ou ignorá-la inteiramente. Contudo, cada um de nós poderá acrescentar um pouco do nosso conhecimento sobre a natureza e, disto, uma certa grandeza emergirá.

(Aristóteles, 350 A.C.)

	PÁG.
RESUMO.....	<i>xxvii</i>
ABSTRACT.....	<i>xxxi</i>
1- INTRODUÇÃO.....	35
1.1- Epidemiologia.....	37
1.2- Comportamento biológico.....	38
1.3- Diagnóstico.....	40
1.4- Estadiamento.....	41
1.5- Tratamento.....	46
1.6- Fatores preditivos de progressão pós-prostatectomia radical.....	48
1.7- Valor prognóstico do volume tumoral.....	51
1.8- Avaliação do volume e/ou extensão tumoral em prostatectomias radicais.....	54
2- OBJETIVOS.....	57
3- MATERIAL E MÉTODOS.....	61
3.1- Processamento do espécime cirúrgico.....	63
3.2 Diagnóstico do carcinoma.....	65
3.3- Graduação histológica.....	65
3.4- Extensão tumoral.....	66
3.5- Estádio clínico.....	67

3.6- PSA pré-operatório.....	68
3.7-Comprometimento de margens cirúrgicas.....	68
3.8- Estadiamento patológico.....	68
3.9- Progressão bioquímica.....	69
3.10- Análise estatística.....	69
4- RESULTADOS.....	71
4.1- Resultados descritivos.....	73
4.1.1- Número de prostatectomias radicais.....	73
4.1.2- Terapia neo-adjuvante.....	81
4.1.3- Contagem final de Gleason.....	81
4.1.4- Idade.....	82
4.1.5- PSA pré-operatório.....	83
4.1.6- Extensão tumoral.....	83
4.1.7- Margens cirúrgicas.....	85
4.1.8- Estádio patológico.....	85
4.1.9- Estádio patológico pT2a.....	87
4.1.10- Estádio patológico pT2c.....	90
4.1.11- Estádio clínico.....	94
4.1.12- Progressão bioquímica.....	96
4.1.13- Evolução.....	96
4.2- Resultados analíticos.....	99
4.2.1- Relação entre a extensão tumoral e o PSA pré-operatório.....	99
4.2.2- Relação entre estágio clínico e extensão tumoral.....	100

4.2.3- Relação entre extensão tumoral e a graduação histológica de Gleason.....	100
4.2.4- Relação entre extensão tumoral e margens cirúrgicas.....	101
4.2.5- Relação entre extensão tumoral e estágio patológico.....	102
4.2.6-Extensão tumoral e tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.....	104
4.2.7- Relação entre PSA pré-operatório e estágio patológico pT2a e pT2c.....	105
4.2.8- Relação entre estágio patológico pT2a e pT2c e margens cirúrgicas.....	106
4.2.9- Relação entre estágio patológico pT2a e pT2c e a contagem final de Gleason.....	107
4.2.10- Relação entre estágio patológico pT2a e pT2c e o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.....	107
5- DISCUSSÃO.....	109
6- CONCLUSÕES.....	119
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123
8- APÊNDICES.....	135

LISTA DE ABREVIATURAS

PSA	Antígeno Prostático específico
TNM	Tumor, Node, Metastasis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

	PÁG.
Tabela 1- Estadiamento do carcinoma da próstata pelo sistema Whitmore-Jewett (Sistema ABCD).....	42
Tabela 2- Estadiamento do carcinoma da próstata pelo sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER,1992).....	43
Tabela 3- Estadiamento do carcinoma da próstata pelo sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER,1997).....	44
Tabela 4- Estadiamento do carcinoma da próstata pelo sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER,2002).....	45
Tabela 5- Comparação do estadiamento do adenocarcinoma prostático órgão-confinado TNM 1992/2002 e TNM 1997.....	46
Tabela 6- Relação de cirurgias de Prostatectomia Radical/Ano realizadas no Hospital das Clínicas da FCM/Unicamp.....	73
Tabela 7- Dados de 230 pacientes submetidos à prostatectomia radical (PR)..	74
Tabela 8- Distribuição dos pacientes quanto à Extensão tumoral.....	84
Tabela 9- Características dos pacientes e do carcinoma de 230 próstatas totalmente incluídas para exame histológico.....	87
Tabela 10- Características clínico-patológicas dos homens submetidos à prostatectomia radical por estágio patológico.....	94
Tabela 11- Distribuição dos pacientes em relação ao estágio clínico.....	95
Tabela 12- Relação entre extensão tumoral e contagem final de Gleason, margens cirúrgicas e estágio patológico.....	103
Tabela 13- Pontos positivos e totais obtidos em pacientes com estágio pT2 unilateral através do sistema de contagem de pontos.....	105

	PÁG.
Figura 1- Processamento do espécime cirúrgico.....	64
Figura 2- Sistema de contagem de pontos para avaliação da extensão tumoral.....	67
Figura 3- Tratamento hormonal neo-adjuvante.....	81
Figura 4- Contagem final de Gleason.....	82
Figura 5- Idade.....	82
Figura 6- PSA pré-operatório.....	83
Figura 7- Extensão tumoral.....	84
Figura 8- Comprometimento das margens cirúrgicas.....	85
Figura 9- Distribuição dos pacientes com estágio patológico pT2.....	86
Figura 10- Estádio patológico.....	86
Figura 11- Idade dos pacientes com estágio patológico pT2a.....	88
Figura 12- PSA pré-operatório nos pacientes com estágio patológico pT2a.....	88
Figura 13- Distribuição dos pacientes com estágio patológico pT2a de acordo com a contagem final de Gleason.....	89
Figura 14- Comprometimento das margens cirúrgicas em pacientes com estágio patológico pT2a.....	89
Figura 15- Distribuição dos pacientes com tumores unilaterais órgão-confinados que ocupam menos da metade do lobo prostático (pT2a).....	90
Figura 16- Idade dos pacientes com estágio patológico pT2c.....	91
Figura 17- Distribuição dos valores de PSA pré-operatório em pacientes com estágio patológico pT2c.....	91

Figura 18-	Contagem final de Gleason em pacientes com estágio patológico pT2c.....	92
Figura 19-	Comprometimento das Margens Cirúrgicas em pacientes com estágio patológico pT2c.....	92
Figura 20-	Distribuição dos pacientes com tumores órgão-confinados bilaterais (pT2c) em relação à extensão tumoral.....	93
Figura 21-	Distribuição dos pacientes em relação ao estágio clínico.....	95
Figura 22-	Progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.....	96
Figura 23-	Tempo de acompanhamento dos pacientes submetidos à prostatectomia radical.....	97
Figura 24-	Tempo de acompanhamento dos pacientes com progressão bioquímica.....	98
Figura 25-	Tempo de acompanhamento pós-prostatectomia radical de pacientes com dosagem de PSA < 0,4 ng/ml (pacientes censurados).....	98
Figura 26-	Relação entre a extensão tumoral e o PSA pré-operatório.....	99
Figura 27-	Relação entre extensão tumoral e a contagem final de Gleason.....	101
Figura 28-	Relação entre extensão tumoral e margens cirúrgicas.....	102
Figura 29-	Relação entre extensão tumoral e estágio patológico pT2, pT3a e pT3b.....	103
Figura 30-	Curvas do tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical em relação à extensão tumoral.....	104
Figura 31-	Comparação entre os estádios patológicos T2a e T2c com relação ao PSA pré-operatório.....	106
Figura 32-	Curvas do Tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical nos pacientes com estágio patológico pT2a e pT2c.....	107

RESUMO

No estadiamento TNM 1997, os tumores de próstata órgão-confinados eram subdivididos em dois grupos: pT2a (unilaterais) e pT2b (bilaterais). Em 2002, o sistema TNM reclassificou os tumores em três grupos: pT2a (envolvimento de menos da metade de um lobo), pT2b (mais da metade de um lobo), e pT2c (envolvimento bilateral). Estudos recentes questionam a verdadeira existência de tumores pT2b, assim como diferenças relacionadas à progressão bioquímica pós-prostatectomia radical entre os estádios pT2a e pT2c. Os objetivos deste trabalho são: avaliar a extensão tumoral em espécimes de prostatectomia radical, relacionando-a com graduação histológica de Gleason, comprometimento de margens cirúrgicas, estágio clínico e patológico, PSA pré-operatório e tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical; comparar tumores localizados com comprometimento bilateral (T2c) com tumores órgão-confinados com comprometimento unilateral (pT2a) quanto aos mesmos parâmetros e verificar a existência real do estágio patológico pT2b.

Foram estudados 230 homens submetidos à prostatectomia radical no período de janeiro de 1997 a julho de 2005 na Universidade Estadual de Campinas. Os espécimes cirúrgicos foram totalmente incluídos para exame histológico. A extensão tumoral foi avaliada utilizando-se um sistema de contagem de pontos. Os espécimes cirúrgicos foram estadiados segundo os critérios do TNM 2002. Os valores séricos de PSA $\geq 0,4$ ng/ml foram considerados como progressão bioquímica tumoral. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando-se o teste de Mann-Whitney para comparação de amostras independentes e o teste exato de Fisher para avaliação de diferenças entre proporções. Foram considerados significantes os valores de $p \leq 0,05$. Para avaliação do tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical utilizou-se o produto limite de Kaplan-Meier.

Utilizando os critérios TNM 2002, 29 pacientes (12,7%) eram pT2a; 139 (61,3%) eram pT2c; 30 (13,7%) eram pT3a e 28 (12,3%) eram pT3b. O mínimo e o máximo de pontos totais obtidos em tumores que envolviam apenas um lobo prostático foi de 192 e de 368 pontos, respectivamente; o maior tumor unilateral mostrou 68 pontos positivos (menos da metade do valor mínimo de pontos totais). Não foi constado nenhum caso onde a neoplasia prostática comprometesse mais da metade de um lobo, sem envolver o lobo contralateral (pT2b).

A extensão tumoral apresentou relação significativa e direta com PSA pré-operatório, graduação histológica de Gleason, margens cirúrgicas positivas e estádios clínico e patológico, mas não com o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical. Não houve diferenças entre os pacientes com estádios pT2a e pT2c com relação ao PSA pré-operatório, contagem final de Gleason e tempo de progressão bioquímica, com exceção do comprometimento das margens cirúrgicas.

Há relação da extensão tumoral em espécimes cirúrgicos de prostatectomia radical com PSA pré-operatório, graduação histológica de Gleason, margens cirúrgicas positivas e estágio patológico. A extensão tumoral isoladamente não parece influenciar o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical. Este estudo questiona a real existência do estágio pT2b (tumores unilaterais que ocupam mais da metade de um lobo). Não há diferenças significativas quanto ao tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical entre os estádios patológicos pT2a e pT2c. Esses achados apóiam autores que defendem a não subdivisão do estágio pT2.

ABSTRACT

In the 1997 TNM staging system, confined-organ prostate tumors were classified in two groups: pT2a (unilateral involvement) and pT2b (bilateral involvement). In 2002, TNM staging system reclassified those tumors in three groups: pT2a (less than one half of one lobe involvement), pT2b (more than one half of one lobe involvement) and pT2c (bilateral involvement). Recent studies put in question the existence of a real pT2b tumor as well as a difference related to biochemical progression after radical prostatectomy between pT2a and pT2c tumors. The aim of this study is to verify the real existence of pT2b and evaluate tumor size comparing to Gleason score, positive surgical margins, clinical and pathological stage, preoperative PSA and time to biochemical progression after radical prostatectomy. Besides that, compare bilateral tumors (pT2c) with unilateral ones (pT2a) according to the same parameters.

A total of 230 men were submitted to radical retropubic prostatectomy from July 1997 to July 2005 at Universidade Estadual de Campinas. All the surgical specimens were evaluated by complete embedding and whole mount processing. Tumor extent was evaluated through a point-count method. The surgical specimens were staged according to 2002 TNM staging system. The serum values of $\text{PSA} \geq 0,4 \text{ ng/ml}$ were considered biochemical progression. Mann-Whitney's test and Fisher's exact test were used to compare independent samples and different proportions. $p \leq 0,05$ was considered significant. Time to PSA progression was studied using the Kaplan-Meier's product limit survival estimates.

Using the 2002 TNM criteria, 29 patients (12,7%) were pT2a; 139 (61,3%) were pT2c; 30 (13,7%) were pT3a and 28 (12,3%) were pT3b. The minimum and maximum total points obtained in unilateral tumors were 192 and 368 points, respectively; the biggest unilateral tumor showed 68 positive points (less than half the minimum of total point count). This study found no pT2b tumors (unilateral tumors involving greater than one-half of one prostatic lobe). Tumor extent was directly related to preoperative PSA, Gleason score, positive surgical margins, clinical and pathological stage. Alone, tumor extent does not seem to influence biochemical progression. Comparing pT2a with pT2c, there were no differences in preoperative PSA, Gleason score and biochemical progression, except positive surgical margins.

There is a connection of tumor extent in radical prostatectomy specimens with preoperative PSA, Gleason score, positive surgical margins and pathological stage. Tumor extent does not seem to influence time of biochemical progression after retropubic radical prostatectomy.

This study puts in question the real existence of pT2b pathological stage (unilateral tumors involving greater than one-half of one prostatic lobe). There are no significant differences between pT2a and pT2c patients in time to biochemical progression after retropubic radical prostatectomy. These findings support authors who question the subdivision of pathological stage pT2.

1- INTRODUÇÃO

O carcinoma da próstata se caracteriza pela proliferação neoplásica acinar e/ou ductal, com arranjos, graus de diferenciação e comportamento biológico variáveis (BILLIS, 2003).

1.1- Epidemiologia

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais freqüente em homens nos Estados Unidos e é a segunda causa de mortalidade por câncer nesta população. É também a neoplasia mais freqüente 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).

Na década de 80, houve um aumento na incidência do carcinoma de próstata em 46% (REBILLARD, 2003), devido entre outros fatores à maior sobrevida da população, melhores métodos disponíveis para diagnóstico precoce, além de maior conscientização da população sobre a doença.

Segundo dados brasileiros do Instituto Nacional do Câncer (2006), as maiores taxas de mortalidade por carcinoma de próstata estão na região Sul, São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro. É a terceira neoplasia maligna que afeta homens no Brasil, sendo precedida somente pelos carcinomas pulmonar e gástrico.

A redução da expectativa de vida em homens com diagnóstico de carcinoma da próstata é, em média, de 9 anos (EASTHAN & SCARDINO, 2002).

1.2- Comportamento biológico

Quanto ao comportamento biológico, o carcinoma da próstata apresenta características peculiares que orientam a abordagem clínica. A manifestação do câncer de próstata pode se dar de duas formas (BILLIS, 2003):

- Forma Clínica: caracteriza-se por manifestações locais ou à distância em conjunto a exames anatomoclínicos anormais. Se não tratado, evolui com infiltração local e metástases, podendo levar à morte. Quando a primeira manifestação clínica se dá pela metástase, o carcinoma clínico é denominado de oculto.
- Forma Latente (Indolente ou Dormente): É a neoplasia prostática histológica encontrada incidentalmente em material de autópsia ou de patologia cirúrgica (ressecções transuretrais ou prostatectomias abertas), que evolui muito lentamente ou não progride para a forma clínica.

O conceito de que o adenocarcinoma prostático existe em forma clínica e latente é sustentado por evidências epidemiológicas, patológicas e clínicas (SCARDINO et al., 1992; McNEAL, 1992).

Aproximadamente 30% dos homens acima de 50 anos que não possuem evidência de carcinoma clínico, apresentam foco de adenocarcinoma histológico prostático. Esta alta prevalência em autópsias, não vista em nenhum outro órgão, o transforma na neoplasia maligna mais comum do ser humano (SCARDINO et al., 1992). Mas, contrariamente a várias outras neoplasias malignas, nem todo câncer de próstata oferece risco à vida e, portanto, não necessariamente requer tratamento (AUGUSTIN et al., 2003).

Há discrepâncias entre as taxas de mortalidade por câncer de próstata e os carcinomas histológicos. Existe muito mais neoplasia diagnosticada do que sintomática e, portanto, grande parte dos carcinomas permanecem latentes e não progridem com infiltração local ou metástases (WHITMORE Jr, 1994a).

Devido ao diagnóstico precoce disponível, muitos casos têm sido detectados quando os tumores ainda estão muito pequenos ou mínimos e são denominados de forma imprópria por alguns como carcinomas insignificantes (EPSTEIN et al., 1998;

SCARDINO et al., 1992). Não se pode saber, entretanto, se a neoplasia de tamanho pequeno vai evoluir nas formas clínica ou latente porque não se dispõe de marcadores prognósticos do comportamento biológico tumoral, sendo estabelecidos somente alguns parâmetros de aferição do tamanho da neoplasia (SCARDINO et al., 1992). Segundo AUGUSTIN et al. (2003), o desafio atual é prever o comportamento biológico do carcinoma da próstata, em especial, nos tumores com volume igual ou inferior a 0,5 cc.

A frequência do carcinoma histológico parece sofrer influência da idade e não da raça, uma vez que em tese de livre docência em estudo de autópsias, apresentada ao Departamento de Anatomia Patológica da Unicamp (BILLIS, 1982), não se observou diferença significativa entre carcinoma histológico incidentalmente encontrado entre brancos e não brancos.

MORTON (1994) observou que os afro-americanos apresentavam estágios 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).

Assim, o conjunto dos fatores genéticos, hormonais e ambientais são responsáveis pela progressão do carcinoma histológico para clínico.

1.3- Diagnóstico

Atualmente a dosagem do PSA (antígeno prostático específico) no soro é recurso diagnóstico fundamental para o diagnóstico de carcinoma, uma vez que é produzido pelas células epiteliais das glândulas prostáticas e se eleva em fases iniciais da doença, sendo valioso na detecção precoce da neoplasia. Os níveis de PSA têm mostrado correlação com volume e com os estádios clínico e patológico do carcinoma prostático. Níveis de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml identificam carcinomas confinados à próstata em 56 a 72% dos pacientes, enquanto que, em níveis superiores a 10 ng/ml, 67 a 92% dos pacientes apresentaram doença localmente avançada (SCARDINO et al., 1992).

O toque retal, individualmente, possui taxas de detecção de 0,8 a 1,4% em programas de prevenção coletiva, sendo que 67 a 88% dos casos detectados são de tumores clinicamente localizados, mas que provaram ser extraprostáticos ao exame anatomopatológico (SCARDINO et al., 1992). Esses dados apontam para a detecção relativamente tardia da neoplasia por esse método. Além disso, as dimensões estimadas pelo toque retal não se correlacionam com o efetivo volume tumoral (SCARDINO et al., 1992).

Há limitações na utilização do PSA para o diagnóstico precoce do carcinoma porque não apresenta sensibilidade de 100%. Alguns carcinomas, geralmente indiferenciados, não se acompanham de elevação de PSA, sendo que um terço dos pacientes submetidos à prostatectomia radical apresenta níveis normais do antígeno (HUDSON et al., 1989; STAMEY et al., 1989). Além disso, a dosagem não é 100% específica, uma vez que o marcador se eleva em outras situações clínicas tais como prostatite, hiperplasia nodular da próstata, infartos, além de ressecções cirúrgicas e biópsias transretais (SCARDINO et al., 1992).

A ultra-sonografia transretal tem sua principal indicação na orientação espacial das biópsias prostáticas por agulha. A limitação deste método está na falha de detecção de carcinomas clínicos volumosos, quando a ecogenicidade da neoplasia não se contrasta com o restante do tecido prostático (SCARDINO et al., 1992).

Quando os níveis de PSA estão elevados associadamente ao toque ou ultra-sonografia transretal suspeitos, o câncer detectado é sempre considerado como clínico e não latente (HUDSON et al., 1989; STAMEY et al., 1989).

1.4- Estadiamento

Com a determinação do estágio patológico tumoral nos espécimes de prostatectomia radical, os pacientes são divididos em grupos prognósticos e o risco de progressão tumoral pode ser estimado, com implicações terapêuticas. Somente baseadas em estadiamentos válidos, as propostas terapêuticas existentes podem ser comparadas (MAY et al., 2001).

Proposto por Whitmore (1956) e modificado posteriormente por Jewett (1975), o estadiamento de Whitmore-Jewett (Tab. 1) vem sendo substituído pelo sistema TNM, consenso elaborado entre o “American Joint Committee on Cancer (AJCC)” e pela “Union Internationale Contre le Cancer (UICC)”, em conjunto com a “European Organisation for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) e a “Society of Urological Oncology”.

Em 1997 (tab. 3), a AJCC realizou uma revisão no subestadiamento T2, reduzindo-o de três subestádios propostos em 1992 (tab. 2) para dois subestádios, onde os tumores confinados a um lobo prostático foram designados pT2a e os tumores bilaterais em pT2b. Em 2002, essa alteração foi revertida para a original de 1992, onde os tumores de próstata órgão-confinados eram classificados em T2a (restritos a menos da metade de um lobo), T2b (comprometendo mais da metade de um lobo, sem extensão ao lobo contralateral) e T2c (tumores bilaterais) (Tab2). Uma comparação entre as diferentes classificações pode ser observada na Tabela 5.

As limitações do estadiamento clínico em predizer o estágio patológico final são conhecidas (MONTIE, 1995). No entanto, menor atenção é dada à falta de equivalentes patológicos (pT) para o estadiamento clínico TNM da AJCC/UICC.

Recentemente, surgiram questionamentos acerca da existência verdadeira do estágio pT2b (EICHEMBERG & CHENG, 2004a e 2004b; FREELAND et al., 2004). Em análise de 369 prostatectomias radicais totalmente incluídas para exame histológico,

EICHELBERG & CHENG (2004a, 2004b) não obtiveram nenhum caso em que o carcinoma se estendesse a mais da metade de um lobo, sem comprometer o lobo contralateral da próstata. Considerando o peso médio prostático obtido neste estudo (35g) e o predomínio da multifocalidade tumoral nos casos por eles estudados, não seria esperada a identificação de neoplasia envolvendo mais da metade de um lobo (aproximadamente 8cc), sem comprometer o lobo contralateral.

FREEDLAND et al. (2004), em estudo com 1606 pacientes que realizaram a cirurgia de prostatectomia radical, não observaram diferença significativa no que diz respeito à recorrência ou progressão do carcinoma prostático entre os estádios pT2a e pT2b (TNM, 2002) e propuseram a modificação do estadiamento TNM do câncer de próstata em função desse achado. Uma publicação multicêntrica estudou mais de 1000 homens que realizaram prostatectomia radical e indicou que os subestádios patológicos T2 da AJCC (1992/2002 e 1997) não conferem informação prognóstica tanto em análise univariada quanto em multivariada em relação à taxa de progressão bioquímica (CHUN et al, 2006). Resultados estes semelhantes aos de FREEDLAND et al. (2004) e de MAY et al. (2001).

Tabela 1- Estadiamento do carcinoma da próstata pelo sistema Whitmore-Jewett (Sistema ABCD)

-
- A.** Carcinoma encontrado incidentalmente em material de autópsia ou de patologia cirúrgica (prostatectomia ou ressecção transuretral de próstata)
- B.** Carcinoma clínico palpado em toque retal, limitado à próstata
- C.** Carcinoma que se estende aos tecidos peri-prostáticos e a órgãos vizinhos, mais freqüentemente às vesículas seminais
- D.** Metástases loco-regionais ou à distância
-

Tabela 2- Estadiamento do carcinoma da próstata pelo sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER,1992)

Tumor Primário (T)	
TX:	Tumor primário não pode ser avaliado
T0:	Sem indícios de tumor primário
T1:	Achado histológico incidental, não há alteração no toque retal ou nos exames de imagem
	T1a: tumor presente em 5% ou menos de tecido ressecado
	T1b: tumor presente em mais de 5% do tecido ressecado
	T1c: tumor identificado em biópsia por agulha (PSA elevado, porém tumor não palpável e não visualizado à ultra-sonografia)
T2:	Tumor limitado à próstata
	T2a: tumor compromete 50% de um lobo prostático ou menos
	T2b: tumor compromete mais de 50% de um lobo prostático
	T2c: tumor envolve ambos os lobos prostáticos
T3:	Extensão extraprostática
	T3a: extensão extraprostática unilateral
	T3b: extensão extraprostática bilateral
	T3c: infiltração da vesícula seminal
T4:	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes outras que não a vesícula seminal:
	T4a: infiltração do colo vesical, esfíncter externo e/ou reto
	T4b: infiltração dos músculos elevadores e/ou parede pélvica
Linfonodos Regionais (N)	
NX:	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0:	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1:	Metástase em linfonodo solitário $\leq 2,0$ cm
N2:	Metástase em linfonodo solitário $> 2,0$ cm, mas $\leq 5,0$ cm ou em múltiplos linfonodos, todos $\leq 5,0$ cm
N3:	Metástase(s) em linfonodos $> 5,0$ cm
Metástases à distância (M)	
MX:	Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0:	Ausência de metástases à distância
M1:	Metástases à distância
	M1a: linfonodo (s) não regional (ais)
	M1b: osso (s)
	M1c: outra (s) localização (ões)

Tabela 3- Estadiamento do carcinoma da próstata pelo sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER,1997)

Tumor Primário (T)	
TX:	Tumor primário não pode ser avaliado
T0:	Sem indícios de tumor primário
Tis:	Carcinoma “in situ”(neoplasia intra-epitelial prostática - NIP)
T1:	Achado histológico incidental, não há alteração no toque retal ou nos exames de imagem
	T1a: tumor presente em um lobo prostático
	T1b: tumor presente em mais de 5% do tecido ressecado
	T1c: tumor identificado em biópsia por agulha (PSA elevado, porém tumor não palpável e não visualizado à ultra-sonografia)
T2:	Tumor limitado à próstata
	T2a: tumor presente em um único lobo prostático
	T2b: tumor compromete ambos os lobos prostáticos
T3:	Extensão extraprostática
	T3a: extensão extraprostática uni ou bilateral
	T3b: infiltração da vesícula seminal
T4:	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes outras que não a vesícula seminal: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica
Linfonodos Regionais (N)	
NX:	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0:	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1:	Metástase em um ou mais linfonodos reginais
Metástases à distância (M)	
MX:	Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0:	Ausência de metástases à distância
M1:	Metástases à distância
	M1a: linfonodo (s) não regional (ais)
	M1b: osso (s)
	M1c: outra (s) localização (ões)

Tabela 4- Estadiamento do carcinoma da próstata pelo sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 2002)

Tumor Primário (T)	
TX:	Tumor primário não pode ser avaliado
T0:	Não há evidência de tumor primário
T1:	Tumor é achado histológico incidental, não é palpável ao toque retal ou visualizado por técnicas de imagem
	T1a: tumor presente em 5% ou menos de tecido ressecado
	T1b: tumor presente em mais de 5% do tecido ressecado
	T1c: tumor identificado em biópsia por agulha (PSA elevado, porém tumor não palpável e não visualizado à ultra-sonografia)
T2:	Tumor limitado à próstata
	T2a: tumor compromete até a metade de um lobo ou menos
	T2b: tumor compromete mais da metade de um lobo, porém não ambos os lobos
	T2c: tumor compromete ambos os lobos
T3:	Extensão extraprostática
	T3a: Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral)
	T3b: Tumor invade vesícula (s) seminal (ais)
T4:	Tumor está fixo ou invade estruturas adjacentes outras que não a vesícula seminal: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica.
Linfonodos Regionais (N)	
NX:	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0:	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1:	Metástase (s) em linfonodo (s) regional (ais)
	N1(mi): micrometástases de até 0,2cm
Metástases à distância (M)	
MX:	Presença de metástases à distância não pode ser avaliada
M0:	Ausência de metástases à distância
M1:	Metástases à distância
	M1a: linfonodo (s) não regional (ais)
	M1b: osso (s)
	M1c: outra (s) localização (ões)

Tabela 5- Comparação dos estadiamentos do carcinoma prostático órgão-confinado entre as classificações TNM 1992/2002 e TNM 1997.

1992/2002	1997	Definição
T2a	T2a	Tumor envolve menos da metade de um lobo
T2b	T2a	Tumor envolve mais da metade de um lobo
T2c	T2b	Tumor envolve ambos os lobos prostáticos

1.5- Tratamento

Entre homens diagnosticados com câncer da próstata, um terço tem metástases à distância e 10-15% tem doença local extensa, dos quais a metade apresenta disseminação linfonodal (WHITMORE Jr, 1994b).

A população de pacientes apresentando câncer localizado tem mudado nos últimos 10 anos: a maioria apresenta baixos valores de PSA, contagem final de Gleason ≤ 6 em biópsia e toque retal normal, configurando um estágio clínico T1c (SALOMON et al., 2003).

Em análise morfológica de 486 próstatas, NOGUCHI et al. (2003) notaram redução no número de pacientes com tumores extensos e um aumento da frequência de tumores pequenos em material de patologia cirúrgica. Isso vem refletindo a maior frequência dos diagnósticos de câncer de próstata em estádios mais precoces através da dosagem sérica do antígeno prostático específico. STAMEY et al. (1998) publicaram que a porcentagem de pacientes em estágio clínico T1c submetidos à prostatectomia radical aumentou de 15% em 1988 para 73% em 1996.

Com o uso corrente da dosagem do PSA e a conscientização masculina para o diagnóstico precoce através de campanhas nacionais de rastreamento do câncer de próstata, o diagnóstico de carcinoma prostático tem sido realizado em estádios mais precoces (T1c), sem ultra-sonografia ou toque retal suspeitos, o que possibilita o manejo mais seguro e melhor prognóstico para os tumores operados.

Quanto ao tratamento, as terapias usuais são a ressecção radical do órgão através de prostatectomia, a radioterapia externa, a braquiterapia, a privação hormonal androgênica, a ablação crioterápica, a quimioterapia e o acompanhamento vigiado (“watchful waiting”).

Há muitas controvérsias na literatura sobre a superioridade de um dos tratamentos sobre os outros. WASSON et al. (1993) não encontraram evidências convincentes da superioridade de uma das opções terapêuticas sobre as outras. ADOLFSSON et al. (1993) encontraram menor taxa de metástases pós-cirurgia comparativamente à radioterapia e ao acompanhamento vigiado num período de 10 anos.

A mortalidade por carcinoma prostático localizado, não tratado, ocorre após 8 a 10 anos de evolução e continua a subir nos 15 a 20 anos seguintes com morbidade associada elevada. Se levarmos em conta que a expectativa média de vida de um homem norte-americano de 70 anos é de 12.8 anos e para um homem de 75 anos é de 10 anos, os potenciais benefícios do tratamento cirúrgico diminuem com o avançar da idade dos pacientes. Em termos gerais, a prostatectomia radical é reservada a homens com potencial de curabilidade e que viverão o suficiente para se beneficiar da cura (EASTHAN & SCARDINO, 2002).

Deste modo, a prostatectomia radical se reserva aos casos de doença localizada (estádios T1 e T2), expectativa de vida de 10 anos ou mais, na ausência de contra-indicação cirúrgica e com o consentimento do paciente, já que suas complicações envolvem incontinência urinária, estenose uretral e disfunção erétil (KIRBY et al., 1996). Como vantagem, o tratamento cirúrgico zera os valores sorológicos de PSA e, portanto, qualquer elevação é indicativa de recorrência da doença.

A radioterapia é indicada para pacientes com risco cirúrgico elevado, expectativa de vida suficientemente longa para que o tratamento do carcinoma se justifique e ausência de doença colo-retal que contra-indique a irradiação. Como desvantagens destacam-se a cistite e retite actínicas, assim como a disfunção erétil, comumente de início tardio. A próstata permanece nessa opção terapêutica e a natural radioresistência dos clones celulares tumorais favorece a progressão neoplásica a longo prazo.

O acompanhamento vigiado (“watchful waiting”) pode ser indicado aos pacientes com expectativa média de vida inferior a 10 anos, tumor com histologia favorável, com contagem final de Gleason entre 2 e 6, e com biópsias preditivas de tumores com volume de até 0,5cc em eventual prostatectomia radical, segundo os critérios de EPSTEIN (1998) e NOGUCHI (2001). Desvantagens do acompanhamento vigiado são a ausência de tratamento com probabilidade de progressão e evolução desfavorável da doença (CARTER et al, 2002).

Enfim, atualmente os pacientes com câncer de próstata dispõem de várias alternativas terapêuticas sendo que nenhuma delas apresenta altos índices de curabilidade com mínimos efeitos colaterais e cabe ao médico oferecer todas as modalidades de tratamento disponíveis indicadas a cada caso e ao paciente optar pelo método que julgar mais adequado.

1.6- Fatores preditivos de progressão pós-prostatectomia radical

Segundo HUMPHREY (2004), o prognóstico em carcinoma prostático se define pela predição do comportamento futuro da neoplasia, mesmo na ausência de tratamento. Os fatores que predizem prognóstico podem ser divididos em duas categorias:

- Fatores prognósticos: aquelas variáveis que predizem recorrência ou progressão, independentemente dos efeitos do tratamento.
- Fatores preditivos: aqueles fatores que predizem a resposta ou resistência a determinada terapia específica.

Correntemente, não existem marcadores biológicos preditivos de progressão que sejam utilizados em carcinoma prostático.

HUMPHREY (2004) estratificou os fatores prognósticos em três categorias de recomendação para laudos anatomopatológicos de prostatectomias radicais:

- Categoria I (recomendada a descrição no laudo): Estádio patológico, margens cirúrgicas e graduação histológica de Gleason.

- Categoria II (recomendada a descrição no laudo apesar dos dados serem incompletos): subtipo histológico do carcinoma, quantidade de tumor nas biópsias por agulha (número de biópsias positivas, comprimento total e a maior porcentagem envolvida por carcinoma em um único fragmento) e nos espécimes de prostatectomia radical (porcentagem da glândula envolvida por neoplasia). A ploidia de DNA está incluída nesta categoria, mas não há dados compilados suficientes para garantir o seu uso rotineiro.
- Categoria III (não se recomenda a sua colocação em laudos anatomopatológicos devido à falta de evidências): invasão perineural, marcadores moleculares e imunofenotípicos.

O Ki67, o p53, a E-cadherina, a densidade microvascular e a expressão de KAI1 têm sido citados como fatores prognósticos, entretanto, nenhum deles deve ser considerado parte da avaliação clínica do paciente com doença localizada, no momento atual (EASTHAN & SCARDINO, 2002).

PARTIN et al. (1993) demonstraram que a combinação de estágio clínico, níveis de PSA pré-operatório e contagem final de Gleason na prostatectomia radical pode prever o estágio patológico final entre homens com câncer de próstata localizado e orientar a decisão terapêutica. Posteriormente, em outro trabalho, 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 probabilidades de doença órgão-confinada apresentar extensão extraprostática, invasão de vesículas seminais e metástases linfonodais (PARTIN et al., 1997). Os nomogramas publicados por PARTIN et al., conhecidos como “tabelas Partin”, podem ajudar médicos e pacientes a tomar decisões informadas, baseadas em probabilidades de estágio patológico e em tolerância individual do paciente ao risco (PARTIN et al., 2001).

Enquanto as tabelas formuladas por PARTIN et al. fornecem dados sobre a probabilidade das feições patológicas baseados em características clínicas pré-tratamento, D'AMICO et al. (1998) formularam tabelas a respeito da probabilidade do aumento das taxas de PSA, baseadas em achados patológicos (graduação histológica de Gleason, estágio

patológico e margens cirúrgicas) e no PSA pré-tratamento, ajudando urologistas e oncologistas a orientar a terapêutica pós-prostatectomia radical.

O PSA pré-operatório, a graduação histológica de Gleason e o estágio patológico do tumor mostraram valor preditivo independente de recorrência tumoral pós-prostatectomia radical (EASTHAN & SCARDINO, 2002). O tamanho tumoral tem sido correlacionado com o valor de PSA pré-operatório, graduação histológica de Gleason, estágio patológico e margens cirúrgicas positivas pós-prostatectomia (MCNEAL, 1992; BLACKWELL et al., 1994). Entretanto, o papel do volume tumoral quanto fator preditivo independente de recorrência tumoral pós-prostatectomia radical é controverso (RAMOS et al, 2004).

Alguns têm considerado o volume tumoral como fator prognóstico importante (McNEAL et al., 1990; LEITE, 2005; STAMEY, 1999; PALISAAR et al., 2002), e outros discordam da sua influência (EPSTEIN et al., 1993a; OHORI et al., 2004; KIKUCHI, 2004).

STAMEY et al. (1999) observaram que a porcentagem de carcinoma com graduação histológica de Gleason 4 e/ou 5, o volume tumoral, a presença de invasão vascular e a metástase linfonodal estão independentemente associados à progressão bioquímica pós-prostatectomia radical. Já EPSTEIN et al. (1993a), considerando vários fatores prognósticos clínicos e patológicos em análise multivariada, concluiu ser o estágio patológico da neoplasia o fator determinante mais consistente de progressão bioquímica.

PALISAAR et al (2002), em análise multivariada, encontrou que o volume do carcinoma de alto grau está diretamente relacionado ao tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical.

A definição dos valores de PSA que signifiquem progressão bioquímica da doença pós-prostatectomia radical é incerta (AMLING et al., 2001) e varia segundo os autores. Alguns autores consideram qualquer nível detectado como sinal de progressão bioquímica.

EASTHAN & SCARDINO (2002), HAN et al. (2003), ZINCKE et al. (1994), GROSSFELD et al. (2001) e JONHSON et al. (2004) consideram valores de PSA iguais ou superiores a 0,2 ng/ml ou ascensão destes em duas dosagens subseqüentes como sinal indireto de recidiva da doença. Outros autores consideram valores superiores a 0,4 ng/ml (ZIMMERMAN & CULKIN, 2003; RAMSDEN & CHODAK, 2004; SOFER et al., 2003; KATTAN et al., 1999 e CATALONA & SMITH, 1994). MOUL et al. (1996) e BILLIS et al. (2003) consideraram uma dosagem de PSA acima de 0,5 ng/ml como indicativa de progressão neoplásica. Autores suecos (ANDERSSON et al., 2001) consideram valores acima de 0,6 ng/ml como progressão sorológica do câncer de próstata.

AMLING et al. (2001) compararam diferentes valores de PSA por 3 anos em cerca de 2000 homens submetidos à prostatectomia radical e observaram que o valor sérico de PSA acima de 0,4 ng/ml melhor se correlacionava com a recidiva clínica da doença.

1.7- Valor prognóstico do volume 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 clínico-patológico, progressão tumoral e taxa de sobrevivência do paciente (HUMPHREY & VOLMER, 1988; HUMPHREY & VOLMER, 1990). O volume tumoral também foi correlacionado a metástases, invasão da vesícula seminal, extensão extraprostática, diferenciação histológica e 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 à prostatectomia radical, o autor observou a ausência de metástases linfonodais em tumores menores que 3,0 cc. Observou também que 100% dos tumores com comprometimento

linfonodal, 94% dos tumores com envolvimento de vesículas seminais e 100% dos tumores metastáticos para os ossos acompanhavam-se de lesões primárias maiores que 3,0 cc. 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 do câncer prostático.

Segundo EPSTEIN et al. (1993b), a aferição da medida real do volume tumoral do câncer prostático é tecnicamente difícil em comparação a outros órgãos. O câncer de próstata é freqüentemente mal delineado do tecido prostático envolvente. Mesmo quando visível macroscopicamente, o tumor é subestimado, comparativamente ao exame microscópico.

Estes autores seguiram pacientes submetidos a prostatectomias radicais, por um período de 5 anos, excluindo os casos de invasão da vesícula seminal e de metástases linfonodais, e observaram que o volume médio tumoral dos casos sem progressão foi de 2,4 cc comparativamente a 4,3 cc dos casos que progrediram. Dos pacientes com tumores menores de 4 cc, a taxa de progressão foi de 26% em oposição aos 49% de taxas de progressão dos tumores maiores de 4 cc. Embora essas diferenças fossem significantes ($p=0,04$), não mostraram apresentar valor preditivo independente na progressão tumoral.

A seqüência 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 drogas terapêuticas e na capacidade metastática.

Segundo estudo de McNEAL (1992), casos de autópsia com metástases à distância e volume tumoral maior que 5 cc apresentavam grande proporção de alto grau histológico tumoral. Assim, o câncer de próstata pode ser uma neoplasia única em termos biológicos, com a latência sendo apenas uma função do volume tumoral. Propôs, então, que o volume da neoplasia é determinante de agressividade tumoral. Simultaneamente,

descreveu que a extensão extraprostática, a presença de margens cirúrgicas positivas, 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 com 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 predizer recorrência sorológica. O volume calculado do câncer de próstata foi um parâmetro que combinou com os valores séricos do PSA, com o volume da próstata (determinado por ultra-sonografia) e com a contagem final de Gleason, bem como mostrou ter excelente valor prognóstico de sobrevida livre de doença.

Recentemente, há dois estudos conflitantes quanto à importância prognóstica independente do volume tumoral (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 predizer 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), em análise de tumores órgão confinados e com margens cirúrgicas negativas, constataram recorrência dependente da porcentagem do envolvimento tumoral na próstata e concluíram, pelo auxílio do tamanho tumoral em identificar os pacientes com maior risco de falha do tratamento.

LEITE et al. (2005) estudaram apenas pacientes com tumores bem diferenciados (contagem final de Gleason < 7) e verificaram que a porcentagem de envolvimento tumoral tem associação independente com a progressão da doença. O volume tumoral distinguiu pacientes com recorrência daqueles sem recidiva bioquímica. Uma das conclusões dos autores refere-se a incorporar o volume tumoral no desenho dos ensaios clínicos para a indicação de terapia ou hormonioterapia adjuvantes.

Não há paralelo entre os cânceres do homem em relação à heterogeneidade intratumoral do carcinoma da próstata. A maior contribuição de GLEASON (1974) foi a distribuição dos diferentes padrões arquiteturais em uma simples escala linear com cinco categorias. Embora o volume tumoral esteja relacionado à graduação histológica, essa correlação é fraca. 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 grandes proporções 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 (EPSTEIN, 1994).

1.8- 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).

Existem vários meios disponíveis para a avaliação do tamanho tumoral em prostatectomias radicais. Segundo EPSTEIN et al. (1993a) & CARVALHAL et al. (2000), a medida acurada do tamanho tumoral do câncer prostático é tecnicamente mais árdua que na maioria dos outros órgãos, pois o câncer de próstata é freqüentemente mais difícil de se delinear do tecido prostático envolvente. Mesmo quando visível macroscopicamente, o tumor é subestimado comparativamente ao exame microscópico.

A aferição do volume do carcinoma prostático através de análise de imagem por computador (EPSTEIN, 2001) é considerada o método *gold standard* devido a 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. RENSCHAW 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 porcentagem da próstata envolvida por carcinoma, sem marcação dos focos de adenocarcinoma e obtiveram valor prognóstico nessa quantificação.

HUMPRHEY & VOLMER (1990) sugeriram a utilização de uma régua ou tira plástica, quadriculada a intervalos de 3 mm, 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 porcentagem do tecido envolvido pela neoplasia, sem submeter toda a glândula a exame histopatológico.

Já, CARVALHAL 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, 2004) propuseram um método prático para o cálculo da extensão tumoral em prostatectomias radicais, que pode ser usado por qualquer patologista em seu laboratório. O método é semiquantitativo e baseia-se na contagem de pontos distribuídos em cada quadrante de todas as secções transversais retiradas do espécime. Desenhado numa folha de papel, cada quadrante das fatias transversais contém 8 pontos equidistantes. Durante o exame microscópico, a área tumoral é desenhada no quadrante correspondente da folha de papel. Ao fim do exame microscópico, a quantidade de pontos positivos representa uma estimativa da extensão tumoral.

De acordo com a extensão, BILLIS et al. (2003) classificam 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. Esta classificação foi baseada em análise prévia da extensão tumoral em 109 prostatectomias radicais. O número de pontos positivos nesta amostra de 109 pacientes variou de 0 a 225 pontos (média 34, mediana 26). A distribuição foi quase normal até 69 pontos positivos, mas foi assimétrica acima deste número. Considerando este tipo de distribuição, a melhor classificação foi considerar os quartis até 69 pontos positivos e um quinto grupo acima deste valor.

Por esse método, os autores encontraram correlação direta e estatisticamente significativa entre a extensão tumoral com os valores de PSA pré-operatório, a contagem final de Gleason, o grau histológico primário em tumores de alto grau, a extensão extraprostática e a invasão das vesículas seminais (BILLIS et al., 2003).

2- OBJETIVOS

1. Relacionar extensão tumoral em espécimes de prostatectomia radical com estágio clínico e PSA pré-operatório.
2. Relacionar extensão tumoral na prostatectomia radical com graduação histológica de Gleason, margens cirúrgicas comprometidas e estágio patológico.
3. Relacionar extensão tumoral com tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.
4. Estudar a possível não existência do estágio T2b.
5. Comparar tumores pT2a, pT2b e pT2c quanto ao PSA pré-operatório, comprometimento de margens cirúrgicas, graduação histológica de Gleason e tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.

3- MATERIAL E MÉTODOS

O estudo realizado é retrospectivo sendo os dados obtidos de 230 pacientes que fizeram consecutivamente cirurgia de prostatectomia radical no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de janeiro de 1997 a julho de 2005. (Tab.7)

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que realizaram cirurgia de prostatectomia radical durante este período e cujas próstatas foram examinadas e totalmente incluídas para exame histológico.

3.1- Processamento do espécime cirúrgico

Todos os espécimes cirúrgicos obtidos foram processados por inteiro para exame histopatológico no serviço de Anatomia Patológica desta instituição. Cada peça cirúrgica foi pesada e medida, e a superfície foi totalmente coberta por tinta da China. O colo vesical e a margem apical foram amputadas 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 serialmente em cortes transversais, a intervalos de 3 a 5 mm. Os cortes da próstata foram subdivididos em quadrantes e rotulados para permitir a reconstrução em secções inteiras (Fig. 1). Os blocos foram embebidos em parafina, cortados com espessura de 6 μ m, e um corte de cada bloco foi corado com hematoxilina e eosina.

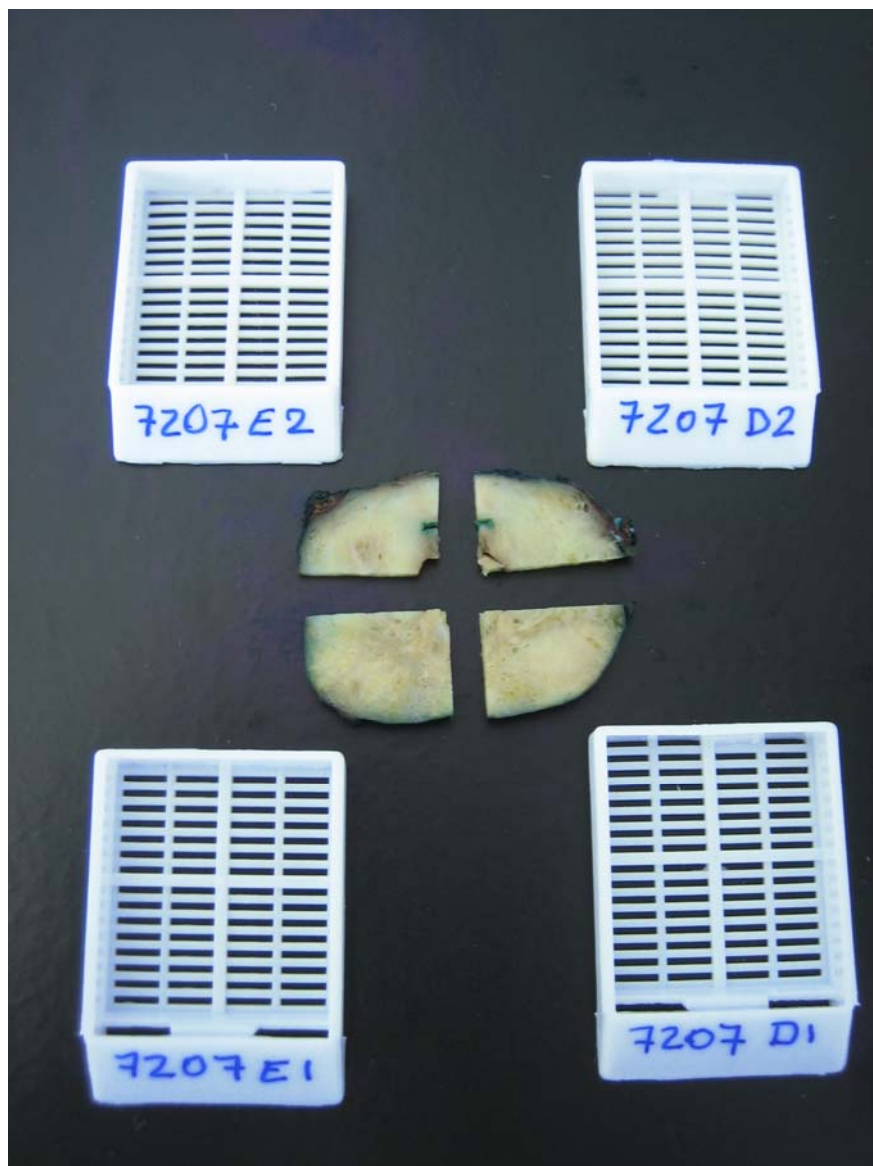


Figura 1- Processamento do espécime cirúrgico.

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

3.2- Diagnóstico de carcinoma

O carcinoma foi diagnosticado de acordo com os critérios descritos por BILLIS (2003) que se fundamentam em características arquiteturais, citológicas e em outros critérios secundários.

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

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

3.3- Graduação histológica

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

Para a obtenção da contagem final foram considerados os cinco graus descritos por GLEASON (1974), somando o padrão dominante 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 podendo ocorrer arranjo cribriforme.

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

Grau 5 O arranjo da neoplasia é sólido, não raro observando-se células neoplásicas isoladas ou em arranjo trabecular. As massas de células podem exibir necrose central, com padrão de comedocarcinoma.

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

3.4- Extensão tumoral

A extensão tumoral foi estimada por um método semiquantitativo de contagem de pontos (BILLIS et al., 2003; BILLIS et al., 2004). Desenhado numa folha de papel, cada quadrante das fatias transversais contém oito pontos equidistantes. Durante o exame microscópico, a área tumoral é desenhada no quadrante correspondente da folha de papel (Fig.2). Ao fim do exame microscópico, a quantidade de pontos positivos representa uma estimativa da extensão tumoral.

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

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

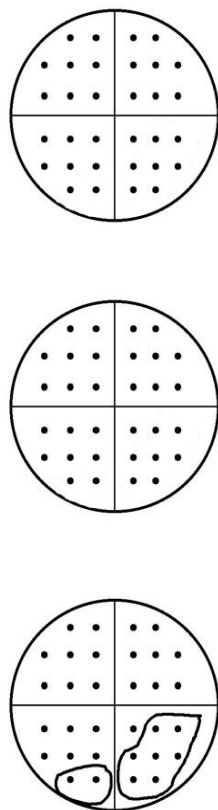


Figura 2- Sistema de contagem de pontos para avaliação da extensão tumoral. Folha de papel com 3 secções transversais de próstata e 12 quadrantes, cada um com 8 pontos eqüidistantes, perfazendo um total de 96 pontos. Nesta figura, a extensão do tumor corresponde a 9 pontos positivos.

3.5- Estádio clínico

Foram considerados nesse trabalho os estádios T1c e T2. O estágio T1c corresponde ao adenocarcinoma diagnosticado através de valores elevados de PSA associados a toque retal e imagem ultra-sonográfica normais. Já o estágio clínico T2 foi determinado pela presença de nódulo ao toque retal e/ou imagens suspeitas de carcinoma à ultra-sonografia, independentemente dos valores de PSA.

3.6- PSA pré-operatório

Foi considerado para o estudo o maior valor de PSA precedendo a cirurgia de prostatectomia radical expresso em ng/ml e dosado no laboratório de Patologia Clínica do HC/Unicamp, através do método de quimioluminescência.

Para análise estatística estratificamos os pacientes em dois grupos: os que apresentaram PSA pré-operatório < 10 ng/ml e os que apresentaram PSA pré-operatório ≥ 10 ng/ml.

3.7- Comprometimento de margens cirúrgicas

As margens cirúrgicas (vesical, uretral e circunferencial) foram consideradas comprometidas quando células cancerosas se apresentaram tingidas pela tinta da China.

3.8- Estadiamento patológico

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

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

Estádio pT2a – A neoplasia se restringe a um único lobo, em menos de sua metade avaliado pela contagem de pontos positivos.

Estádio pT2b – A neoplasia se restringe a apenas um lobo, em mais de sua metade avaliado pela contagem de pontos positivos.

Estádio pT2c – A neoplasia se restringe à próstata, comprometendo ambos os lobos prostáticos.

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

Estádio pT3b - Invasão da vesícula seminal define-se pela infiltração da parede muscular, como descrito por EPSTEIN et al. (1993a), e corresponde ao estágio pT3b no sistema TNM (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER, 1992).

3.9- Progressão bioquímica pós-prostatectomia radical

A progressão pós-prostatectomia radical será avaliada através da dosagem do PSA. A progressão bioquímica do câncer prostático (recorrência e/ou metástase) será definida por valores de PSA séricos iguais ou maiores a 0,4 ng/ml, de acordo com a disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da FCM/Unicamp. O PSA sérico será aferido trimestralmente no primeiro ano, semestralmente no segundo ano e, anualmente, nos anos subsequentes.

3.10- Análise Estatística

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando-se os testes de Mann-Whitney e ANOVA (STATISTICA, Statsoft® Inc., Tulsa, OK, U.S.A.) para comparação de amostras independentes e o teste exato de Fisher para avaliação de diferenças entre proporções. Os níveis de significância considerados para rejeição da hipótese nula foram de 5% ($p < 0,05$).

Para comparar o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical, utilizamos o produto limite de Kaplan-Meier. Para tanto, foram excluídos da análise os pacientes com metástases linfonodais no momento da prostatectomia radical, aqueles que utilizaram tratamento neoadjuvante e o único caso onde não havia carcinoma no espécime cirúrgico de prostatectomia radical.

4- RESULTADOS

4.1- Resultados descritivos

No período de janeiro de 1997 a julho de 2005, foram colhidas informações referentes a todas as 230 prostatectomias radicais consecutivas processadas no laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UNICAMP, conforme evidenciado na tabela 7.

4.1.1- Número de prostatectomias radicais

Observa-se na Tabela 6, o número de prostatectomias radicais realizadas por ano, no Hospital das Clínicas da Unicamp, no período estudado. Observamos uma média de 25,55 cirurgias/ano no período de 1997 a 2005.

Tabela 6- Relação de cirurgias de prostatectomia radical/ano realizadas no Hospital das Clínicas da FCM/Unicamp.

ANO	NÚMERO DE PROSTATECTOMIAS
1997	22
1998	25
1999	30
2000	36
2001	19
2002	27
2003	26
2004	28
2005	17*

* Casos computados até julho de 2005

Tabela 7- Dados de 230 pacientes submetidos à prostatectomia radical (PR).

n	INICIAIS	ID	EC	PSA ⁽¹⁾	VS	QP	QT	QPE	QPD	GLPR	PP	PT	P-%	EEP	M+	TNM	EV(m)	P(R/M)
001	J.F.	62	T2	29,70	+	NI	NI	NI	NI	3+4=7	NI	NI	-	+	-	T3B	4	1
002	O.M.	61	T2b	10,00	-	NI	NI	NI	NI	3+2=5	NI	NI	-	-	-	NI	32	0
003	F.P.M.	62	T2	8,00	-	NI	NI	NI	NI	4+3=7	NI	NI	-	4	NI	T3A	5	0
004	J.L.J.	46	T2b	8,40	-	15	15	7/7	8/8	3+4=7	NI	NI	-	-	NI	T2C	9	1
005	J.N.C.	67	T2	11,00	+	15	27	5/14	10/13	3+4=7	NI	NI	-	4	-	T3B	19	1
006	A.G.	64	T2	11,50	-	4	24	3/12	1/12	3+4=7	NI	NI	-	-	NI	T2C	86	1
007	R.B.	64	T1c	10,00	-	2	10	1/5	1/5	3+3=6	NI	NI	-	-	NI	T2C	32	1
008	R.M.S.	57	T2c	50,00	+	20	20	10/10	10/10	3+4=7	NI	NI	-	4	-	T3B	2	1
009	J.M.S.	70	T2b	10,00	-	10	20	6/10	4/10	3+4=7	NI	NI	-	-	-	T2C	11	1
010	O.C.F.	63	T2b	9,30	-	7	20	3/10	4/10	3+4=7	NI	NI	-	-	-	T2C	33	1
011	J.V.	63	T2b	44,00	+	16	20	9/10	7/10	4+3=7	NI	NI	-	+	-	T3B	94	0
012	L.G.	67	T1c	3,60	-	2	16	2/16	0/8	3+2=5	NI	NI	-	-	-	T2A	21	0
013	O.N.	66	T2c	13,00	-	15	32	7/16	5/16	3+4=7	NI	NI	-	-	NI	T2C	-	-
014	B.S.	67	T2	4,30	-	9	28	4/14	5/14	3+4=7	NI	NI	-	-	-	T2C	89	1
015	O.R.	72	T2a	16,50	+	24	24	12/12	12/12	3+5=8	NI	NI	-	4	NI	T3B	8	1
016	L.G.	70	T2b	25,00	-	11	20	3/10	8/10	3+3=6	NI	NI	-	-	-	T2C	27	1
017	O.P.	73	T2a	21,00	+	13	20	5/10	8/10	3+4=7	NI	NI	-	3	NI	T3B	7	0
018	L.R.F.	55	T2b	18,00	-	18	28	7/14	11/14	3+3=6	NI	NI	-	1	7	T3A	17	1
019	J.G.F.	72	T2a	12,00	-	5	24	3/12	2/12	3+3=6	11	192	5,72	-	1	T2C	27	0
020	A.D.R.	70	T2	10,90	-	4	16	3/8	1/8	3+4=7	13	128	10,15	-	2	T2C	36	1
021	I.R.	71	T1c	12,80	-	6	28	3/14	3/14	3+2=5	NI	NI	-	-	3	T2C	6	1
022	L.F.M.	64	T2c	20,00	+	31	32	16/16	15/16	4+5=9	225	256	87,89	20	2	T3B	9	1
023	M.B.S.	57	T2	3,20	-	12	16	6/8	6/8	3+3=6	29	128	22,65	-	-	T2C	7	0
024	A.M.B.P.	49	T2b	0,90	-	3	16	2/8	1/8	3+3=6	13	128	10,15	-	1	T2C	27	1
025	J.A.P.A	55	T2a	16,00	-	15	24	5/12	10/12	3+4=7	50	192	26,04	1	4	T3A	78	0
026	R.B.	67	T2b	35,00	-	10	16	5/8	5/8	3+4=7	24	128	18,75	-	-	T2C	67	1
027	E.F.R.	62	T1c	8,50	-	3	28	2/14	1/14	3+3=6	1	224	0,44	-	-	T2C	22	1
028	A.J.C.	64	T2a	5,90	+	13	28	4/14	9/14	4+3=7	40	224	17,85	3	-	T3B	15	1
029	M.G.	61	T2b	2,70	-	7	16	7/8	0/8	3+3=6	NI	NI	-	-	-	T2A	50	0
030	G.M.	68	T2b	0,28	-	11	20	6/10	5/10	3+4=7	NI	NI	-	-	2	T2C	86	0
031	D.T.	64	T2b	18,20	-	8	20	7/10	1/10	2+3=5	34	160	21,25	-	-	T2C	29	1
032	P.M.	67	T2a	4,40	-	14	32	4/16	10/16	3+4=7	26	256	10,15	-	2	T2C	82	1
033	M.A.B.	64	T1c	4,60	-	4	24	0/12	4/12	3+3=6	NI	NI	-	-	1	T2A	5	0
034	N.N.	71	T2a	11,00	+	20	28	9/14	11/14	3+4=7	66	224	29,46	+	-	T3B	13	1

n	INICIAIS	ID	EC	PSA ⁽¹⁾	VS	QP	QT	QPE	QPD	GLPR	PP	PT	P-%	EEP	M+	TNM	EV(m)	P(R/M)
035	S.S.	65	T2b	20,00	-	23	40	13/20	10/20	3+4=7	NI	NI	-	-	1	T2C	11	1
036	W.R.	67	T2a	3,43	-	16	20	8/10	8/10	3+4=7	32	160	20	-	-	T2C	73	0
037	A.J.S.	52	T2c	20,90	+	16	24	9/12	7/12	3+4=7	NI	NI	-	2	-	T3B	16	1
038	J.D.M.	66	NI	15,40	-	7	40	4/20	3/20	3+2=5	13	320	4,06	-	-	T2C	-	-
039	J.A.B.	68	T2a	23,00	-	3	24	1/12	2/12	3+3=6	5	192	2,60	-	-	T2C	16	1
040	M.M.C.	72	T2b	14,60	-	13	24	5/12	8/12	3+4=7	37	192	19,27	-	-	T2C	-	-
041	N.P.	69	T2b	12,00	-	15	24	3/12	12/12	3+4=7	66	192	34,37	4	1	T3A	81	1
042	V.M.	66	T1c	9,00	-	17	28	7/14	10/14	3+3=6	26	224	11,60	+	-	T3A	74	0
043	S.G.S.	68	T2a	5,40	-	14	32	8/16	6/16	3+4=7	28	256	10,93	-	-	T2C	7	0
044	J.R.O.	68	T2a	15,20	-	11	34	4/18	7/16	2+3=5	12	272	4,41	-	-	T2C	-	-
045	J.F.S.N.	53	T2c	0,60	-	13	24	6/12	7/12	3+4=7	9	192	4,68	3	-	T3A	78	0
046	I.B.	61	NI	2,30	-	11	44	5/22	6/22	3+4=7	20	352	5,68	1	-	T3A	6	0
047	R.B.	75	T1c	18,00	-	9	40	6/20	3/20	3+3=6	12	320	3,75	-	-	T2C	79	0
048	C.M.	64	T2b	3,80	-	12	34	10/16	2/18	3+2=5	31	272	11,39	-	2	T2C	24	0
049	J.L.S.	73	NI	10,00	+	15	44	3/22	12/22	3+4=7	26	352	7,38	+	-	T3B	-	-
050	J.F.S.	61	T2b	9,40	+	12	32	9/16	2/16	3+4=7	33	256	12,89	2	1	T3B	9	0
051	A.V.	57	T2a	9,38	-	13	32	2/16	11/16	3+4=7	20	256	7,81	1	1	T3A	55	1
052	J.F.L.	52	T2a	7,00	-	10	24	8/12	2/12	3+3=6	40	192	20,83	-	-	T2C	-	-
053	L.C.	65	T1c	6,40	-	3	28	2/14	1/14	3+3=6	1	224	0,44	-	-	T2C	61	0
054	A.S.	69	T1b	8,00	-	27	34	12/17	15/17	3+2=5	60	272	22,05	-	-	T2C	24	0
055	R.S.S.	67	T1c	6,20	-	4	24	2/12	2/12	3+3=6	8	192	4,16	-	-	T2C	48	1
056	A.M.S.	65	T2b	5,70	-	14	24	NI	NI	3+4=7	32	192	16,66	1	NI	T3A	44	0
057	J.A.S.F.	68	T2a	7,70	-	1	40	0/20	1/20	3+3=6	1	320	0,31	-	-	T2A	72	0
058	R.M.	60	T2a	4,10	-	17	36	11/18	6/18	3+4=7	52	288	18,05	-	-	T2C	16	0
059	A.B.	71	T2a	16,20	-	16	38	9/19	7/19	3+3=6	6	304	1,97	-	-	T2C	66	0
060	G.P.B.	71	T2a	4,30	-	14	32	5/16	9/16	3+2=5	13	256	5,07	-	-	T2C	20	0
061	E.S.	65	T2c	8,20	-	31	32	15/16	16/16	3+4=7	62	256	24,21	1	-	T3A	31	0
062	R.N.A.	54	T2b	0,60	-	2	24	1/12	1/12	3+3=6	2	192	1,04	-	-	T2C	66	0
063	C.R.F.	68	T2a	14,60	-	22	36	13/18	9/18	3+2=5	40	288	13,88	-	-	T2C	-	-
064	M.V.C.	58	T2a	19,30	+	25	34	16/17	9/17	4+3=7	127	272	46,69	9	-	T3B	5	1
065	A.F.S.	74	T2b	16,00	-	13	28	6/14	7/14	3+2=5	11	224	4,9	-	3	T2C	9	1
066	I.V.N.	62	T2a	12,80	-	20	28	12/14	8/14	3+3=6	19	224	8,48	-	-	T2C	64	0
067	C.F.M.	64	T2b	8,20	-	13	32	2/16	11/16	3+4=7	42	256	16,40	2	-	T3A	-	-
068	P.V.F.	68	T1c	11,30	-	3	28	2/14	1/14	4+3=7	2	224	0,89	-	-	T2C	9	1
069	N.C.	70	T1c	20,00	-	1	34	1/17	0/17	3+3=6	NI	NI	-	-	-	T2A	10	1
070	A.A.P.	66	T2a	7,70	-	16	28	5/14	11/14	4+3=7	28	224	12,5	5	2	T3A	62	0
071	A.B.	64	T2a	11,80	-	8	28	6/14	2/14	3+4=7	19	224	8,48	-	1	T2C	62	0

n	INICIAIS	ID	EC	PSA ⁽¹⁾	VS	QP	QT	QPE	QPD	GLPR	PP	PT	P-%	EEP	M+	TNM	EV(m)	P(R/M)
072	O.P.	55	T2a	2,10	-	1	46	1/23	0/23	3+3=6	1	368	0,27	-	-	T2A	24	0
073	A.F.M.	68	T2a	4,60	-	13	40	10/20	3/20	3+3=6	10	320	3,125	-	-	T2C	37	0
074	J.F.F.H.	65	T1b	12,80	-	20	28	6/14	14/14	4+3=7	87	224	38,83	1	8	T3A	-	-
075	A.E.	64	T1b	7,70	-	17	24	10/14	7/14	3+4=7	51	192	26,56	-	4	T2C	11	0
076	O.C.O.	69	T2a	13,50	-	12	32	7/16	5/16	3+4=7	26	256	10,15	-	-	T2C	8	1
077	S.S.S.	63	T1a	7,30	-	0	20	0/10	0/10	-	0	0	-	-	-	T1A	-	-
078	J.T.R.	65	T2b	9,10	-	15	36	7/18	8/18	3+4=7	35	288	12,15	-	-	T2C	64	0
079	W.S.	62	T2	1,30	-	13	26	6/13	7/13	3+3=6	37	208	17,78	-	-	T2C	65	0
080	A.V.	65	T1c	11,80	-	19	34	11/17	8/17	3+4=7	38	272	13,97	-	-	T2C	17	0
081	C.R.S.	64	T2a	5,60	-	4	30	1/15	3/15	3+3=6	9	240	3,75	-	-	T2C	10	0
082	C.Z.	68	T2a	9,50	-	11	20	6/10	5/10	3+4=7	19	160	11,87	-	1	T2C	28	1
083	M.V.	61	T2a	22,10	-	22	26	10/13	12/13	5+3=8	46	208	22,11	2	-	T3A	37	1
084	C.P.F.	61	T2a	7,10	-	6	36	2/18	4/18	3+3=6	13	288	4,51	-	-	T2C	-	-
085	D.P.P.	73	T2a	9,80	-	4	28	4/14	0/14	3+2=5	3	224	1,33	-	-	T2A	60	0
086	C.B.	67	T1c	5,60	-	6	44	5/22	1/22	3+3=6	13	352	3,69	-	-	T2C	3	0
087	A.M.	55	T1c	11,40	-	6	26	5/13	1/13	3+3=6	27	208	12,98	-	-	T2C	52	0
088	J.F.	70	NI	6,80	-	2	20	NI	NI	3+3=6	NI	NI	-	-	-	NI	53	0
089	N.T.	72	T2a	9,70	+	27	32	16/16	11/16	3+4=7	112	256	43,75	4	-	T3B	11	0
090	F.V.S.	58	T2b	7,50	-	27	40	14/20	13/20	3+4=7	55	320	17,18	-	-	T2C	3	0
091	L.C.	70	T2a	9,14	-	17	44	11/22	6/22	3+4=7	31	352	8,8	-	-	T2C	34	0
092	P.C.	68	T1c	14,60	-	2	32	0/16	2/16	4+3=7	5	256	1,95	-	-	T2A	18	1
093	E.L.V.	57	T2a	9,30	-	10	36	3/18	7/18	3+4=7	18	288	6,25	-	-	T2C	58	0
094	A.S.	62	T2b	12,70	+	18	36	8/18	10/18	4+5=9	64	288	22,22	3	4	T3B	2	1
095	A.F.S.	64	T1a	5,10	-	15	36	9/18	6/18	3+2=5	7	288	2,43	-	-	T2C	45	0
096	D.AR.	62	T2a	11,40	-	20	26	9/13	11/13	3+4=7	26	208	12,5	-	4	T2C	58	1
097	O.F.C.	64	T2a	9,10	-	13	28	10/14	3/14	3+4=7	44	224	19,64	-	3	T2C	7	0
098	J.S.	55	T2a	1,00	-	3	33	+	+	4+5=9	NI	NI	NI	-	-	T2C	59	0
099	M.L.	64	T1c	8,40	-	1	43	1/22	0/21	3+3=6	2	344	0,58	-	-	T2A	58	0
100	V.D.R.	72	T2a	5,60	-	8	40	8/20	0/20	3+4=7	12	320	3,75	-	-	T2A	40	0
101	D.F.A.	67	T2b	5,80	-	16	36	4/18	12/18	3+3=6	28	288	9,72	-	-	T2C	16	0
102	J.A.R.F.	43	T1c	22,00	-	15	22	5/11	10/11	3+4=7	54	176	30,68	-	5	T2C	10	1
103	J.J.	67	T1c	6,50	-	17	32	9/16	8/16	3+4=7	15	256	5,85	2	-	T3A	56	0
104	M.O.P.	68	T2a	5,53	-	9	32	9/16	0/16	3+4=7	14	256	5,46	-	2	T2A	7	0
105	A.O.R.	61	T2b	26,89	-	15	24	6/12	9/12	3+4=7	25	192	13,02	2	2	T3A	53	0
106	S.G.	70	T2b	15,00	-	7	40	0/20	7/20	3+5=8	19	320	5,93	-	-	T2A	41	1
107	C.R.A.	52	T2a	5,59	-	20	40	20/20	0/20	3+3=6	68	320	21,25	-	-	T2A	40	0
108	L.T.	64	T2b	28,50	-	22	32	14/16	8/16	3+4=7	113	256	44,9	2	1	T3A	56	0

n	INICIAIS	ID	EC	PSA ⁽¹⁾	VS	QP	QT	QPE	QPD	GLPR	PP	PT	P-%	EEP	M+	TNM	EV(m)	P(R/M)
109	O.C.S.	58	T2a	5,08	-	21	32	15/16	6/16	3+4=7	75	256	29,29	-	-	T2C	54	0
110	P.L.	72	T2a	3,74	-	18	42	12/21	6/21	3+4=7	35	336	10,41	-	-	T2C	51	0
111	P.C.	68	T1c	6,35	-	17	38	8/19	9/19	3+4=7	25	304	8,22	-	2	T2C	5	1
112	J.S.	63	T2a	4,30	-	5	34	4/17	1/17	3+3=6	2	272	0,73	-	-	T2C	52	0
113	J.D.C.	63	T2a	7,20	-	30	46	20/23	11/23	3+4=7	118	368	32	1	-	T3A	37	0
114	P.V.O.	51	T2b	16,90	-	31	38	17/19	14/19	3+4=7	72	304	23,6	1	-	T3A	52	0
115	G.F.L.	59	T1a	0,60	-	7	26	4/13	3/13	3+3=6	13	208	6,25	-	-	T2C	48	0
116	A.M.	58	T1c	4,40	-	6	28	1/14	5/14	3+3=6	6	224	2,67	-	-	T2C	52	0
117	L.R.	63	T2a	6,20	-	5	24	5/12	0/12	3+4=7	17	192	8,85	-	-	T2A	-	-
118	M.C.A.	65	T2a	13,80	-	2	30	0/17	2/13	3+3=6	6	240	2,5	-	-	T2A	46	0
119	E.S.	54	T1c	7,70	-	18	24	10/12	8/12	3+4=7	43	192	22,39	2	-	T3A	43	0
120	I.M.	72	T1a	1,20	-	6	37	4/17	2/20	3+4=7	13	296	4,39	-	-	T2C	23	0
121	A.T.	73	T2a	15,00	-	18	30	9/15	9/15	4+3=7	80	240	33,33	-	2	T2C	48	0
122	R.E.C.	67	T2	6,30	-	6	32	4/16	2/16	4+5=9	15	256	5,85	-	-	T2C	44	1
123	R.O.	69	T1c	4,00	-	8	36	6/18	2/18	3+4=7	20	288	6,94	-	2	T2C	43	0
124	M.B.S.	66	T2a	9,30	-	10	32	8/16	2/16	3+4=7	20	256	7,81	-	5	T2C	13	1
125	A.G.R.	69	T2a	4,50	-	4	36	0/18	4/18	3+4=7	8	288	2,77	-	-	T2A	42	0
126	S.A.B.	62	T1c	4,50	-	41	56	23/28	18/28	3+4=7	130	448	29,01	-	3	T2C	40	0
127	J.G.	64	T1c	5,10	-	20	42	9/21	11/21	3+4=7	40	336	11,90	-	1	T2C	44	0
128	S.C.	55	T2a	5,10	-	13	30	3/15	10/15	3+3=6	28	240	11,66	-	-	T2C	43	0
129	E.S.M.	53	T1c	7,80	-	2	23	0/16	2/16	2+2=4	1	256	0,39	-	-	T2A	44	0
130	E.L.	67	T1a	29,70	-	2	13	1/7	1/6	3+3=6	1	104	0,96	-	-	T2C	7	1
131	J.M.C.	65	T2a	21,00	-	23	28	11/14	12/14	4+3=7	80	224	35,7	-	6	T2C	31	1
132	M.J.E.	63	T2b	28,00	+	11	36	4/18	7/18	3+4=7	37	288	12,84	2	-	T3B	11	1
133	J.J.S.	70	T2a	19,40	-	11	40	1/20	10/20	3+4=7	36	320	11,25	1	6	T3A	38	0
134	L.P.F.	61	T1c	7,60	-	10	36	4/18	6/18	3+4=7	25	288	8,68	-	1	T2C	36	0
135	E.I.	60	T1c	7,80	-	1	40	0/20	1/20	3+3=6	2	320	0,625	-	-	T2A	39	0
136	A.P.	72	T2a	8,00	-	13	32	5/16	8/16	3+4=7	26	256	10,15	-	-	T2C	37	0
137	O.F.S.	49	T1c	13,40	-	31	40	31/20	16/20	3+4=7	156	320	48,75	-	2	T2C	40	0
138	A.R.M.	60	T2a	8,68	-	13	40	5/20	8/20	3+3=6	22	320	6,87	-	2	T2C	37	0
139	P.R.S.	66	T1c	15,60	+	24	40	8/20	16/20	4+3=7	57	320	17,8	1	1	T3B	26	1
140	D.C.	66	T1c	10,10	-	12	44	8/22	4/22	3+4=7	22	352	6,25	-	1	T2C	38	0
141	S.C.F.	56	T2a	3,50	-	10	32	2/16	8/16	3+4=7	36	256	14,06	-	5	T2C	11	1
142	R.S.O.	60	T1c	7,40	-	18	40	9/20	9/20	3+3=6	21	320	6,56	-	2	T2C	32	0
143	B.S.C.	53	T2a	9,40	-	10	40	1/20	9/20	3+4=7	27	320	8,43	-	-	T2C	26	0
144	I.M.B.	65	T2a	11,40	+	28	40	16/20	12/20	5+3=8	147	320	45,9	9	2	T3B	34	0
145	H.B.D.	66	T2a	10,50	-	6	40	1/20	5/20	3+4=7	19	320	5,93	-	1	T2C	32	0

n	INICIAIS	ID	EC	PSA ⁽¹⁾	VS	QP	QT	QPE	QPD	GLPR	PP	PT	P-%	EEP	M+	TNM	EV(m)	P(R/M)
146	C.F.S.	58	T2a	4,60	-	15	44	7/22	8/22	3+3=6	20	352	5,68	-	-	T2C	36	0
147	J.D.	65	T2a	4,20	-	11	44	5/22	6/22	3+3=6	19	352	5,39	-	-	T2C	36	0
148	P.S.	64	T2a	13,00	-	9	52	6/26	3/26	3+4=7	9	416	2,16	-	-	T2C	35	0
149	J.F.	66	T1c	7,76	+	16	44	8/22	8/22	5+4=9	33	352	9,37	-	-	T3B	8	0
150	A.R.H.	66	T1c	13,50	-	13	32	0/16	13/16	4+3=7	38	256	14,84	1	1	T3A	34	0
151	A.M.	71	T2a	8,80	-	15	40	9/20	6/20	4+4=8	33	320	10,31	-	-	T2C	24	0
152	S.C.	65	T2a	13,50	-	18	40	9/20	9/20	3+4=7	35	320	10,93	1	-	T3A	6	1
153	J.A.L.	47	T1c	5,50	-	30	32	16/16	16/16	3+4=7	95	256	37,10	2	4	T3A	29	1
154	E.P.	64	T1c	4,60	+	20	40	16/20	4/20	4+4=8	30	320	9,37	-	-	T3B	30	0
155	I.B.P.	69	T2a	8,90	-	11	44	4/22	7/22	4+3=7	19	352	5,39	-	-	T2C	29	0
156	P.C.C.	70	T1c	13,30	-	21	36	8/18	13/18	3+4=7	37	288	12,84	-	-	T2C	-	-
157	J.S.S.	58	T1c	5,60	-	8	32	5/16	5/16	3+4=7	17	256	6,64	-	-	T2C	30	0
158	L.R.	69	T1c	10,10	-	10	32	6/16	4/16	4+3=7	30	256	11,71	1	1	T3A	28	0
159	A.B.R.	66	T2a	5,90	-	7	46	0/24	7/22	3+3=6	13	368	3,53	-	-	T2A	5	0
160	A.B.	62	T2a	9,60	+	18	36	6/18	12/18	4+3=7	60	288	20,83	1	3	T3B	28	0
161	A.V.S.	66	T2a	22,00	-	12	24	6/12	6/12	3+4=7	28	192	14,58	-	-	T2C	30	0
162	A.S.S.	64	T1c	6,30	-	3	40	3/20	0/20	3+3=6	4	320	1,25	-	-	T2A	28	0
163	D.P.A.	46	T1c	6,90	-	2	28	0/14	2/14	3+3=6	3	224	1,33	-	-	T2A	26	0
164	E.L.G.	60	T2a	11,30	+	28	40	14/20	14/20	5+4=9	144	320	45	8	4	T3B	5	0
165	D.F.S.	65	T2a	8,90	-	21	44	12/22	9/22	4+3=7	45	352	12,78	-	-	T2C	20	0
166	O.B.B.	53	T1c	7,60	-	8	28	4/14	4/14	3+3=6	19	224	8,48	-	-	T2C	24	0
167	R.M.P.	57	T1c	7,30	-	7	32	4/16	3/16	3+3=6	5	256	1,95	-	-	T2C	22	0
168	F.B.L.	67	T2	5,10	-	12	32	5/16	7/16	3+2=5	18	256	7,03	-	-	T2C	24	0
169	J.B.A.	58	T1c	8,40	-	1	44	0/22	1/22	2+3=5	1	352	0,28	-	-	T2A	3	1
170	E.G.S.	60	T1c	9,60	-	15	24	7/12	8/12	3+3=6	45	192	23,43	-	-	T2C	4	0
171	P.S.L.	69	T2a	11,90	-	13	24	2/12	11/12	4+3=7	39	192	20,31	-	-	T2C	14	0
172	G.M.S.	57	T2a	4,80	-	4	28	4/14	0/14	3+4=7	11	224	4,91	-	-	T2A	21	0
173	A.S.	61	T2a	15,30	+	32	32	16/16	16/16	4+3=7	222	256	86,71	8	5	T3B	4	1
174	H.A.	64	T1c	13,30	-	23	40	11/20	11/20	4+3=7	66	320	20,62	-	3	T2C	10	1
175	A.G.S.	54	T1c	14,40	-	20	24	12/12	8/12	3+4=7	68	192	35,41	-	4	T2C	24	0
176	G.S.	69	T1c	7,93	-	9	32	5/16	4/16	3+3=6	19	256	7,42	-	-	T2C	21	0
177	J.V.S.	69	T2b	7,13	-	24	32	9/16	15/16	3+4=7	76	256	29,68	-	-	T2C	-	-
178	Y.T.	63	T2a	13,30	-	19	36	7/18	12/18	3+4=7	40	288	13,88	-	-	T2C	22	0
179	A.G.N.	55	T2a	13,30	+	28	32	16/16	12/16	3+4=7	102	256	39,84	6	-	T3B	14	0
180	J.B.Q.	76	T1c	5,05	-	12	32	7/16	5/16	3+4=7	20	256	7,81	-	-	T2C	8	0
181	B.L.J.	54	T1c	7,96	+	27	32	15/16	12/16	4+5=9	81	256	31,64	4	2	T3B	19	0
182	J.J.S.	60	T1c	5,40	-	14	32	10/16	4/16	3+4=7	19	256	7,42	-	-	T2C	18	0

n	INICIAIS	ID	EC	PSA ⁽¹⁾	VS	QP	QT	QPE	QPD	GLPR	PP	PT	P-%	EEP	M+	TNM	EV(m)	P(R/M)
183	M.L.	64	T2a	9,40	-	2	39	2/19	0/20	3+4=7	6	312	1,92	-	-	T2A	18	1
184	G.L.F.	68	T2a	7,20	-	11	40	10/20	1/20	3+3=6	31	320	9,68	-	4	T2C	7	0
185	A.J.N.	56	T1c	4,18	-	31	40	17/20	14/20	3+4=7	60	320	18,75	-	1	T2C	20	0
186	J.F.B.	60	T2a	4,50	-	27	36	11/18	16/18	3+4=7	55	288	19,09	-	-	T2C	14	0
187	E.V.	50	T1c	12,10	-	25	32	10/16	15/16	3+3=6	55	256	24,60	-	2	T2C	15	0
188	J.P.N.	60	T2a	18,10	-	20	40	8/20	12/20	3+4=7	47	320	14,68	-	1	T2C	15	1
189	A.R.	74	T2a	8,27	+	22	30	10/15	12/15	3+4=7	57	240	23,75	-	2	T3B	17	0
190	R.B.C.	70	T1c	11,00	-	20	40	10/20	10/20	3+4=7	36	320	11,25	-	3	T2C	12	0
191	D.M.S.	64	T2a	7,00	-	17	44	11/22	6/22	4+3=7	50	352	14,20	4	-	T3A	-	-
192	C.O.G.V.	71	T2a	9,60	-	3	32	1/16	2/16	3+3=6	9	256	3,51	-	1	T2C	10	0
193	M.J.A.	63	T1c	15,60	-	14	36	8/18	6/18	3+4=7	43	288	14,93	3	-	T3A	14	0
194	J.A.S.	52	T1c	5,70	-	26	36	15/18	11/18	3+4=7	72	288	25	-	-	T2C	17	0
195	M.R.S.	61	T1c	11,10	-	33	36	17/18	16/18	3+4=7	91	288	31,59	-	5	T2C	14	0
196	S.R.A.	73	T2a	14,90	-	20	36	10/18	10/18	3+4=7	35	288	12,15	-	5	T2C	16	0
197	A.P.S.	66	T1c	12,30	-	5	32	2/16	3/16	3+2=5	1	256	0,39	-	-	T2C	10	0
198	E.M.	66	T1c	9,98	+	27	28	14/14	13/14	3+3=6	119	224	53,12	1	-	T3B	14	0
199	S.F.P.	57	T1c	12,20	-	3	32	2/16	1/16	3+3=6	1	256	0,39	-	-	T2C	7	1
200	J.V.B.	69	T2	6,61	-	4	44	0/22	4/22	3+3=6	4	352	1,13	-	3	T2A	10	0
201	D.M.O.	70	T1c	5,40	-	4	40	2/20	2/20	3+3=6	4	320	1,25	-	-	T2C	13	0
202	N.M.	67	T1c	7,00	-	2	44	1/22	1/22	3+3=6	7	352	1,98	-	-	T2C	12	0
203	S.M.S.	71	T1c	5,50	-	14	32	6/16	8/16	3+3=6	16	256	6,25	-	-	T2C	8	0
204	H.L.E.O.	51	T2a	5,10	-	11	28	7/14	4/14	3+3=6	24	224	10,71	-	-	T2C	10	0
205	E.F.	61	T1c	6,10	-	17	28	4/14	13/14	3+4=7	42	224	18,75	-	8	T2C	8	1
206	A.A.S.	60	T2a	20,00	-	4	32	0/16	4/16	4+3=7	9	256	3,51	-	1	T2A	8	0
207	J.B.A.	57	T1c	10,00	-	13	28	9/14	4/14	3+4=7	27	224	12,05	-	5	T2C	2	0
208	B.G.	71	T2a	16,00	-	24	32	9/16	15/16	4+3=7	82	256	32,03	2	4	T3A	7	0
209	J.F.C.	68	T2c	13,00	-	10	32	4/16	6/16	3+3=6	10	256	3,9	-	-	T2C	-	-
210	J.B.A.	68	T1c	5,90	-	2	36	0/18	2/18	3+3=6	4	288	1,38	-	-	T2A	7	0
211	K.S.	62	T1c	5,18	-	13	24	3/12	10/12	4+3=7	28	192	14,58	-	4	T2C	2	0
212	J.E.R.	60	T1c	4,80	-	11	36	7/18	4/18	3+3=6	11	288	3,81	-	-	T2C	8	0
213	C.D.A.	62	T2a	5,50	-	18	36	3/18	15/18	3+3=6	44	288	15,27	-	7	T2C	6	0
214	D.M.S.	60	T1c	3,94	-	NI	NI	NI	NI	3+4=7	NI	NI	NI	2	NI	T3A	5	0
215	A.C.	68	T1c	5,70	-	17	40	12/20	5/20	3+3=6	28	320	8,75	-	4	T2C	-	-
216	S.R.S.	61	T1c	7,00	-	11	44	9/22	2/22	3+3=6	30	352	8,52	-	-	T2C	3	0
217	W.L.C.	49	T1c	9,80	-	5	32	2/16	3/16	3+3=6	8	256	3,12	-	3	T2C	5	0
218	A.R.	61	T2b	5,70	+	23	28	9/14	14/14	3+5=8	95	224	42,41	6	5	T3B	2	0
219	W.P.A.	62	T2b	5,30	-	10	28	10/14	0/14	3+3=6	20	224	8,92	-	-	T2A	3	0

n	INICIAIS	ID	EC	PSA ⁽¹⁾	VS	QP	QT	QPE	QPD	GLPR	PP	PT	P-%	EEP	M+	TNM	EV(m)	P(R/M)
220	J.P.C.	73	T2b	42,30	-	38	40	19/20	19/20	4+3=7	192	320	60	1	8	T3A	5	0
221	L.M.	69	T1c	6,80	-	9	40	4/20	5/20	3+3=6	12	320	3,75	-	-	T2C	5	0
222	P.S.M.	52	T1c	3,45	-	10	44	5/22	5/22	3+3=6	12	352	3,4	-	-	T2C	3	0
223	D.J.S.	57	T2b	3,60	-	16	36	7/18	9/18	3+3=6	28	288	9,72	-	-	T2C	6	0
224	J.B.S.N.	50	T2b	4,90	-	10	20	1/10	9/10	3+3=6	22	160	13,75	-	5	T2C	5	0
225	N.S.	62	T1c	12,80	-	9	20	8/10	1/10	3+4=7	35	160	21,87	-	-	T2C	3	0
226	A.C.S.	63	T1c	5,00	-	14	28	7/14	7/14	3+4=7	45	224	20,08	-	4	T2C	-	-
227	A.S.T.	65	T1c	5,50	-	10	28	4/14	6/14	3+3=6	21	224	9,37	-	-	T2C	2	0
228	J.N.G.S.	49	T2a	14,10	-	10	32	2/16	8/16	3+4=7	34	256	13,28	-	2	T2C	2	0
229	J.C.F.	70	T2a	2,00	-	9	28	0/14	9/14	3+4=7	16	224	7,14	-	-	T2A	2	0
230	A.J.S.	65	T2a	8,00	-	32	36	16/18	16/18	4+5=9	124	288	43,05	10	-	T3A	-	-

(n)	—	Número da Prostatectomia Radical
(ID)	—	Idade
(EC)	—	Estádio Clínico (TNM, 2002)
(PSA)	—	valor sérico do Antígeno Prostático Específico em ng/ml
(VS)	—	Vesícula Seminal (Presença ou não de invasão da vesícula seminal)
(QP)	—	Total de Quadrantes com neoplasia (positivos) na PR
(QT)	—	Quadrantes Totais da PR
(QPD)	—	Quadrantes com neoplasia (positivos) à direita
(QPE)	—	Quadrantes com neoplasia (positivos) à esquerda
(GLPR)	—	Graduação histológica de Gleason na prostatectomia radical
(PP)	—	Pontos com neoplasia (positivos) na prostatectomia radical
(PT)	—	Pontos totais na prostatectomia radical
(P%)	—	Porcentagem de pontos positivos
(EEP)	—	Extensão extraprostática (número de focos)
		⁽⁺⁾ presente, mas não informado o número de focos
(M+)	—	Número de focos com margens cirúrgicas positivas
(TNM)	—	Estádio Patológico (2002)
(Ev-m)	—	Evolução (em meses) pós-prostatectomia radical
		(-) ausência de informação/perda do seguimento
(P-R/M)	—	Progressão Bioquímica (recidiva e/ou metástase)
	1	— PSA ≥ 0,4 ng/ml
	0	— PSA < 0,4 ng/ml na última dosagem
	(-)	— Perda do seguimento
(NI)	—	Não informado
(-)	—	Negativo ou ausente

4.1.2- Terapia neo-adjuvante

Foi realizada terapia neo-adjuvante em 21 (9,1%) pacientes de um total de 230 estudados. Em 177 (77%) pacientes, não houve terapia prévia à cirurgia, e em 32 (13,9%) pacientes não havia informação. (Fig.3)

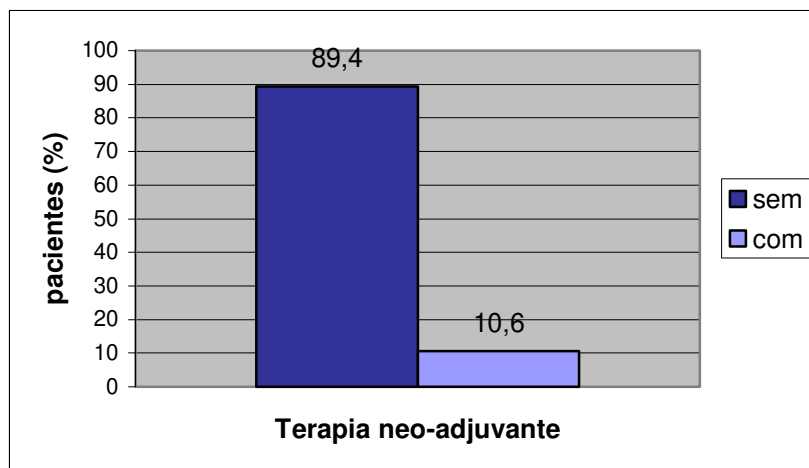


Figura 3- Dados referentes ao tratamento hormonal neo-adjuvante em 198 pacientes. Em 32 pacientes não havia informação quanto a tratamento prévio.

4.1.3- Contagem final de Gleason

De um total de 230 pacientes, não foi encontrado carcinoma na próstata de um deles, apesar dos esforços em procurá-lo (realização de cortes aprofundados e da remontagem dos blocos de parafina para realização de secções histológicas nas faces opostas às previamente examinadas). Este caso tratava-se de um estágio clínico T1a, possivelmente sem carcinoma em zona periférica.

Nos outros 229 pacientes em que foi encontrado carcinoma, 38,9% (89 pacientes) apresentaram contagem final de Gleason entre 2-6 (baixo grau), enquanto 140 pacientes (61,1%) apresentaram contagem final de 7 a 10 (alto grau). (Fig.4)

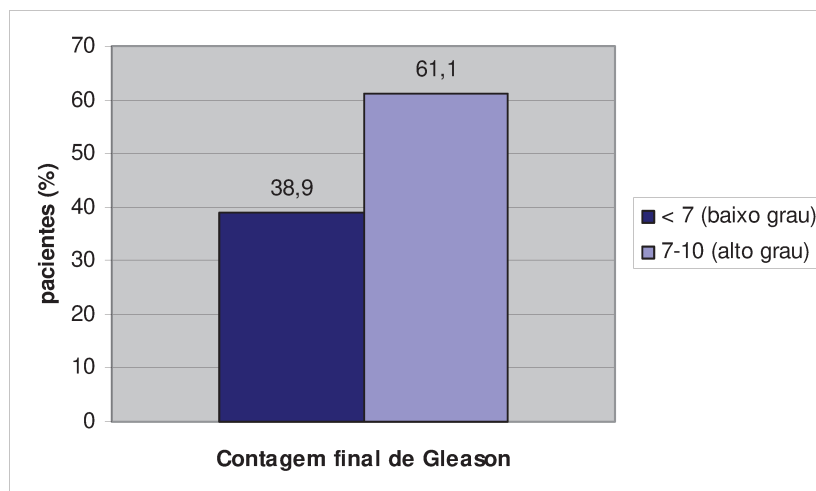


Figura 4- Distribuição dos 229 pacientes segundo contagem final de Gleason.

Em 1 paciente não foi encontrado carcinoma.

4.1.4- Idade

Dos 230 homens, o mais idoso apresentava 76 anos e o mais jovem, 43 anos de idade. A média de idade foi de 63,55 anos, com mediana de 64 anos e desvio-padrão de $\pm 6,38$ anos. (Fig. 5)

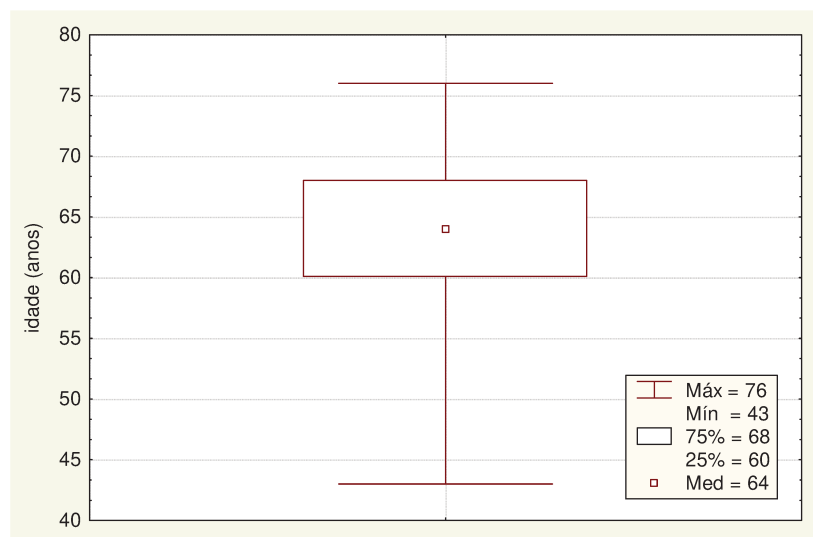


Figura 5- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana da idade de 230 pacientes.

4.1.5- PSA pré-operatório

O menor valor registrado foi de 0,28 ng/ml e o maior de 50 ng/ml. A média foi de 10,23 ng/ml, a mediana de 8,4 ng/ml e o desvio padrão de $\pm 7,18$ ng/ml (Fig. 6).

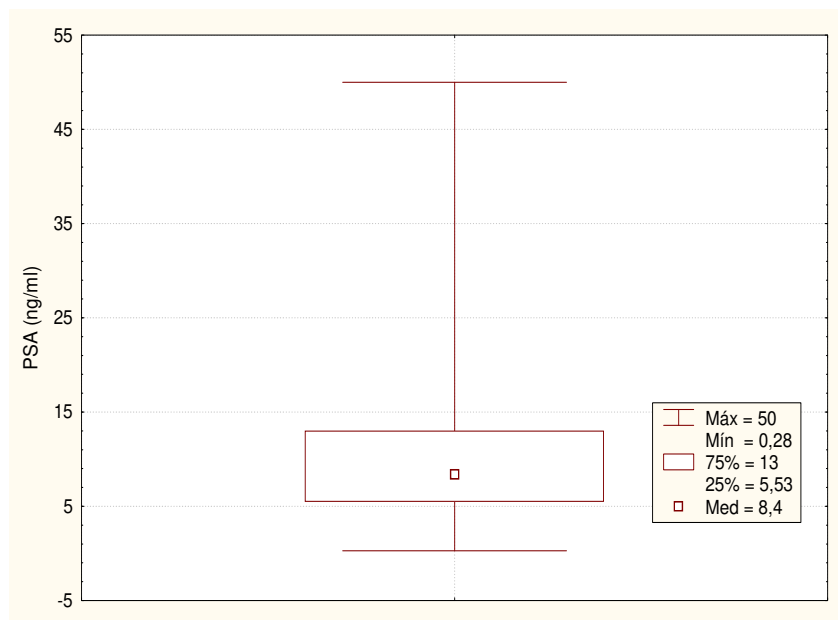


Figura 6- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana do PSA pré-operatório de 230 pacientes.

4.1.6- Extensão tumoral

Na avaliação da extensão tumoral através do método de contagem de pontos, o caso menos extenso obteve 1 ponto positivo e o mais extenso correspondeu a 225 pontos, equivalentes a 0,27% e a 87,89% do tecido prostático, respectivamente. (Tab.8)

Observa-se que a maior parte dos casos eram moderadamente extensos (Fig. 7), ou seja, ocupavam entre 20 e 35 pontos em análise semi-quantitativa.

No início da tabulação dos dados, a quantificação quanto à extensão do carcinoma não era padronizada, além disso, algumas prostatectomias radicais estavam sob efeito hormonal ou com fragmentação, o que comprometeu a adequada quantificação da extensão. Por isso, em 28 pacientes (12,2%) não houve informação da quantificação da extensão tumoral.

Tabela 8- Distribuição dos 230 pacientes quanto à extensão tumoral.

Extensão tumoral	Número de pacientes	%
Muito limitados (≤10 pontos positivos)	39	17,0
Limitados (11-19 pontos positivos)	37	16,1
Moderadamente Extensos (20-35 pontos positivos)	53	23,0
Extensos (36-69 pontos positivos)	46	20,0
Muito Extensos (≥70 pontos positivos)	26	11,3
Não Informado	28	12,2
Ausência de Carcinoma	01	0,4

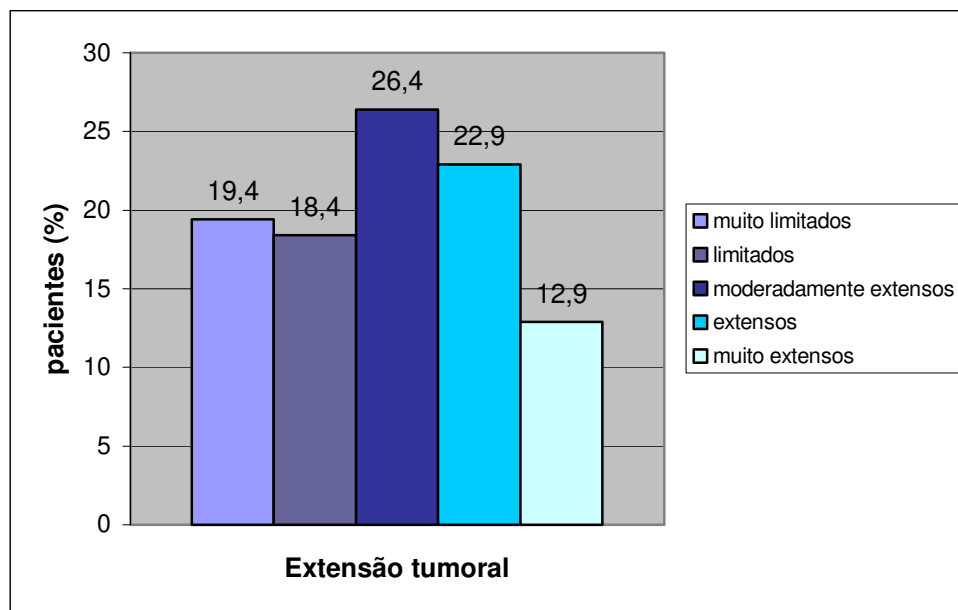


Figura 7- Extensão tumoral em 201 pacientes. Em 28 pacientes (12,2%) não houve análise da extensão e em 1 paciente (0,4%) não foi encontrado carcinoma.

4.1.7- Margens cirúrgicas

Foram analisadas de maneira qualitativa (comprometidas ou não comprometidas) e quantitativa (número de focos comprometidos por carcinoma). As margens cirúrgicas estavam livres de comprometimento neoplásico em 144 pacientes (62,6%) e comprometidas em 77 (33,5%). Nove casos (3,9%) eram desprovidos desta informação (Fig. 8).

Entre os casos com margens comprometidas, o comprometimento variou de 1 a 8 quadrantes.

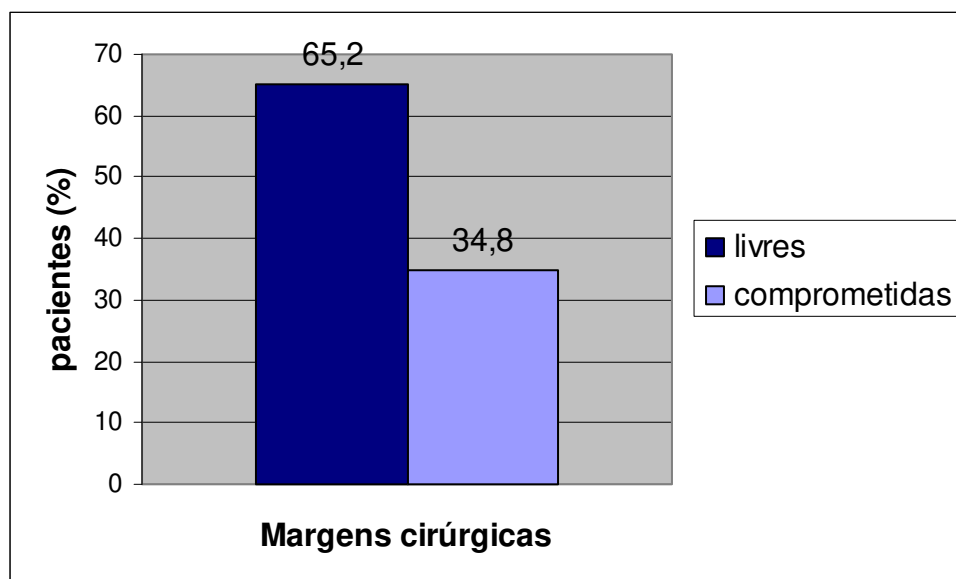


Figura 8- Comprometimento das margens cirúrgicas em 221 pacientes. Não havia informação em 9 pacientes.

4.1.8- Estádio patológico

O estágio patológico foi avaliado de acordo com o TNM (2002): 168 casos (73%) eram pT2 (tumores que se restringiam à próstata), sendo 29 casos pT2a, perfazendo um total de 17,3% e 139 casos (82,7%) eram pT2c. (Fig.9)

Não foi encontrado nenhum caso pT2b (neoplasia ocupando mais da metade de um lobo, porém sem comprometer o outro lobo), através do método de contagem de pontos.

Dos demais casos, 31 (13,5%) deles apresentavam extensão extraprostática (pT3a) e os 28 restantes (12,2%) eram pT3b (apresentavam invasão de vesículas seminais). Em 3 pacientes (1,3%), não foi possível a determinação do estágio patológico. (Fig.10)

A tabela 9 mostra as características gerais anatomoclínicas examinadas nos 230 pacientes que realizaram a cirurgia de prostatectomia radical.

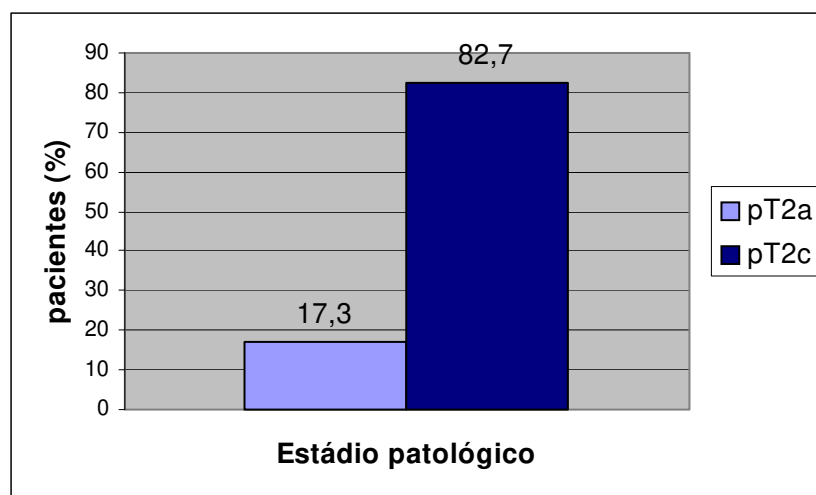


Figura 9- Subdivisão da distribuição de 168 pacientes com estágio patológico pT2. Não foi encontrado nenhum paciente com estágio patológico pT2b.

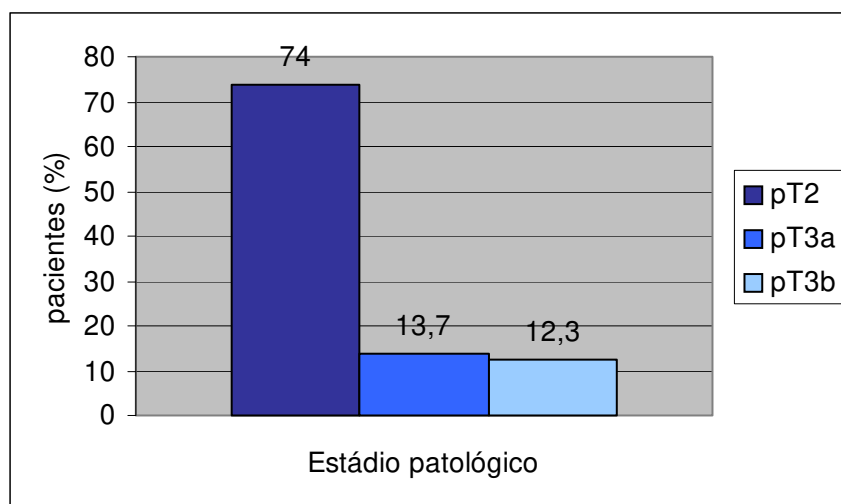


Figura 10- Estádio patológico em 227 pacientes. Em 3 pacientes, não foi possível a determinação do estágio patológico.

Tabela 9- Características dos pacientes e do carcinoma de 230 próstatas totalmente incluídas para exame histológico.

Características	N (%)
Idade (anos) (média ± DP)	63,55 ± 6,38
PSA pré-operatório (ng/ml) (média ± DP)	10,23 ± 7,18
Estádio TNM	
T2a	29 (12,7%)
T2b	0
T2c	139 (61,3%)
T3a	31 (13,7%)
T3b	28 (12,3%)
Gleason	
Menor que 7	89 (38,9%)
≥ a 7	140 (61,1%)
Extensão extraprostática presente	55 (24,5%)
Presença de invasão de vesículas seminais	28 (12,2%)
Margens cirúrgicas	
Livres	144(65,2%)
Comprometidas	77(34,8%)

DP: desvio padrão

4.1.9- Estádio patológico pT2a

Entre os pacientes com estágio patológico pT2a, a média de idade foi de 63,65 ± 6,48 anos, com mediana de 64 anos (Fig. 11). A média do PSA pré-operatório neste grupo foi de 7,82 ± 4,68 ng/ml, com mediana de 6,3 ng/ml (Fig.12). A contagem final Gleason foi <7 em 19 pacientes (65,5%) e o Gleason final foi ≥ 7 (Fig.13) em 10 pacientes (34,5%). Em 89,7% dos pacientes com informação, as margens de ressecção estavam livres de neoplasia e em 10,3%, comprometidas (Fig.14).

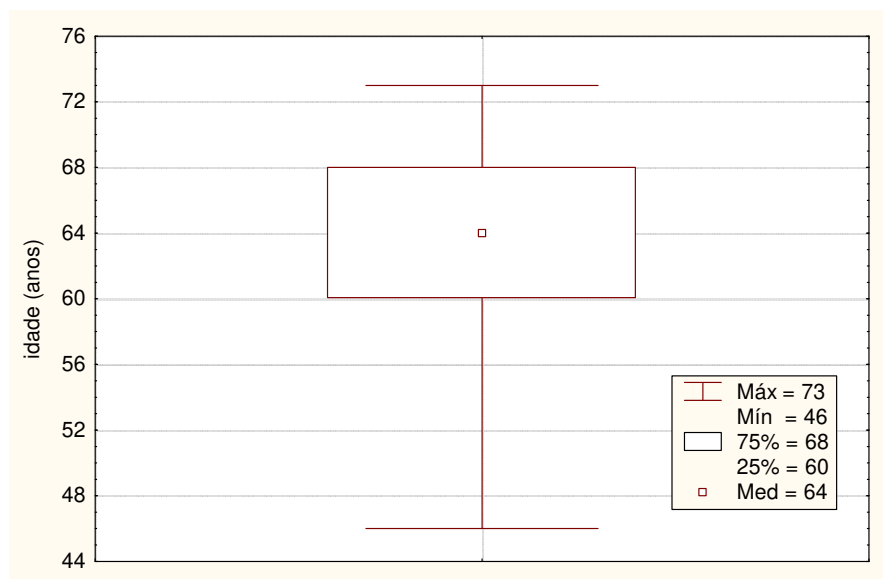


Figura 11- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana da idade nos 29 pacientes com estágio patológico pT2a.

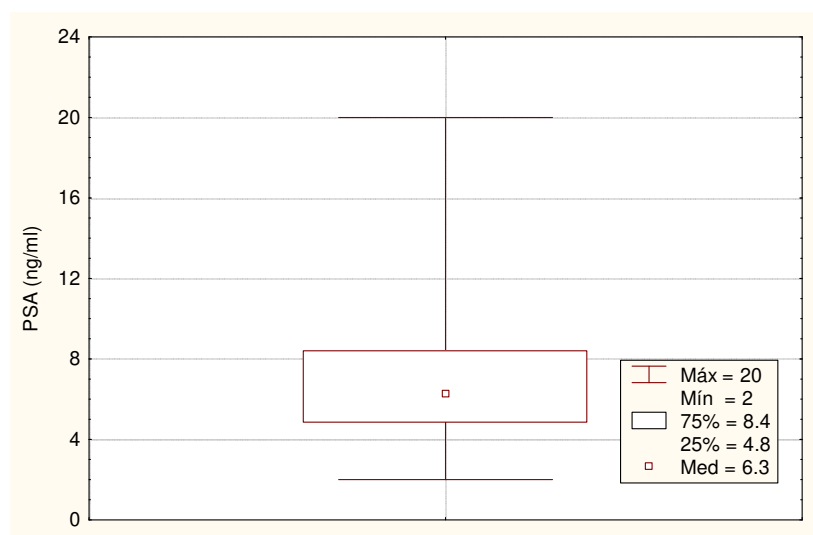


Figura 12- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana dos valores de PSA pré-operatório nos 29 pacientes com estágio patológico pT2a.

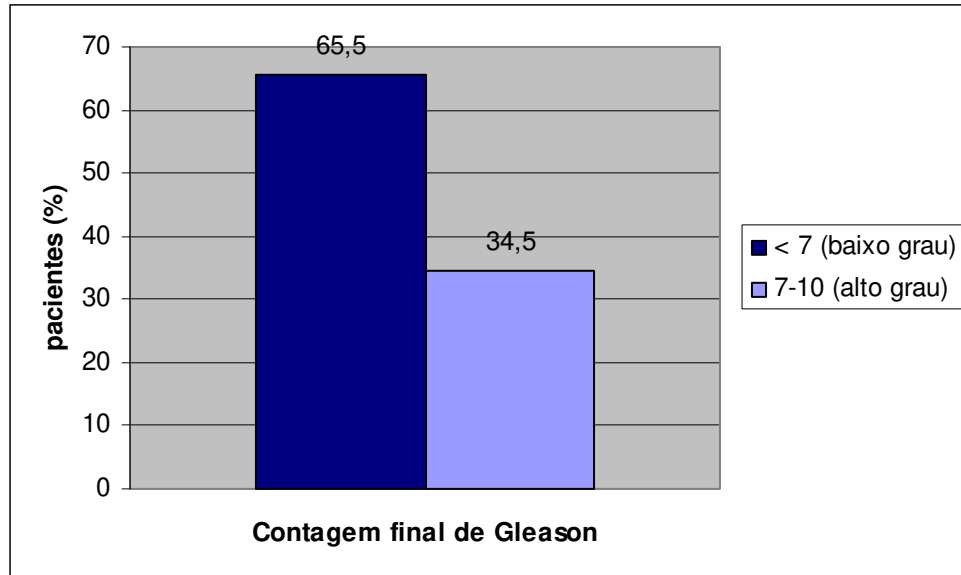


Figura 13- Distribuição dos pacientes 29 com estágio patológico pT2a, de acordo com a contagem final de Gleason.

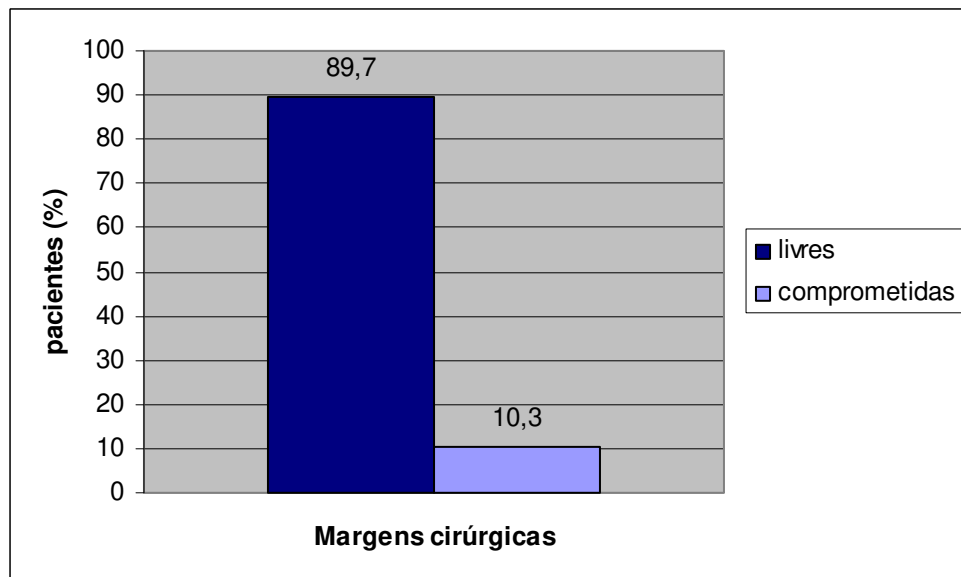


Figura 14- Comprometimento das margens cirúrgicas em 29 pacientes com estágio patológico T2a submetidos à prostatectomia radical.

Com relação à extensão tumoral dos pacientes com estágio patológico pT2a, a figura 15 mostra a distribuição dos casos segundo as cinco categorias utilizadas para a contagem de pontos positivos. A maioria dos casos tinha extensão muito limitada e correspondiam a 64% dos pacientes. Não foi encontrado nenhum caso de neoplasia muito extensa entre esses pacientes.

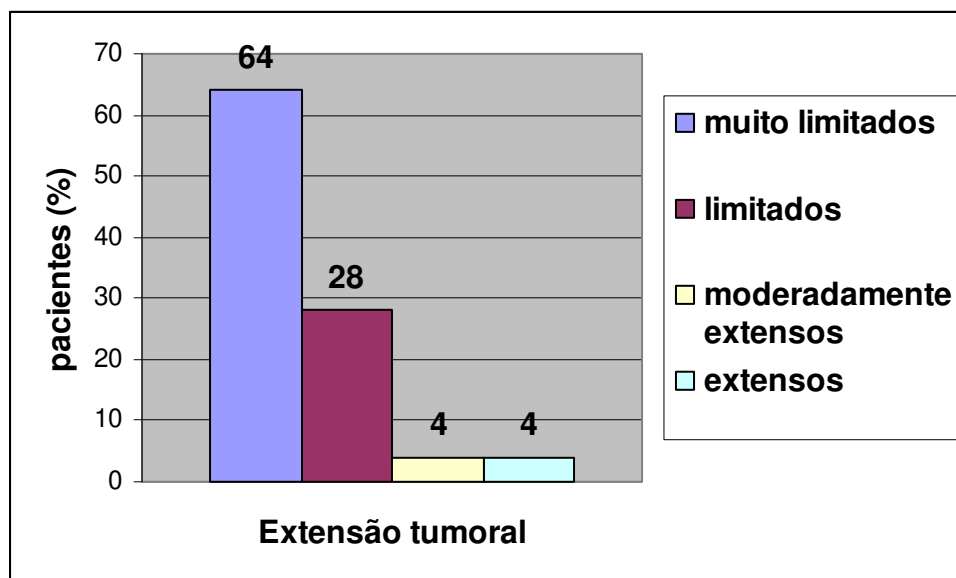


Figura 15- Distribuição dos 25 pacientes com tumores unilaterais órgão-confinados que ocupam menos da metade do lobo prostático (pT2a). Em quatro pacientes não havia contabilização da extensão tumoral.

4.1.10- Estádio patológico pT2c

A média de idade foi de $63,37 \pm 6,62$ anos, com mediana de 64 anos (Fig. 16). O valor médio do PSA pré-operatório neste grupo foi de $9,16 \pm 5,66$ ng/ml, com mediana de 8 ng/ml (Fig. 17). A contagem final de Gleason foi <7 em 65 (46,8%) pacientes e ≥ 7 em 74 (53,2%) pacientes (Fig. 18). As margens cirúrgicas estavam comprometidas em 55 pacientes (39,6%) e 84 pacientes (60,4%) tinham margens de ressecção cirúrgica livres de neoplasia (Fig. 19).

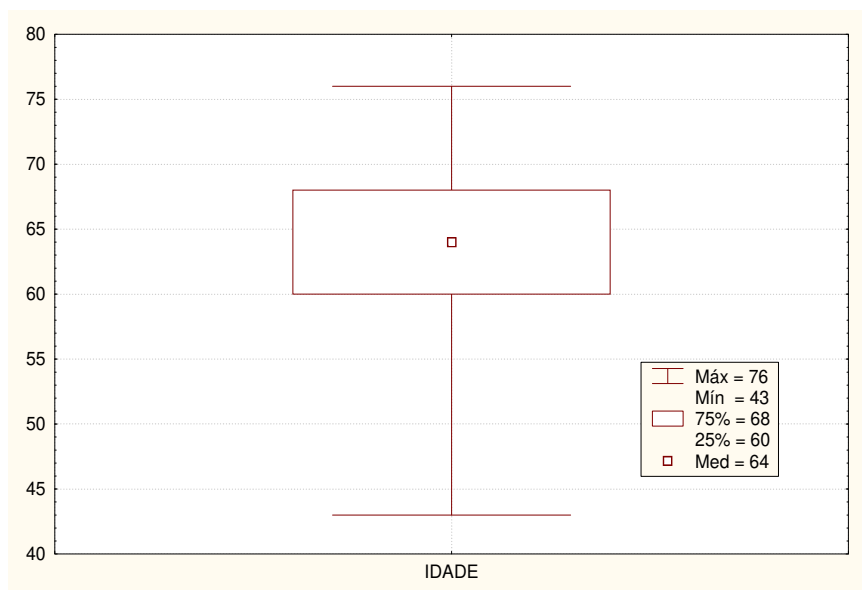


Figura 16- Valores máximo, mínimo, percentil 75%, percentil 25% e mediana da idade de 139 pacientes com estágio patológico pT2c.

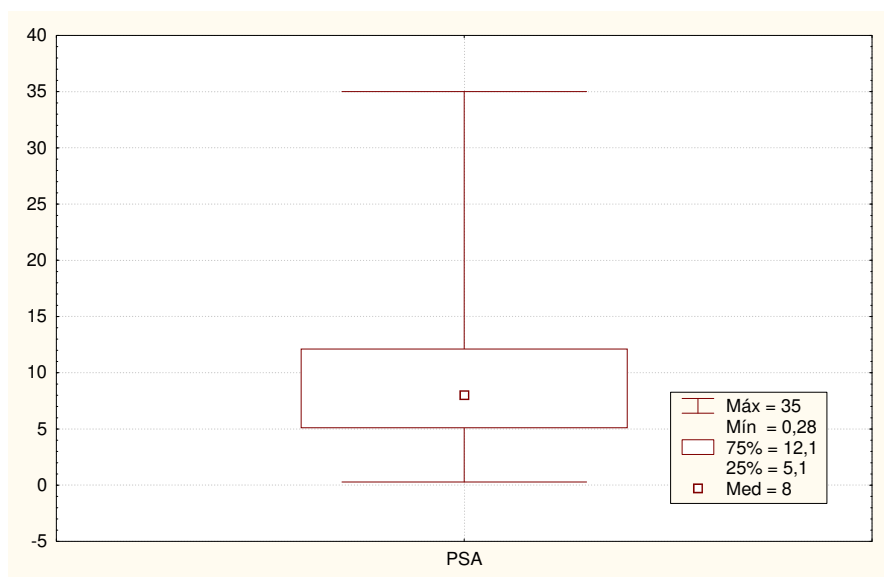


Figura 17- Distribuição dos valores de PSA pré-operatório disponíveis em 139 pacientes com estágio patológico pT2c.

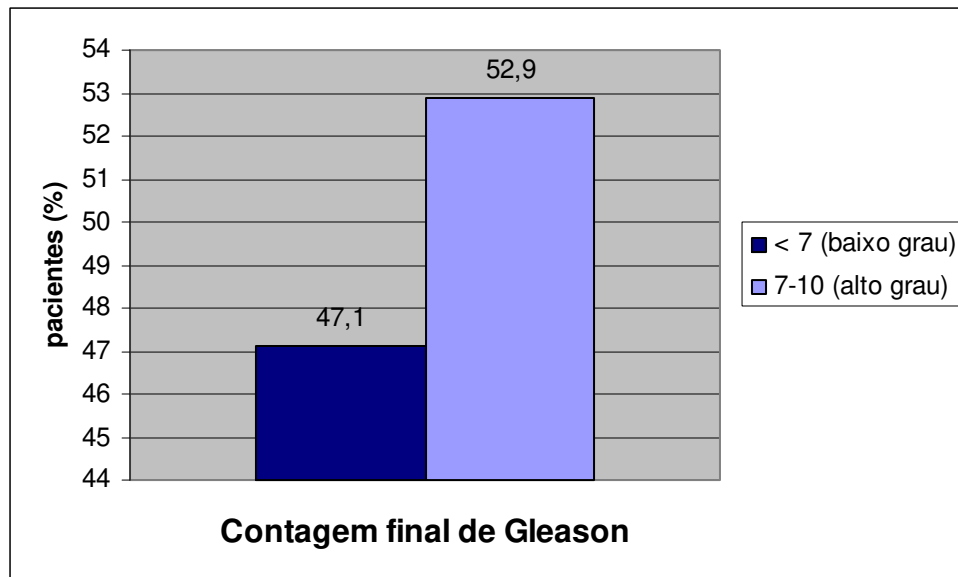


Figura 18- Contagem final de Gleason (< 7 ou ≥ 7) em 139 pacientes com estágio patológico pT2c.

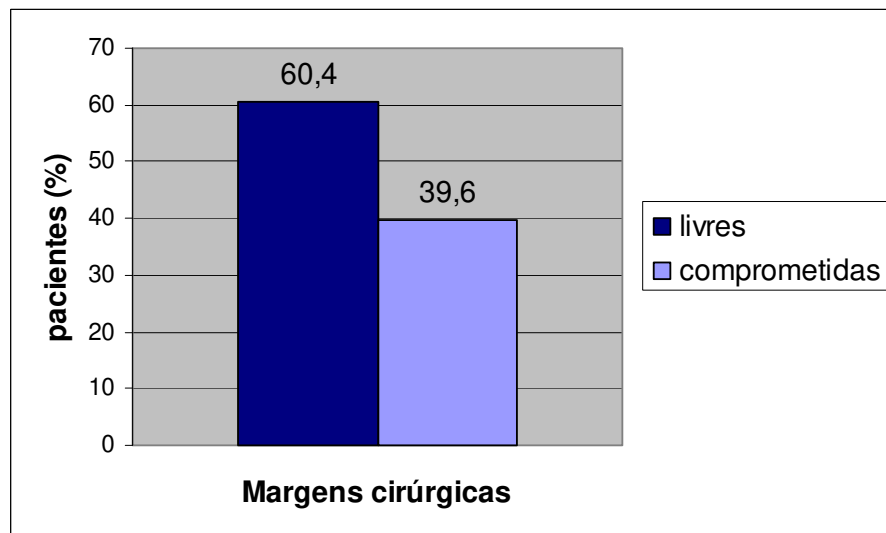


Figura 19- Comprometimento das margens cirúrgicas em 139 pacientes com estágio patológico pT2c.

Com relação à extensão tumoral, nos pacientes com estágio patológico pT2c, a Figura 20 mostra a distribuição dos casos segundo as cinco categorias utilizadas para a contagem de pontos positivos. A maioria dos casos eram moderadamente extensos e correspondiam a 31,4 % dos pacientes.

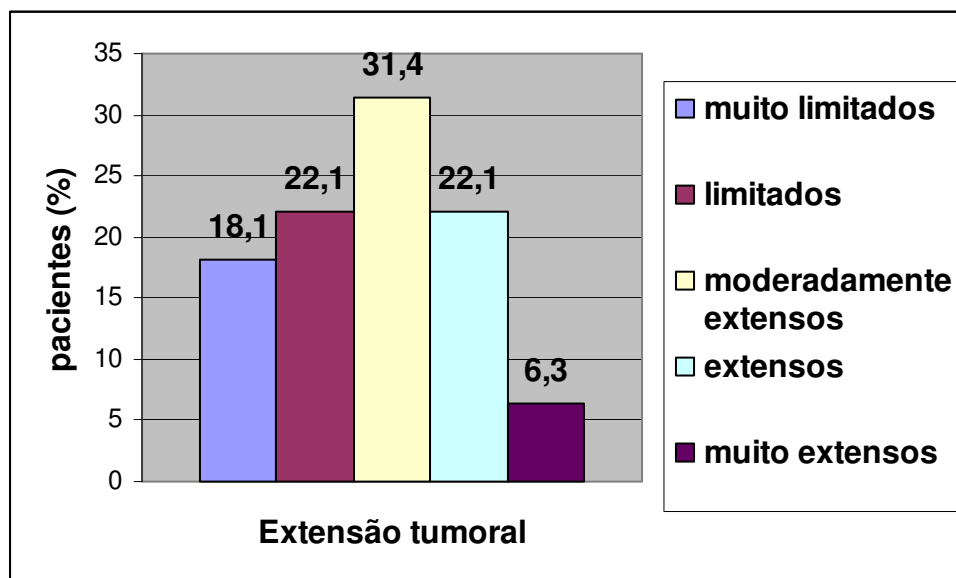


Figura 20- Distribuição dos 127 pacientes com tumores órgão-confinados bilaterais (pT2c) em relação à extensão tumoral. Em doze pacientes não havia contabilização da extensão tumoral.

A comparação entre os dados obtidos entre os pacientes com estágio patológico T2a e T2c encontra-se na tabela 10.

Tabela 10- Características clínico-patológicas dos homens submetidos à prostatectomia radical por estágio patológico

CARACTERÍSTICAS	T2A	T2C
Número de casos	29 (17,3%)	139 (82,7%)
Idade (anos) (média ± DP)	63,65 ± 6,48	63,37 ± 6,62
PSA pré-operatório (ng/ml) (média ± DP)	7,82 ± 4,68	9,16 ± 5,66
Gleason		
Menor que 7	19 (65,5%)	65 (46,8%)
≥ a 7	10 (34,5%)	74 (53,2%)
Extensão tumoral (pontos positivos) (média ± DP)	10 ± 13,51	261,54 ± 61,64
Margens cirúrgicas		
Livres	(89,7%)	(60,4%)
Comprometidas	(10,3%)	(39,6%)

DP: desvio padrão

4.1.11- Estádio clínico

O estágio clínico pré-operatório apresentou 5 (2,2%) pacientes com estágio T1a, 3 casos (1,3%) como T1b, 76 casos (33%) como T1c, 11 casos (4,8%) foram classificados como T2, 88 (38,3%) como T2a, 36 (15,7%) como T2b e 7 (3%) como T2c (Tab.11). Assim, observamos que a maioria dos casos apresentava nódulo tumoral palpável ou detectável em ecografia (estádio T2a). Não tínhamos informação sobre o estágio clínico em 4 pacientes (1,7%) (Fig.21).

Tabela 11- Distribuição dos 230 pacientes em relação ao estágio clínico.

Estádio clínico	Número de pacientes	%
T1a	5	2,2
T1b	3	1,3
T1c	76	33,0
T2	11	4,8
T2a	88	38,3
T2b	36	15,7
T2c	7	3,0
NI*	4	1,7

* não informado

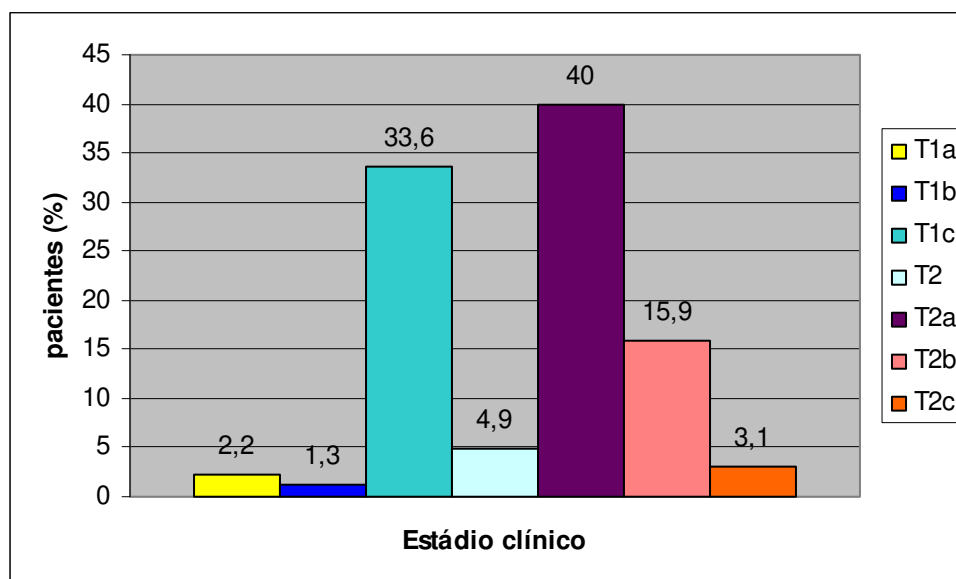


Figura 21- Estádio clínico (TNM, 2002) de 226 pacientes. Não havia informação disponível sobre o estágio clínico em 4 pacientes.

4.1.12- Progressão bioquímica

Houve progressão bioquímica ($\text{PSA} \geq 0,4\text{ng/ml}$) pós-prostatectomia radical em 57 (24,8%) pacientes; em 154 (67%) pacientes o valor do PSA permaneceu menor que 0,4 ng/ml durante o período do estudo correspondendo aos pacientes censurados (Fig. 22). Não se dispõe de dosagem do PSA após a prostatectomia radical em 19 pacientes (8,2%). Estes últimos foram excluídos da análise estatística do tempo de progressão bioquímica (utilizando-se o método do produto limite de Kaplan-Meier).

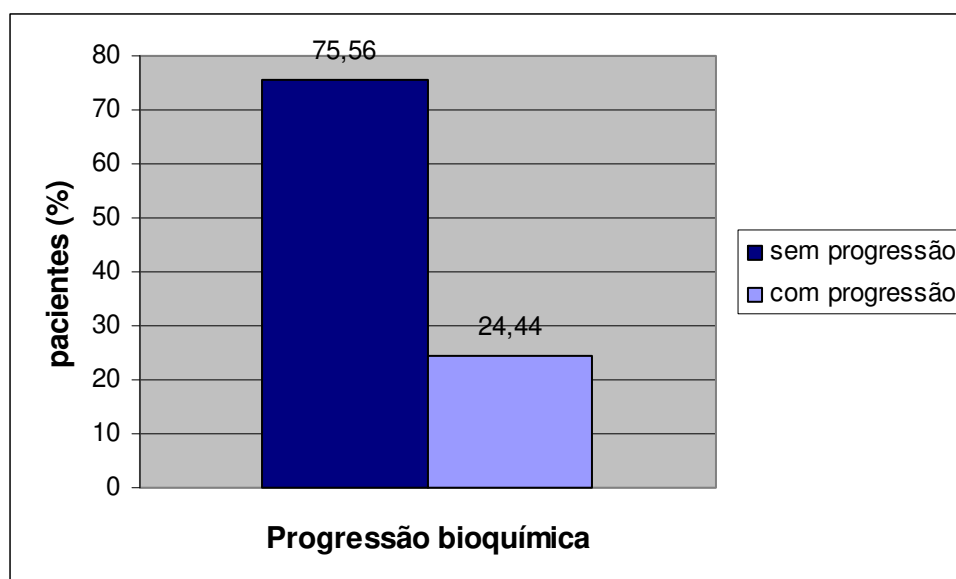


Figura 22- Progressão bioquímica ($\text{PSA} \geq 0,4 \text{ ng/ml}$) em 211 pacientes pós-prostatectomia radical. Em 19 pacientes não havia dosagem do PSA pós-cirurgia.

4.1.13- Tempo de acompanhamento e progressão bioquímica

O tempo mínimo de acompanhamento nos 230 pacientes submetidos à prostatectomia radical foi de 2 meses e o máximo de 94 meses, com média de 27,41 meses, mediana de 22 meses e desvio padrão de $\pm 22,09$ (Fig. 23).

Nos pacientes com progressão bioquímica ($\text{PSA} \geq 0,4\text{ng/ml}$), o menor tempo de acompanhamento foi de 2 meses e o mais longo foi de 89 meses, com média de 23,73 meses, mediana de 15 meses e desvio padrão de $\pm 22,47$ (Fig.24).

Em 154 pacientes, cuja última dosagem de PSA se mantivera menor que 0,4 ng/ml durante o acompanhamento, o menor tempo de evolução foi de 2 meses e o mais longo de 94 meses, com média de 28,77 meses, mediana de 24 meses e desvio padrão de $\pm 21,86$ (Fig.25).

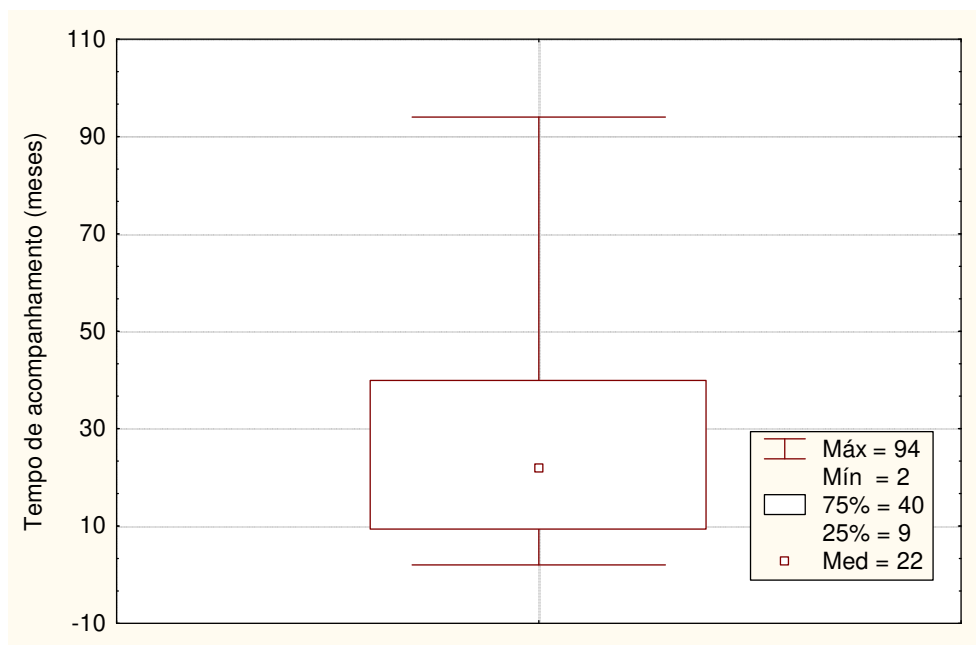


Figura 23- Tempo de acompanhamento dos 230 pacientes submetidos à prostatectomia radical.

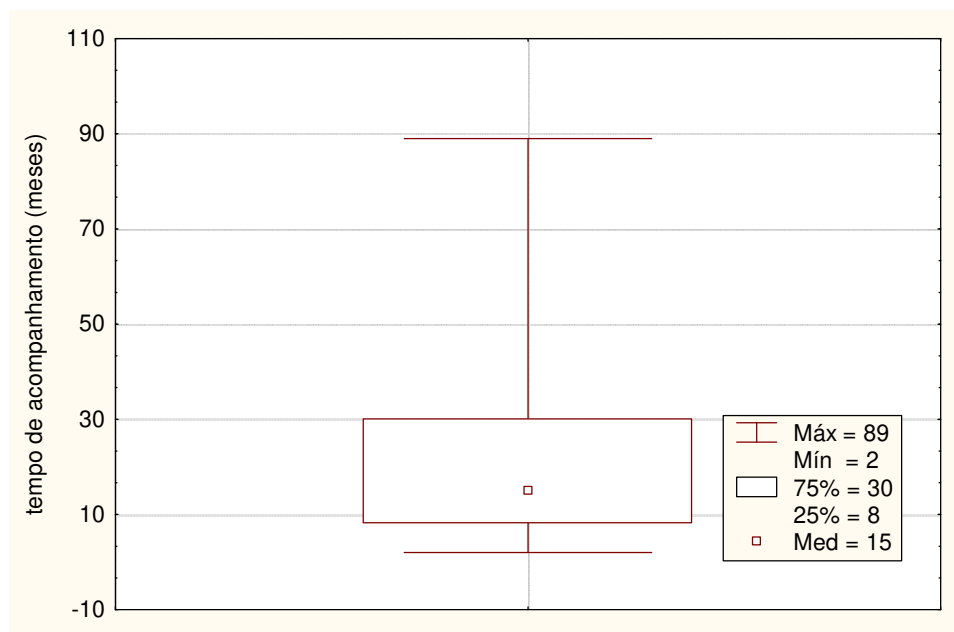


Figura 24- Tempo de acompanhamento dos 57 pacientes com progressão bioquímica (PSA $\geq 0,4$ ng/ml) pós-prostatectomia radical (pacientes não censurados).

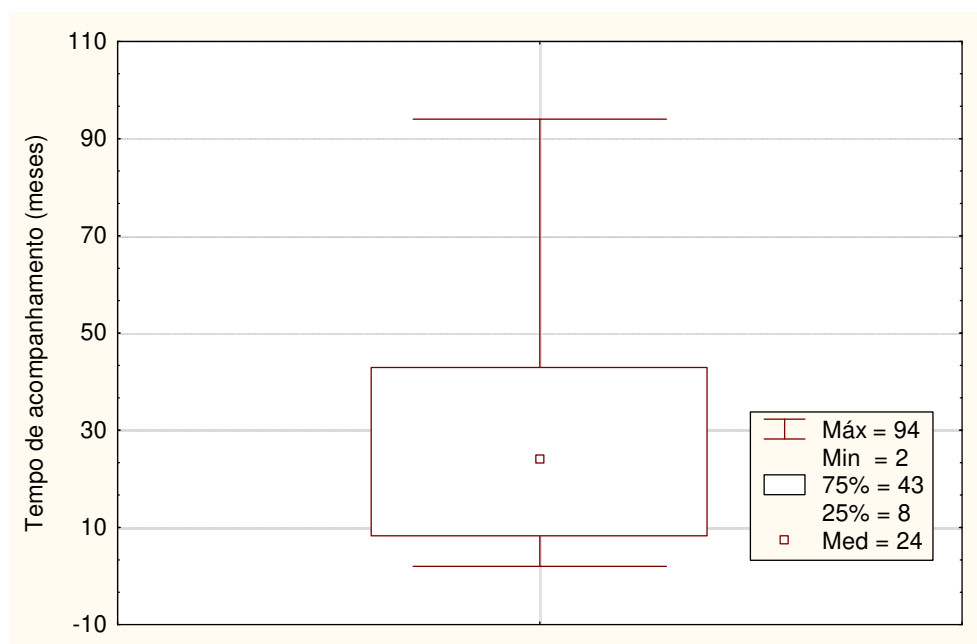


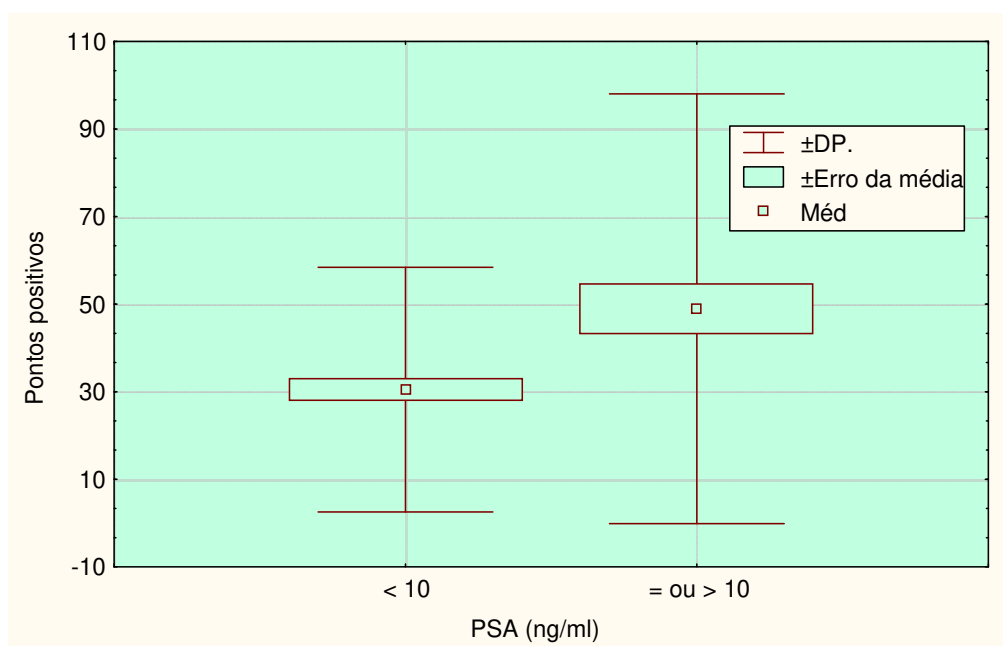
Figura 25- Tempo de acompanhamento pós-prostatectomia radical de 154 pacientes com dosagem de PSA $< 0,4$ ng/ml (pacientes censurados).

4.2- Resultados analíticos

OBJETIVO 1. Relacionar extensão tumoral em espécimes de prostatectomia radical com estágio clínico e PSA pré-operatório.

4.2.1- Relação entre a extensão tumoral e o PSA pré-operatório

Possuíamos informação sobre ambos os dados em 201 prostatectomias. A extensão tumoral foi avaliada através dos pontos positivos e o PSA pré-operatório foi categorizado em dois grupos: um deles com $\text{PSA} < 10,0 \text{ ng/ml}$ e o outro com $\text{PSA} \geq 10,0 \text{ ng/ml}$. Em 127 pacientes, o PSA pré-operatório foi $< 10,0 \text{ ng/ml}$ e em 74 pacientes foi $\geq 10,0 \text{ ng/ml}$. A comparação entre os dois grupos através do teste estatístico de Mann Whitney mostrou diferença significativa quanto à extensão tumoral (Fig.26). Pacientes com maior PSA tinham tumores mais extensos.



Mann Whitney: $p < 0,01$.

Figura 26- Relação entre a extensão tumoral (pontos positivos) e o PSA pré-operatório em 201 prostatectomias radicais. Foram agrupados 127 pacientes com $\text{PSA} < 10,0 \text{ ng/ml}$ e 74 pacientes com $\text{PSA} \geq 10,0 \text{ ng/ml}$.

4.2.2- Relação entre estágio clínico e extensão tumoral

Dos 190 casos onde foi possível estabelecer o estágio clínico e a extensão tumoral (contagem de pontos positivos), 70 pacientes apresentavam elevação de PSA sem tumor palpável (estádio T1c) e 121 pacientes apresentavam estágio clínico T2 (neoplasia palpável). Correlacionando essas duas variáveis, observamos que não houve diferença estatística entre os dois grupos T1c e T2 no que diz respeito à extensão tumoral ($p = 0,062$; Mann Whitney).

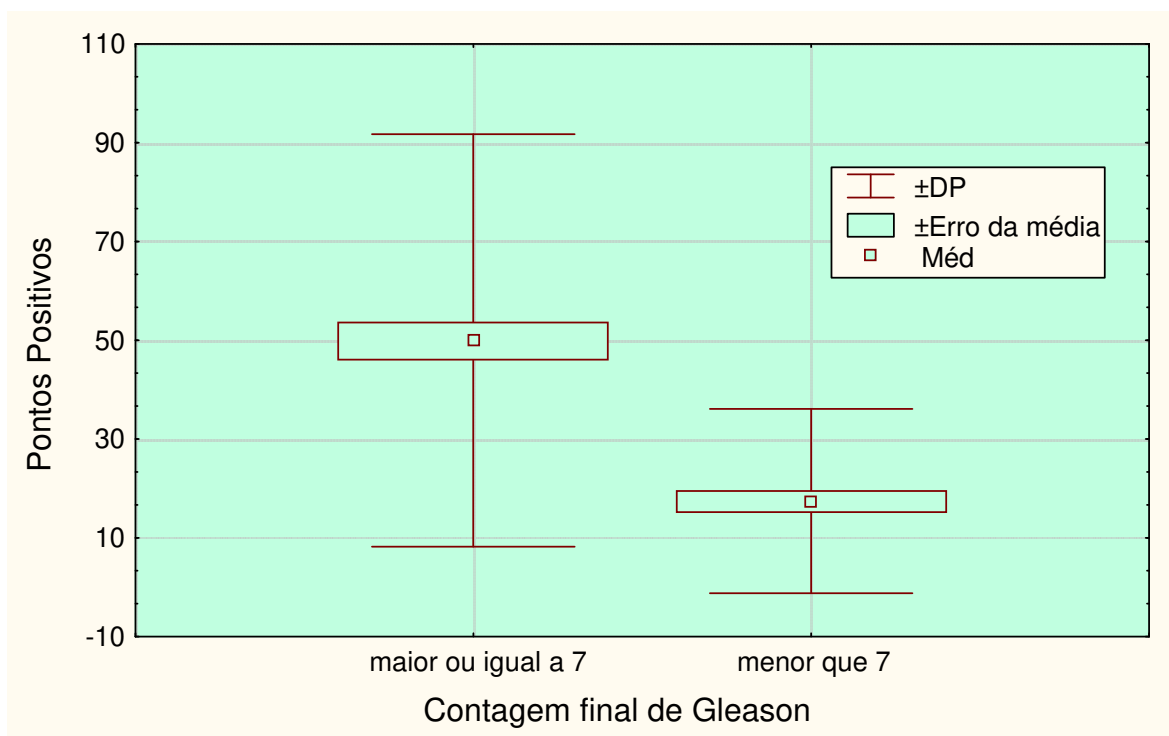
OBJETIVO 2. Relacionar extensão tumoral na prostatectomia radical com graduação histológica de Gleason, margens cirúrgicas comprometidas e estágio patológico.

4.2.3- Relação entre extensão tumoral e a graduação histológica de Gleason

Para a análise da extensão tumoral foi utilizada a contagem total de pontos positivos em valores absolutos, obtida em 201 prostatectomias radicais.

Na análise estatística entre extensão tumoral e a contagem final de Gleason, utilizou-se da categorização dos dados em dois grupos, um com contagem final < 7 e outro com contagem final ≥ 7 . Houve significância estatística com valor de $p < 0,001$ (Mann-Whitney), mostrando que há diferença em extensão tumoral nos dois grupos (Fig. 27).

O grupo com contagem final de Gleason ≥ 7 tem tumores mais extensos que o grupo com contagem final < 7 .



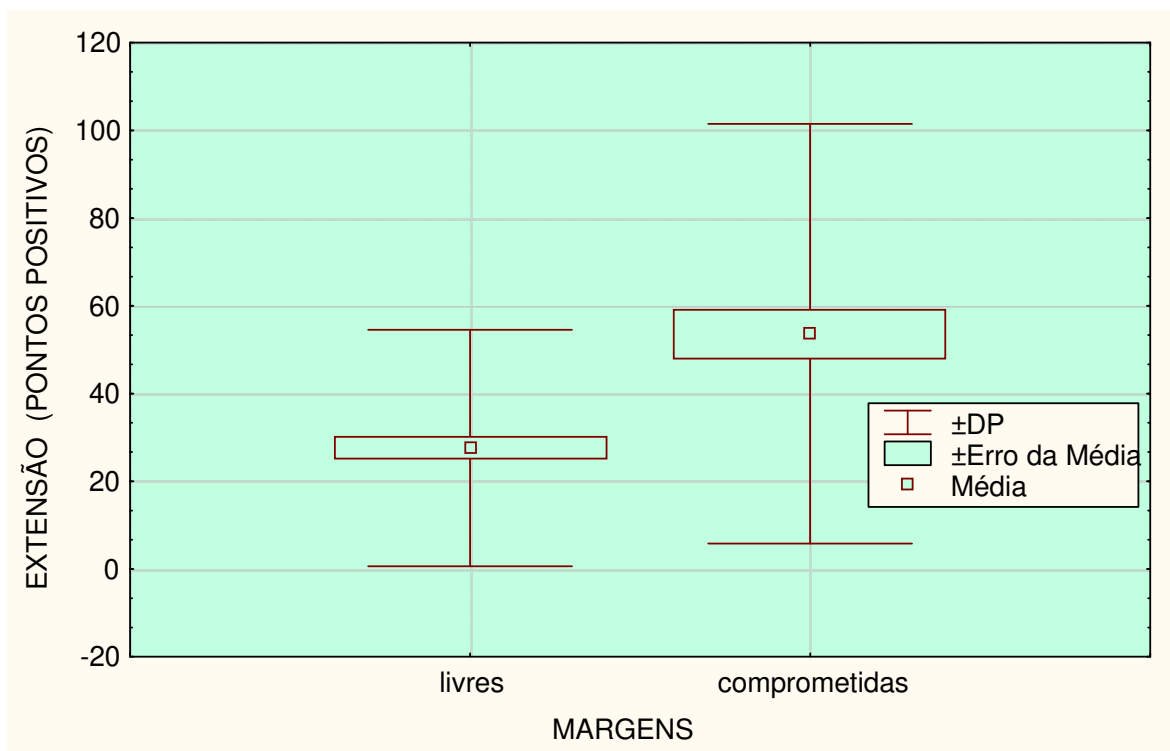
Mann Whitney: $p < 0,001$.

Figura 27- Relação entre extensão tumoral (pontos positivos em 201 prostatectomias radicais) e contagem final de Gleason dividida em dois grupos: Gleason ≥ 7 e Gleason < 7 .

4.2.4- Relação entre extensão tumoral e margens cirúrgicas

Possuíamos informação sobre o status das margens cirúrgicas em 201 prostatectomias radicais. Estas foram consideradas positivas ou negativas. Em 129 pacientes elas eram negativas. Em 72, elas estavam comprometidas.

Houve correlação positiva significativa entre extensão tumoral e comprometimento de margens cirúrgicas ($p < 0,001$; Mann Whitney), isto é, tumores com margens cirúrgicas comprometidas eram mais extensos (Fig. 28).

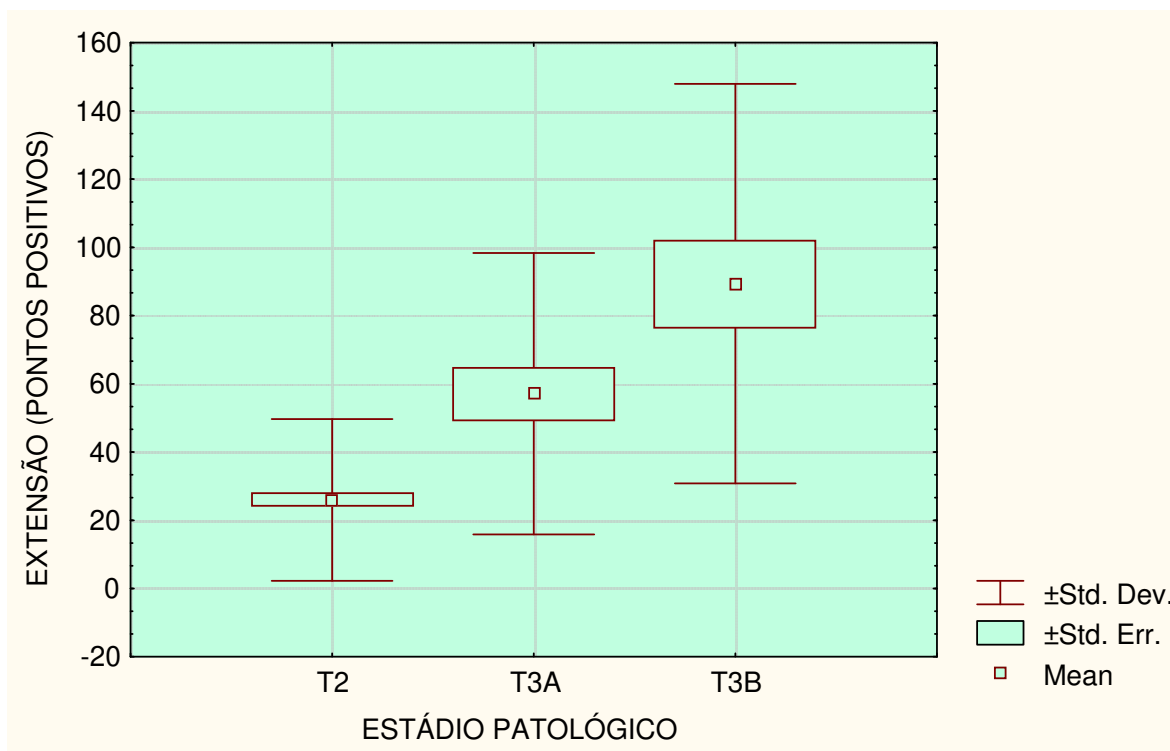


Mann Whitney: $p < 0,001$

Figura 28- Relação entre extensão tumoral (pontos positivos em 201 prostatectomias radicais) e margens cirúrgicas comprometidas.

4.2.5- Relação entre extensão tumoral e estágio patológico

O estágio patológico foi analisado comparando-se os pacientes com tumores confinados à próstata (pT2) com pacientes com tumores extraprostáticos (pT3a e pT3b). Para tanto, tínhamos informação sobre o estágio patológico do carcinoma e extensão tumoral em 152 pacientes com estágio T2, em 28 pacientes com estágio pT3a e em 21 pacientes com estágio pT3b. Utilizando o teste de ANOVA, encontramos um valor de $p < 0,001$; comprovando que existe diferença entre tumores confinados à próstata (pT2) e os tumores não confinados (pT3a e pT3b), no que diz respeito à extensão tumoral (Fig. 29).



ANOVA $p < 0,001$

Figura 29- Comparação entre estágio patológico e extensão tumoral em 201 pacientes.

Tabela 12- Relação entre Extensão Tumoral e Contagem Final de Gleason, Margens Cirúrgicas e Estádio Patológico.

Correlações	p	Teste
ExtensãoTumoral vs Contagem final de Gleason (categorizada - < 7 e ≥ 7)	p < 0,001	Mann-Whitney
Extensão Tumoral vs Margens Cirúrgicas (positivas ou negativas)	p < 0,001	Mann-Whitney
Extensão Tumoral vs Estádio Patológico (pT2 vs pT3a/ pT3b)	p < 0,001	ANOVA

OBJETIVO 3. Relacionar extensão tumoral com o tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.

4.2.6- Relação entre extensão tumoral (pontos positivos) e o tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical

Foram consideradas válidas 184 observações, sendo que 143 pacientes eram censurados (77,7%) e 41 pacientes eram não censurados (22,3%). Não houve diferença no produto limite de Kaplan Meier ($p=0,346$) quanto à progressão bioquímica em relação à extensão tumoral, através da categorização dos dados em cinco grupos de tumores: Muito Limitados, Limitados, Moderadamente Extensos, Extensos e Muito Extensos (Fig. 30).

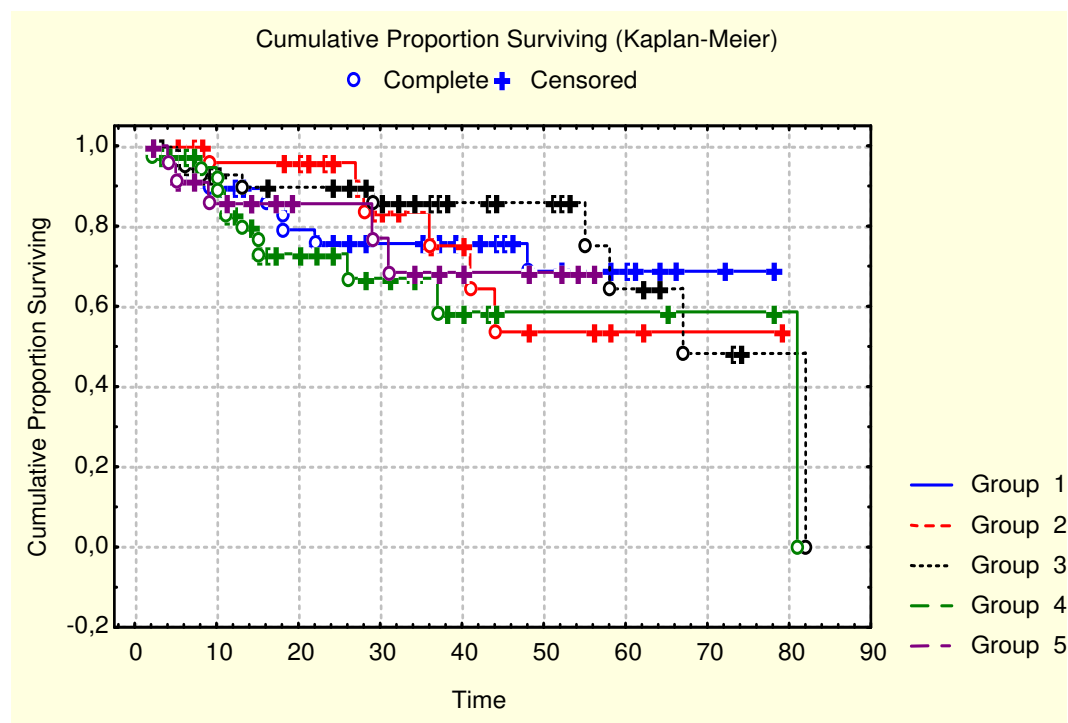


Figura 30- Curva do tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical dos 5 grupos de pacientes em relação à extensão tumoral: tumores muito limitados (group 1), tumores limitados (group 2), moderadamente extensos (group 3), extensos (group 4) e muito extensos (group 5).

OBJETIVO 4. Estudar a possível não existência do estágio T2b.

Utilizando o método de avaliação de extensão tumoral, não encontramos nenhum caso de neoplasia que ocupasse mais da metade do total de pontos de um dos lados, sem que mostrasse tumor no lado contralateral (tab.13).

Tabela 13- Pontos positivos e totais obtidos em pacientes com estágio pT2 unilateral, através do sistema de contagem de pontos

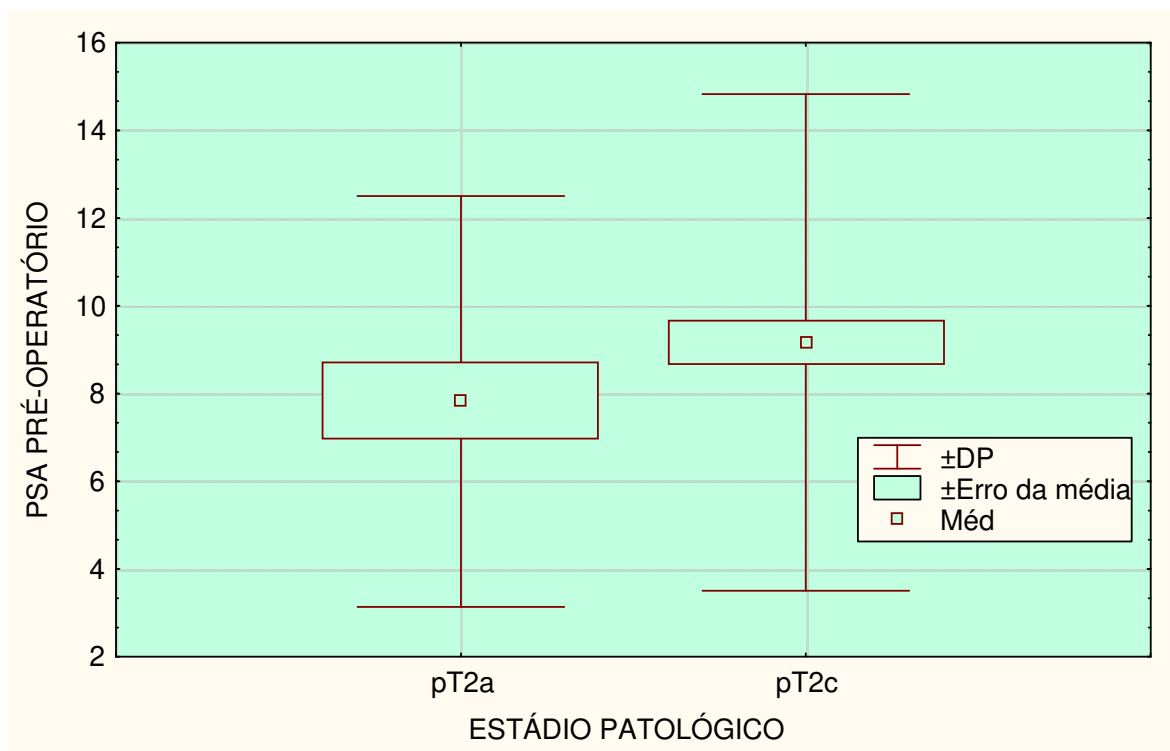
	Pontos Totais	Pontos Positivos
Média ± DP	286,72 ± 52,79	10 ± 13,51
Mediana	288	6
Mínimo	192	1
Máximo	368	68

DP: desvio padrão

OBJETIVO 5. Comparar tumores pT2a, pT2b e pT2c quanto ao PSA pré-operatório, comprometimento de margens cirúrgicas, graduação histológica de Gleason e tempo de progressão bioquímica (PSA) pós-prostatectomia radical.

4.2.7- Relação entre PSA pré-operatório e estágio patológico pT2a e pT2c

Em análise comparativa, não encontramos diferença quanto ao PSA pré-operatório entre os 29 pacientes com estágio patológico pT2a e os 139 pacientes com estágio pT2c (Fig. 31).



Mann Whitney $p = 0,246$

Figura 31- Comparação entre os estádios patológicos pT2a e pT2c de 168 pacientes com relação ao PSA pré-operatório.

4.2.8- Relação entre Estádio Patológico pT2a e pT2c e Margens Cirúrgicas

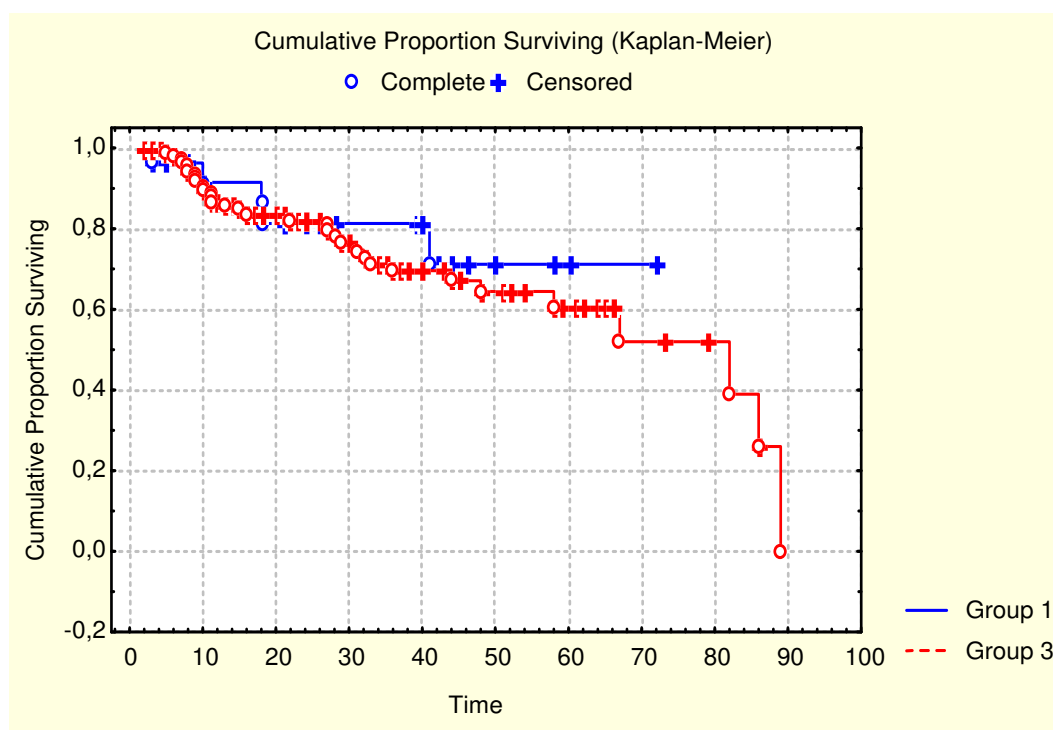
Em 168 próstatas examinadas, 29 eram pT2a e 139 pT2c. Nos casos pT2c, as margens cirúrgicas estavam comprometidas em 55 pacientes (39,6%) e 84 pacientes (60,4%) tinham margens de ressecção cirúrgica livres de neoplasia. Nos casos pT2a, em 89,7% as margens de ressecção estavam livres de neoplasia e comprometidas em 10,3%. A análise estatística mostrou diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,002$; Fisher). Havia maior número de margens comprometidas nos pacientes com estágio pT2c (39,6%) do que nos pacientes com estágio pT2a (10,3%).

4.2.9- Relação entre estágio patológico pT2a e pT2c e contagem final de Gleason

A comparação entre extensão tumoral e a contagem final de Gleason categorizada em dois grupos (< 7 e ≥ 7) não mostrou diferenças entre os estádios pT2a e pT2c ($p = 0,101$; Fisher).

4.2.10- Relação entre estádios patológicos pT2a e pT2c e progressão bioquímica

Foram consideradas 154 observações válidas, sendo que 116 pacientes eram censurados (75,32%) e 38 deles eram não censurados (24,68%). A análise de sobrevida não mostrou diferença significativa quanto ao tempo de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical entre os grupos de pacientes com estágio patológico pT2a e pT2c ($p = 0,394$) (Fig. 32).



$p > 0,05$

Figura 32- Curva do tempo de sobrevida livre de progressão bioquímica pós-prostatectomia radical nos pacientes com estágio patológico pT2a (group 1) e pT2c (group 2).

5- DISCUSSÃO

Aproximadamente dois-terços dos homens com diagnóstico de carcinoma da próstata escolherão como tratamento a prostatectomia radical e 40% destes apresentarão progressão bioquímica com aumento progressivo do PSA sérico (POUND et al., 1999). Portanto, as características anatomopatológicas na peça de prostatectomia radical que permitam predizer o comportamento biológico da neoplasia são de extrema importância nas decisões terapêuticas pós-operatórias.

A literatura tem informações complementares e muitas vezes contraditórias quanto à capacidade de determinado achado anatomopatológico ter ou não importância prognóstica ou valor preditivo independente, relacionados à terapia, na evolução da neoplasia. Isso se deve muitas vezes às diferenças metodológicas na inclusão dos pacientes na amostra, na interpretação dos resultados ou no tempo de acompanhamento.

Esse estudo consistiu de 230 pacientes que consecutivamente realizaram a cirurgia de prostatectomia como tratamento para carcinoma prostático no período de julho de 1997 a julho de 2005, no Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas. Todos os espécimes cirúrgicos foram pesados, medidos, cobertos por tinta da China e fixados em formalina a 10%. Posteriormente, as margens vesical e uretral foram amputadas e secções seriadas de toda a próstata foram realizadas com inclusão completa para exame histológico.

A grande maioria (89,4%) foi submetida à prostatectomia radical, sem terapia prévia. Uma pequena fração dos pacientes (10,6%) foi submetida a tratamento neo-adjuvante (Fig.3). Dois pacientes tinham metástases linfonodais no momento da cirurgia.

O paciente mais jovem submetido à prostatectomia radical tinha 43 anos de idade e o mais idoso 76 anos. Na comparação estatística entre extensão tumoral e idade, não encontramos correlação entre as duas variáveis (Spearman, $R = -0,12$ para $p=0,07$).

Os valores de PSA pré-operatório registrados variaram de 0,28 ng/ml a 50 ng/ml, com média de 10,23 ng/ml. Notamos que as maiores dosagens de PSA pré-operatório foram encontradas em pacientes que realizaram a cirurgia de prostatectomia radical entre os anos de 1997 e 1998, quando em alguns casos ainda se indicava essa modalidade de tratamento como abordagem inicial em pacientes com PSA acima de 20 ng/ml.

Quanto à extensão tumoral, 17,0 % dos pacientes tinham tumores muito limitados (ocupavam 10 pontos ou menos) e 11,3% tinham tumores muito extensos que ocupavam 70 ou mais pontos positivos contabilizados no sistema de contagem de pontos (BILLIS et al, 2003). A maioria dos pacientes apresentou neoplasias moderadamente extensas que ocupavam entre 20 e 35 pontos. Pudemos observar que os casos mais extensos tinham maior envolvimento de margens cirúrgicas, estágio patológico mais avançado e PSA pré-operatório mais elevado.

KUPELIAN et al. (1996) consideraram, entre os parâmetros morfológicos, o envolvimento das margens como fator independente mais poderoso em prever a recaída da doença, seguido pela contagem final de Gleason, pela extensão extraprostática e pelo PSA pré-operatório. Nossos resultados mostraram que a maioria dos pacientes operados tinham margens de ressecção cirúrgica livres de neoplasia (62,6%). O comprometimento de margens cirúrgicas esteve diretamente relacionado à extensão tumoral. Os pacientes com tumores mais extensos tinham maior comprometimento de margens cirúrgicas ($p < 0,001$, Mann Whitney). Esse parâmetro foi o único que mostrou diferença entre pacientes com estágio patológico pT2a e pT2c ($p=0,002$).

SOFER et al. (2003) notaram que valores de PSA pré-operatórios superiores a 10 ng/ml, volume tumoral maior que 20% do volume prostático e a idade do paciente no momento do diagnóstico têm importância em prever recorrência pós-prostatectomia radical em pacientes com invasão da vesícula seminal. No nosso trabalho, os pacientes com PSA sérico pré-operatório igual ou superior a 10,0 ng/ml tinham tumores mais extensos, em pontos positivos, que aqueles com valores inferiores a 10 ng/ml.

Estudando diferentes variáveis envolvidas na progressão tumoral durante um período de observação de 5 anos, NORBERG et al. (1994) descreveram que o volume tumoral, o grau histológico e a invasão da vesícula seminal foram estatisticamente significantes na recorrência pós-operatória, enquanto que a idade, o estágio pré-operatório e os diferentes níveis de extensão extraprostática não tinham relevância na progressão bioquímica da doença. Nossos resultados foram diferentes dos de NORBERG et al. (1994), pois após categorizarmos a extensão tumoral em 5 grupos diferentes, não encontramos diferença na sobrevida livre de doença relacionada a essa variável, em pacientes

acompanhados com uma média de 24 meses. Isso pode decorrer do fato do tempo de acompanhamento ter sido ainda reduzido para os pacientes operados nos últimos anos.

Em análise multivariada, OU et al. (2002) observaram que os fatores preditivos de recorrência do PSA pós-prostatectomia radical foram a contagem final de Gleason maior ou igual a 6 na biópsia prostática, o volume tumoral maior ou igual a 2,5 cc e valores de PSA maiores ou iguais a 10 ng/ml, sendo que o fator mais importante nos pacientes com estágio T1c foi o volume tumoral (maior ou igual a 2,5 cc). Observamos nos 230 pacientes estudados que a extensão tumoral apresentou relação direta com a graduação histológica, ou seja, quanto mais extensa a neoplasia, maior foi a contagem final de Gleason.

MANOHARAN et al. (2003) encontraram validade em análise uni e multivariada na estimativa visual da porcentagem do carcinoma em prever a recorrência da doença e concluíram ser esse um método simples e barato para avaliar o risco de recorrência do carcinoma prostático. No entanto, EPSTEIN et al. (1993b) discordam desse método devido à sua imprecisão e dificuldade de reprodutibilidade. O método de contagem de pontos utilizado neste trabalho mostrou correlação direta da extensão tumoral com PSA pré-operatório, contagem final de Gleason, grau histológico primário em tumores de alto grau, margens cirúrgicas e extensão extraprostática (BILLIS et al., 2003).

Volume Tumoral

Alguns estudos foram realizados para avaliação do volume tumoral em prostatectomias radicais (EICHEMBERG et al., 2003; RENSHAW et al., 1999; CARVALHAL et al., 2000; CANTRELL et al., 1981; HUMPHREY & VOLLMER, 1997) e para a verificação deste como fator preditivo de progressão pós-prostatectomia radical (BILLIS et al., 2003; BLUTE, 1989; HUMPHREY & VOLLMER, 1990; MAHONARAM et al., 2003; PALISAAR et al., 2002).

Em alguns trabalhos (HUMPHREY & VOLLMER, 1990; CANTRELL et al., 1981), os métodos propostos para aferição do tamanho tumoral foram comparados à análise de imagem, considerada padrão-ouro nesta avaliação, e mostraram que a extensão tumoral avaliada tinha correlação direta com os resultados da análise de imagem.

A precisa aferição do volume tumoral do câncer prostático é tecnicamente mais difícil que na maioria dos outros órgãos, sendo o câncer de próstata frequentemente mal delineado do tecido prostático envolvente e multifocal. Mesmo quando macroscopicamente visível, o tumor é subestimado, comparativamente ao exame microscópico (EPSTEIN et al., 1993b).

A inclusão do tamanho tumoral no relatório anatomopatológico final é sugerida por vários autores (EICHEMBERG et al., 2003; SRIGLEY et al., 2000; BOSTWICK et al., 2000), porém o método para a sua quantificação ainda não foi padronizado.

Em estudo de 188 prostatectomias radicais realizadas em carcinomas de próstata estágio T1c, OLUMI et al. (2000) encontraram forte correlação entre o volume tumoral com PSA, estágio patológico e o escore final Gleason, sendo esse parâmetro superior à contagem final de Gleason e ao PSA na predição da progressão bioquímica. Não foi o que observamos na nossa série de 230 pacientes com relação à extensão tumoral.

McNEAL (1992) propôs que o volume da neoplasia é determinante de agressividade tumoral. Descreveu que a extensão extraprostática, a presença de margens cirúrgicas positivas, o grau tumoral e a invasão de vesículas seminais simplesmente refletem a progressão do volume tumoral. Com resultados contrários, NORBERG et al. (1994) não encontraram evidência de que o volume tumoral é maior nos casos com invasão extraprostática e com metástases linfonodais.

Segundo KIKUCHI et al. (2004), em análise multivariada, o volume tumoral não mostrou capacidade independente em predizer a progressão bioquímica do carcinoma em tumores com contagem final de Gleason entre 2 e 6.

RAMOS et al. (2004), em análise de tumores órgão confinados e com margens cirúrgicas negativas, constataram recorrência dependente da porcentagem do envolvimento neoplásico na próstata.

Em análise multivariada, NORBERG et al. (1994) demonstraram que o volume tumoral foi o único parâmetro que mostrou ter influência estatística independente na progressão tumoral, acompanhando pacientes por no mínimo cinco anos. O grau tumoral, a

invasão de vesículas seminais, bem como a presença de metástases linfonodais foram importantes fatores prognósticos, enquanto que a idade, o estágio pré-operatório e a extensão extraprostática não apresentaram impacto estatístico na progressão. Concluíram que, embora o volume tumoral tenha mostrado ser um fator prognóstico independente, é óbvio que se correlaciona com outras variáveis predizendo o comportamento biológico do tumor.

Estudando prostatectomias radicais com seguimento de cinco anos, EPSTEIN et al. (1993b) observaram que o volume médio do tumor nos casos sem progressão bioquímica foi de 2,4 cc comparativamente a 4,3 cc dos casos que progrediram. A média da porcentagem da glândula envolvida por neoplasia foi de 7% nos pacientes que não apresentaram progressão da doença em 5 anos, e de 9,6% nos pacientes que progrediram. Embora essas diferenças fossem significantes ($p=0,04$), não mostraram apresentar valor preditivo independente na progressão tumoral. Concordando com Epstein, nossos resultados de extensão tumoral, apesar de mostrarem correlação com contagem final de Gleason, comprometimento de margens cirúrgicas e PSA pré-operatório, não parecem ter importância preditiva na recorrência bioquímica tumoral.

Nossos resultados apóiam os encontrados por EPSTEIN et al. (1993b) e NORBERG et al (1994). A extensão neoplásica esteve relacionada a parâmetros clínicos e morfológicos tais como estágio tumoral, PSA pré-operatório e contagem final de Gleason, porém isoladamente não foi capaz de prever recorrência bioquímica ($p=0,346$).

Estádio Patológico

Em nosso trabalho, analisando 230 prostatectomias radicais sequenciais realizadas entre 1997 e 2005, não encontramos nenhum paciente com neoplasia restrita a um único lobo, comprometendo mais da metade deste, ou seja, estágio pT2b.

EICHELBERG & CHENG (2004) questionaram a real existência do estágio patológico T2b. Eles estudaram 369 pacientes com câncer de próstata tratados com prostatectomia radical através de representação total da secção prostática em lâminas histológicas. O câncer de próstata foi multifocal na grande maioria dos pacientes (85%) e

276 deles tinham doença órgão-confinada (pT2). Usando os critérios do estadiamento patológico TNM 2002, 54 pacientes (15%) apresentavam estágio patológico pT2a, 222 (60%) eram pT2c, 75 (20%) eram pT3a e 18 (5%) eram pT3b. Não foi identificado nenhum caso de neoplasia restrita a um lobo, ocupando mais de sua metade (pT2b).

Em nossa série de pacientes, o estágio patológico pT2a foi encontrado em 29 pacientes (12,7), 139 pacientes (61,3%) tinham carcinoma localizado em ambos os lobos prostáticos (pT2c). Os demais casos apresentavam extensão extraprostática (13,7%) ou invasão de vesículas seminais (12,3%).

Utilizamos o método de contagem de pontos onde os pontos positivos referentes aos focos de carcinoma eram divididos pelos pontos totais distribuídos nas secções realizadas para cada próstata. Em nenhum caso, o número de pontos positivos ultrapassou a metade da contagem de pontos totais no lado da próstata considerada.

A elevada quantidade de pacientes com estágio pT3b em nossa série se deve à seleção de pacientes com níveis de PSA elevados para prostatectomia radical em 1997 e 1998. A média do PSA pré-operatório na série de EICHELBERG & CHENG foi de 8,4 ng/ml em comparação com 10,23 ng/ml encontrada em nossos pacientes.

Há questionamentos na literatura levantados por FREELAND et al. (2004) quanto à subclassificação do estágio pT2. Esses autores estudaram 1606 pacientes com doença restrita à próstata e, utilizando os critérios do TNM 1997, compararam homens com estágio pT2a e pT2b com relação à recorrência bioquímica do PSA usando análise de sobrevida. Não houve diferenças quanto à progressão tumoral entre os dois grupos de pacientes.

RUBIN et al. (2004) publicaram os resultados de um estudo de 1613 prostatectomias radicais consecutivas conduzidas entre 1994 e 2002 com seguimento clínico de 8 anos. Não encontraram diferenças na sobrevida livre de doença entre as categorias pT2a e pT2b do estadiamento TNM de 1997.

Os pacientes com estágio pT2c na nossa série têm mais frequentemente margens cirúrgicas comprometidas do que pacientes com estágio patológico T2a ($p < 0,001$).

Com relação à graduação histológica de Gleason, extensão tumoral e PSA pré-operatório, não houve diferenças entre os grupos pT2a e pT2c ($p \geq 0,05$). Nossos grupos de pacientes com estágio pT2a e pT2c não apresentam diferença estatística com relação à progressão bioquímica ($p = 0,394$).

No presente trabalho, utilizamos um método objetivo de avaliação da extensão tumoral, superior à estimativa visual realizada por EICHELBERG & CHENG (2004). O volume tumoral pôde ser calculado através de um método que utiliza o princípio estereológico onde a distribuição por área é proporcional à distribuição por volume, quando a região considerada é homogênea. De outra forma, o método com maior acurácia na avaliação do volume tumoral utiliza-se de sistemas analisadores de imagem.

Na prática rotineira dos laboratórios de Anatomia Patológica, isso não é possível devido aos custos operacionais e ao tempo demandado para a análise. Em comparação com outros métodos disponíveis e já testados de avaliação da extensão tumoral tais como o diâmetro do maior foco, o número de focos tumorais, o número e/ou a porcentagem de blocos envolvidos por carcinoma, o uso de uma grade quadriculada e da estimativa visual da lâmina após circular as áreas neoplásicas, o nosso método é simples e acessível a qualquer patologista geral. Não necessita de qualquer técnica especial além de desenhar o(s) foco(s) tumoral (ais) em uma folha de papel. Não depreende tempo adicional porque a avaliação é realizada simultaneamente à leitura da lâmina ao microscópio óptico.

Considerando que somente a estimativa visual forneceu importantes informações prognósticas (HUMPHREY & VOLLMER, 1997), o procedimento nesse estudo parece ser superior porque inclui um método semi-quantitativo de contagem de pontos representado por 8 pontos equidistantes em cada quadrante das secções transversas da próstata submetidas ao exame histopatológico.

6- CONCLUSÕES

À partir dos nossos resultados, pudemos concluir que :

1. Quanto mais extenso o carcinoma prostático, mais alto o valor do PSA pré-operatório.
2. Quanto mais extenso o carcinoma prostático, maior a graduação histológica de Gleason, maior o comprometimento de margens cirúrgicas e mais avançado o estágio patológico.
3. A extensão tumoral isoladamente não parece influenciar o tempo de progressão bioquímica (PSA) da neoplasia pós-prostatectomia radical.
4. Não encontramos nenhum estágio patológico pT2b na nossa amostra, o que apóia autores que preconizam a sua exclusão da classificação TNM.
5. Não encontramos diferenças no que diz respeito ao PSA pré-operatório, contagem final de Gleason ou progressão bioquímica entre os grupos pT2a e pT2c, o que parece apoiar autores que preconizam a não subdivisão do estágio patológico pT2. Somente as margens cirúrgicas foram comprometidas mais frequentemente no estágio patológico pT2c em relação ao pT2a.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADOLFSSON, J.; STEINECK, G.; WHITMORE Jr, W.F. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. **Cancer** 72: 310-22, 1993.

AIHARA, M.; WHEELER, T.M.; OHORI, M.; SCARDINO, P.T. Heterogeneity of prostate cancer is radical prostatectomy specimens. **Urology** 43: 60-6, 1994.

AMLING, C.L.; BERGSTRALH, E.J.; BLUTE, M.L.; SLEZAK, J.M.; ZINCKE, H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?. **J Urol** 165: 1146-51, 2001.

ANDERSSON, J.; EKMAN, P., EGEVAD, L.; HELLSTROM, M. Relatively high risk of treatment failure after prostatectomy: tumor grade, histopathological stage and the preoperative serum PSA level are key prognosticators. **Scand J Urol Nephrol** 35: 453-8, 2001.

AUGUSTIN, H.; HAMMERER, P.G.; GRAEFEN, M.; ERBERSDOBLER, A.; BLONSKI, J.; PALISAAR, J. et al. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. **Eur Urol** 43: 455-60, 2003.

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

BILLIS, A.; MAGNA, L.A.; FERREIRA, U. Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: application of a new practical method for tumor extent evaluation. **Int Braz J Urol** 29: 113-20, 2003.

BILLIS, A. **Patologia Cirúrgica da Próstata**, Campinas: Impressão Digital do Brasil Gráfica e Editora Ltda, 2003, p. 83-140.

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

BLACKWELL, K.L.; BOSTWICK, D.G.; MYERS, R.P.; ZINCKE, H.; OESTERLING, J.E. Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological state: the influence of prostate specific antigen density. **J Urol** 151: 1565-70, 1994.

BLUTE, M.L.; NATIV, O.; ZINCKE, H.; FARROW, G.M.; THERNEAU, 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.

BOSTWICK, D.G.; GRIGNON, D.J.; HAMMOND, M.E.; AMIN, M.B.; COHEN, M.; CRAWFORD, D.; et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Arch Pathol Lab Med** 124 (7): 995-1000, 2000.

BOSTWICK, D.G.; MONTIRONI, R. Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. **Virchows Arch** 430:1-16, 1997.

CANTRELL, B.B.; DeKLERK, D.P.; EGGLESTON, J.C.; BOITNOTT, J.K.; WALSH, P.C. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. **J Urol** 125: 516-20, 1981.

CARTER, H.B.; WALSH, P.C.; LANDIS, P.; EPSTEIN, J.I. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. **J Urol** 167: 1231-4, 2002.

CARVALHAL, G.F.; HUMPHREY, P.A.; THORSON, P.; YAN, Y.; RAMOS, C.G.; CATALONA, W.J. Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. **Cancer** 89: 1308-14, 2000.

CATALONA, W.J.; SMITH, D.S. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. **J Urol** 152:1837-42, 1994.

CHU, K.C.; TARONE, R.E.; FREEMAN, H.P. – Trends in prostate cancer mortality among black and white men in the United States. **Cancer** 97: 1507-16, 2003.

CHUN, F.K.-H.; BRIGANTI, A.; LEBEAU, T.; FRADET, V.; STEUBER, T.; WALZ, J.; et al. The 2002 AJCC pT2 substages confer no prognostic information on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Eur Urol** 49: 273-6, 2006.

CRAWFORD, E.D. Epidemiology of prostate cancer. **Urology** 62 (Suppl 6a): 1-12, 2003.

D'AMICO A.W.; WHITTINGTON, R.; MALKOWICZ, S.B.; FONDURULIA, J.; CHEN, M.H.; TOMASZEWSKI, J.E.; et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localised prostate cancer. **J Urol** 160: 2096-101, 1998.

EASTHAN, J.A.; SCARDINO, P.T. In: WALSH, P.C., editor. **Campbell's Urology**. 8th edition, Philadelphia: Saunders, 2002, p.3080-106.

EICHELBERG, L.E.; KOCH, M.O.; DAGGY, J.K.; ULBRIGHT, T.M.; EBLE, J.N.; CHENG, L. Predicting tumor volume in radical prostatectomy specimens from patients with prostate cancer. **Am J Clin Pathol** 120: 386-91, 2003.

EICHELBERG, L.E.; CHENG, L. Does pT2b cancer exist? Critical appraisal of the 2002 tumor-nodes-metastasis (TNM) classification of prostate cancer. **Mod Pathol** 17: 148A, 2004a.

EICHELBERG, L.E.; CHENG, L. Does pT2b prostate carcinoma exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma. **Cancer** 100: 2573-6, 2004b.

EPSTEIN, J.I.; OESTERLING, J.E.; WALSH, P.C. Tumor volume versus percentage of specimen involved by tumor correlated with progression in stage A prostatic cancer. **J Urol** 139: 980-4, 1988.

EPSTEIN, J.I.; CARMICHAEL, M.; WALSH, P.C. 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, 1993a.

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

EPSTEIN, J.I. Editoria comments in: Heterogeneity of prostate cancer is radical prostatectomy specimens. **Urology** 43: 66, 1994.

EPSTEIN, J.I.; CHAN, D.W.; SOKOLL, L.G.; WALSH, P.C.; COX, J.L.; RITTENHOUSE H. et al. Nonpalpable Stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. **J Urol** 160: 2407-11, 1998.

EPSTEIN, J.I. Pathological assessment of the surgical specimen. **Urol Clin North Am** 28: 567-94, 2001.

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

FREEDLAND, S.J.; PARTIN, A.W., EPSTEIN, J.I., WALSH, P.C. Biochemical failure after radical prostatectomy in men with pathologic organ-confined disease: pT2a versus pT2b. **Cancer** 100: 1646-9, 2004.

GLEASON, D.F. Prediction of prognosis from prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **J Urol** 111(1): 58-64, 1974.

GLEASON, D.F. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. **Hum Pathol** 23: 273-9, 1992.

GROSSFELD, G.D.; LATINI, D.M.; LUBECK D.P.; BROERING, J.M.; LI, Y.; MEHTA, S.S. 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.

HAN, M.; PARTIN, A.W.; ZAHURAK, M.; PIANTADOSI, S.; EPSTEIN, J.I.; WALSH, P.C. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. **J Urol** 169: 517-23, 2003.

HUDSON, M.A.; BAHNSON, R.R.; CATALONA, W.J. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. **J Urol** 142: 1011-7, 1989.

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

HUMPHREY, P.A.; VOLLMER, R.T. 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, P.A.; VOLLMER, R.T. Intraglandular tumor extent and prognosis in prostatic carcinoma: application of a grid method to prostatectomy specimens. **Hum Pathol** 21: 799-805, 1990.

HUMPHREY, P.A.; VOLLMER, R.T. Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. **Mod Pathol** 10: 326-33, 1997.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Atlas de mortalidade por câncer no Brasil**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em 12 abr. 2006.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (UICC). **TNM Classification of Malignant Tumours**, Sobin, L.H., Wittekind, Ch. (Eds.), 6th ed., New York, Wiley-Liss, p.184-7, 2002.

JOHNSON, C.W.; McKIERNAN, J.M.; ANASTASIADIS, A.G.; SALOMON, L.; EATON, S.; GOLUBOFF, E.T.; et al. Prognostic indicators for long term outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer involving the seminal vesicles. **Urol Oncol** 22: 107-11, 2004.

LEITE, K.R.; SROUGI, M.; KAUFFMANN, J.R.; BEVILACQUA, R.G.; NESRALLAH, A.J.; NESRALLAH, L.J.; CAMARA-LOPES, L.H. O padrão 4 de Gleason e o volume tumoral no prognóstico do carcinoma da próstata. **Rev Assoc Med Bras** 51(6): 329-33.

KATTAN, M.W.; WHEELER, T.M.; SCARDINO, P. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. **J Clin Oncol** 17: 1499-507, 1999.

KIKUCHI, E., SCARDINO, P.T., WHEELER, T.M., SLAWIN, K.M., OHORI, M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? **J Urol** 172: 508-511, 2004.

KIRBY, R.S.; CHRISTMAS, T.J.; BRAWER, M.K. **Prostate Cancer**. Turin: Mosby, 1996, p.93-112.

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

MANOHARAN, M.; CIVANTOS, F.; KIM, S.S.; GOMEZ, P.; SOLOWAY, M.S. Visual estimate of percent of carcinoma predicts recurrence after radical prostatectomy. **J Urol** 170: 1194-8, 2003.

MAY, F.; HARTUNG, R.; BREUL, J. The ability of the American Joint Committee On Cancer Staging system to predict progression-free survival after radical prostatectomy. **BJU International** 88:702-7, 2001.

McNEAL, J.E.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S.; STAMEY, T.A. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. **Am J Surg Pathol** 12: 897-906, 1988.

McNEAL, J.E.; VILLERS, A.A.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S.; STAMEY, T.A. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. **Cancer** 66: 1225-33, 1990.

McNEAL, J.E. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. **Hum Pathol** 23:258-66, 1992.

MONTIE, J.E. Staging of prostate cancer. Current TNM classification and future prospects for prognostic factors. **Cancer** 75: 1814-8, 1995.

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

MOUL, J.W.; DOUGLAS, T.H.; MCCARTHY, W.F.; McLEOD, D.G. Black race is an adverse prognostic factor for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy in an equal access health care setting. **J Urol** 155: 1667-73, 1996.

NOGUCHI, M.; STAMEY, T.A.; McNEAL, J.E.; YEMOTO, C.M. 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, 104-10, 2001.

NOGUCHI, M.; STAMEY, T.A.; McNEAL, J.E.; NOLLEY, R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. **J Urol** 170: 459-63, 2003.

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.

OHORI, M.; KATTAN, M.; SCARDINO, P.T.; WHEELER, T.M. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. **Mod Pathol** 17: 349-59, 2004.

OLUMI, A.F.; RICHIE, J.P.; SCHULTZ, D.J.; D'AMICO, A.V. Calculated volume of prostate cancer identifies patients with clinical stage T1C disease at high risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy: a preliminary study. **Urology** 56: 273-7, 2000.

OU, Y.C.; CHEN, J.T.; YANG, C.R.; CHENG, C.L.; HO, H.C.; KO, J.L. et al. Predicting prostate specific antigen failure after radical retropubic prostatectomy for T1c prostate cancer. **Jpn J Clin Oncol** 32: 536-42, 2002.

PALISAAR, R.J.; GRAEFEN, M.; KARAKIEWICZ, P.I.; HAMMERER, P.G.; HULAND, E.; HAESE, A. et al. Assessment of clinical and pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer. **Eur Urol** 41:155-61, 2002.

PARTIN, A.W.; EPSTEIN, J.I.; CHO, K.R.; GITTELSON, A.M.; WALSH, P.C. 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, A.W.; YOO, J.; CARTER, H.B.; PEARSON, J.D.; CHAN, D.W.; EPSTEIN, J.I.; WALSH, P.C. 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, A.W.; PIAANTADOSI, S.; SANDA, M.G.; EPSTEIN, J.I.; MARSHALL, F.F.; MOHLER, J.L.; et al. Selection of man at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. **Urology** 45: 831-8, 1995.

PARTIN, A.W.; KATTAN, M.W.; SUBONG, E.N.; WALSH, P.C.; WOJNO, K.J.; OESTERLING, J.E.; SCARDINO, P.T.; PEARSON, J.D. 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, A.W.; MANGOLD, L.A.; LAMM, D.M.; WALSH, P.C. EPSTEIN, J.I.; PEARSON, J.D. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (PARTIN TABLES) for the new millennium. **Urology** 58(6): 843-8,2001.

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

POUND, C.R.; PARTIN, A.W.; EISENBERGER, M.A.; CHAN, D.W.; PEARSON, J.D.; WALSH, P.C. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. **JAMA** 281: 1591-7, 1999.

RAMOS, C.G.; ROEHL, K.A.; ANTENOR, J.A.V.; HUMPHREY, P.A.; CATALONA, W.J. 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.

RAMSDEN, A.R.; CHODAK, G. An analysis of risk factors for biochemical progression in patients with seminal invasion: validation of Kattan's nomogram in a pathological subgroup. **BJU Int** 93: 961-4, 2004.

REBILLARD, X.; TRETARRE, B.; VILLERS, A. The epidemiology of prostate cancer. **Rev Prat** 53: 2224-8, 2003.

REITER, R.E.; DeKERNION, J.B. 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, A.A.; CHANG, H.; D'AMICO, A.V. Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice. **Am J Clin Pathol** 107: 704-8, 1997.

RENSHAW, A.A.; RICHIE, J.P.; LOUGHLIN, K.R.; JIROUTEK, M.; CHUNG, A.; D'AMICO, A.V. 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.

RUBIN, M.A.; DASH, A.; WEI, J.T.; DUNN, R. SANDA, M.G. Prostate cancer staging: Recommendations for modifying the 2002 AJCC pathologic staging system based on accuracy in reflecting prognosis. **Mod Pathol** 17(suppl 1): 174A, 2004.

SALOMON, L.; SAINT, F.; ANASTASIADIS, A.G.; SEBE, P.; CHOPIN, D.; CLAUDE-ABBOU, C. Combined reporting of cancer control and functional results of radical prostatectomy. **Eur Urol** 44: 656-60, 2003.

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

SHAID, D.J. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. **Hum Mol Genetic** 13: R103-121, 2004.

SOFER, M.; SAVOIE, M.; KIM, S.S.; CIVANTOS, F.; SOLOWAY, M.S. Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. **J Urol** 169:153-6, 2003.

STAMEY, T.A.; DONALDSON, A.N.; YEMOTO, C.E.; MCNEAL, J.E.; SOZEN, S.; GILL, H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical prostatectomy: Epidemiologic significance of annual changes. **J Urol** 160: 2412-7, 1998.

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

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

SRIGLEY, J.R.; AMIN, M.B.; EPSTEIN, J.I.; GRIGNON, D.J.; HUMPHREY, P.A.; RENSHAW, A.A.; WHEELER, T.M. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of prostate gland: a bases for checklists. Cancer Comitee. **Arch Pathol Lab Med** 124 (7): 1034-9, 2000.

WASSON, J.H.; CUSHMAN, C.C.; BRUSKEWITZ, R.C.; LITTENBERG, B.; MULLEY, A.G. Jr; WENNERBERG, J.E. Prostate Patient Outcome Research Team. A structure literature review of treatment for localized prostate cancer. **Arch Fam Med** 2: 487-93, 1993.

WHITMORE Jr, W.F. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. **Semin Oncol** 21: 560-8, 1994a.

WHITMORE Jr, W.F. Localized prostatic cancer: management and detection issues. **Lancet** 343: 1263-7, 1994b.

ZIMMERMAN, R.A.; CULKIN, D.J. Clinical strategies in the management of biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Clin Prostate Cancer** 2:160-6, 2003.

ZINCKE, H.; OESTERLING, J.E.; BLUTE, M.L.; BERGSTRALH, E.J.; MYERS, R.P.; BARRETT, D. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. **J Urol** 152: 1850-7, 1994.

8- APÊNDICES

Prostate Cancer Pathologic Stage pT2b (2002 TNM Staging System): Does It Exist?

Maisa M. Quintal, Luis A. Magna, Marbele S. Guimaraes, Thais Ruano, Ubirajara Ferreira, Athanase Billis

Department of Anatomic Pathology (MMQ, MSG, TR, AB), Department of Medical Genetics and Biostatistics (LAM), and Department of Urology (UF), School of Medicine, State University of Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brazil

ABSTRACT

Objective: In the 1997 TNM staging system, tumors were classified into a single subdivision: T2a, and bilateral tumor involvement (T2b). In the 2002 TNM staging system, tumors are subclassified as T2a (less than one half of one lobe involvement), T2b (more than one half of one lobe involvement), and T2c (bilateral involvement). A recent study questioned the existence of a true pathologic pT2b tumor. The aim of our study is to verify this question.

Materials and Methods: The study population consisted of 224 men submitted to radical retropubic prostatectomy. The surgical specimens were histologically evaluated by complete embedding and whole-mount processing. Tumor extent was evaluated by a point-count method. The surgical specimens were staged according to the 2002 TNM staging system.

Results: Using the 2002 TNM criteria, the surgical specimens were classified as pT2a, 28 (12.50%); pT2b, 0 (0%); pT2c, 138 (61.61%); pT3a, 30 (13.39%); and, pT3b, 28 (12.50%). Using the point-count method for tumor extent evaluation, the minimum and maximum total points obtained in unilateral tumors were 192 and 368 points, respectively; the most extensive unilateral tumor showed 68 positive points (less than half the minimum total point-count).

Conclusions: Using the point-count method for tumor extent, our study questions a real existence for pathologic stage pT2b tumors (unilateral tumors involving greater than one-half of one lobe).

Key words: prostate neoplasms; carcinoma; pathology; prostate-specific antigen

Int Braz J Urol. 2006; 32: 43-7

INTRODUCTION

In the 1997 TNM staging system, unilateral disease was combined into a single subdivision, T2a, and bilateral tumor involvement as T2b (1). In the 2002 TNM staging system (2) tumors were subclassified as T2a (one half of one lobe involvement or less), T2b (more than half of one lobe involvement, but not both lobes), and T2c (involvement of both lobes). A recent study questioned the existence of a

true pathologic pT2b tumor (3). The purpose of our study is to check this question.

MATERIALS AND METHODS

The study was done on 224 consecutive patients submitted to radical retropubic prostatectomy from January 1997 to June 2005 in our Institution. The clinicopathologic variables studied were age,

preoperative PSA, prostate weight, Gleason score, tumor extent, extraprostatic extension, seminal vesicle invasion, and surgical margins.

The surgical specimen previously fixed was weighed, measured and the entire surface inked. The bladder neck and apical margins were amputated. From each cone-shaped amputated margins, 8 fragments were processed through perpendicular sections relative to the margins. The rest of the prostate was serially cut in transverse sections at 3 to 5mm intervals. The prostate slices were subdivided into quadrants and labeled to allow reconstruction as whole-mount sections.

Blocks were embedded in paraffin, cut at 6µm, and one section from each block was stained with hematoxylin and eosin. Presence of adenocarcinoma was diagnosed according to the criteria of Mostofi and Price (4). Histological grading was performed according to the Gleason system (5,6). Seminal vesicle invasion was defined as invasion of the muscular wall as described by Epstein et al. (7), and extraprostatic extension was diagnosed according to Bostwick & Montironi (8) whenever cancer was seen in adipose tissue. Positive surgical margins (bladder, apical or circumferential) were defined as cancer cells touching the inked surface of the prostate.

Tumor extent was estimated by use of a point-count method (9,10). Drawn on a sheet of paper, each quadrant of the whole-mount sections contained 8 equidistant points. During the microscopic examination of the slides, the tumor area was drawn on the correspondent quadrant seen on the paper. At the end of the examination, the amount of positive points represented an estimate of tumor extent (Figure-1).

RESULTS

Table-1 shows the whole-mount surgical specimens characteristics of 224 patients serially submitted to retropubic prostatectomy. The mean age was 63.35 years (range, 43-76 years); mean preoperative PSA 10.23 ng/mL (range, 0.28-50); and, mean prostate weight 39.36g (range, 15-130g). Using the 2002 TNM pathologic classification, 28 specimens were pT2a (12.50%); 138, pT2c (61.61%); 30, pT3a

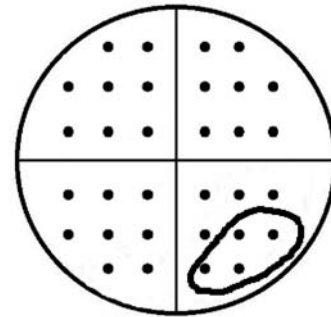


Figure 1 – Point-count method for tumor extent evaluation. Transverse whole section of a prostate with a total of 32 points. Tumor extent corresponds to 4 positive points in the lower-right quadrant.

Table 1 – Patient and tumor characteristics.

Characteristics	N (%)
Mean age in years (range)	63.35 (43 - 76)
Mean preoperative PSA ng/mL (range)	10.23 (0.28 - 50)
Mean prostate weight in grams (range)	39.36 (15 - 130)
2002 TNM pathologic classification	
pT2a	28 (12.50)
pT2b	0 (0)
pT2c	138 (61.61)
pT3a	30 (13.39)
pT3b	28 (12.50)
Gleason score	
4-6	87 (38.84)
7	124 (55.36)
8-10	13 (5.80)
Extraprostatic extension	
Positive	55 (24.55)
Negative	169 (75.45)
Seminal vesicle invasion	
Positive	28 (12.50)
Negative	196 (87.50)
Surgical margins	
Positive	92 (41.07)
Negative	132 (58.93)

(13.39%); and, 28, pT3b (12.50%) pathologic stages. No specimen pathologic pT2b stage was found. In 87 (38.84%), 124 (55.36%), and 13 (5.80%) specimens, the Gleason score was 4-6, 7 and 8-10, respectively. Extraprostatic extension was found in 55 (24.55%); seminal vesicle invasion in 28 (12.50%), and positive surgical margins in 92 (41.07%) surgical specimens.

The results in pathologic stage pT2 unilateral tumors using the point-count method for extent evaluation are shown in Table-2. The mean and median of the total points were 289.33 and 300 points, respectively (range 192-368 points). The mean and median of the positive points were 9.75 and 5.5 points, respectively (range 1-68 points). The most extensive unilateral tumor showed 68 points, therefore less than half the minimum total point-count.

COMMENTS

In the fifth edition of the TNM classification of malignant tumors in 1997 (1), stage T2 of prostate carcinoma was subdivided into T2a (tumor involving one lobe) and T2b (tumor involving both lobes). In the sixth edition of 2002 (2), unilateral tumors were subclassified into T2a (one half of one lobe involvement or less), and T2b (more than half of one lobe involvement, but not both lobes).

Eichelberger & Cheng (3) question the existence of a true pathologic stage pT2b tumor. They studied 369 prostate cancer patients treated by radical prostatectomy. Prostate cancers were multifocal in 312 cases (85%). The majority of the specimens were pathologic stage pT2 (276, or 75%). Using the 2002 TNM staging criteria, 54 (15%) of the tumors were stage pT2a, 222 (60%) were pT2c, 75 (20%) were pT3a, and 18 (5%) were pT3b. No pathologic stage pT2b tumors were identified. Our findings agree with Eichelberger & Cheng (3). No tumor pathologic stage pT2b was found and the frequency of the stages in our series is very similar to theirs: stage pT2a, 28 (12.50%); pT2c, 138 (61.61%); pT3a, 30 (13.39%); and, pT3b 28 (12.50%). A higher number of cases in stage pT3b in our series probably is due to selection of patients with high level of serum

Table 2 – Total and positive points obtained in pathologic stage pT2 unilateral tumors using the point-count method for extent evaluation.

	Total Points	Positive Points
Mean ± SD	289.33 ± 52.25	9.75 ± 13.74
Median	300.00	5.5
Minimum	192.00	1.00
Maximum	368.00	68.00

PSA submitted to prostatectomy in 1997 and 1998. The mean preoperative PSA was 8.4 and 10.23ng/mL, in Eichelberger & Cheng's (3) and in our series, respectively.

Based on clinical characteristics there is also questioning regarding subclassification of stage T2. Freedland et al. (11) studied 1606 men with organ-confined disease (pT2NO) who were treated with radical prostatectomy between 1982 and 2003 by one surgeon. Using the 1997 TNM staging criteria, clinical characteristics were compared between men with pT2a and pT2b tumors using rank-sum analysis, and prostate-specific antigen (PSA) recurrence data were compared using log-rank analysis. There was no difference in PSA recurrence rates between men with pT2aNO versus pT2bNO tumors. Rubin et al. (12) reported the results of 1613 consecutive radical prostatectomy cases conducted from 1994 to 2002 with up to 8 years of clinical follow-up. In this report, the authors concluded that the 1997-2002 AJCC recommendation that unilateral organ-confined tumors (pT2a) be separate category from bilateral (pT2b) should be eliminated as there was no significant recurrence-free survival between these pT2a and pT2b categories.

The present study evaluated unilateral pathologic stage pT2 tumors using a point-count method for tumor extent evaluation (9,10) that is superior to the visual estimate used by Eichelberger and Cheng (3). Tumor volume can accurately be calculated using computer-assisted image analysis systems. Because this method is not feasible for routine clinical practice, other investigators have proposed alterna-

tive simpler means of measuring tumor volume including diameter of largest tumor focus, number of tumor foci, number of involved blocks, percentage of blocks involved, use of a grid with 3.0 mm squares, or naked eye examination of the glass slides after the pathologist had circled all microscopically identifiable foci of carcinoma with a marking pen (the pathologist's percentage estimate) (13-18).

The method for evaluating tumor extent applied in this study is a simple one and accessible to all general pathologists (9,10). It does not need any special device except a drawing on a sheet of paper. It is not time consuming because the pathologist draws on a sheet of paper the proportional area seen on the microscopic field at the same time he examines the slides. Considering that only a visual estimate of tumor extent provides important prognostic information after radical prostatectomy (14), the procedure used in this study seems to be superior because it includes a semi-quantitative point-count method represented by 8 equidistant points in each quadrant of the whole-mount transverse sections.

CONCLUSIONS

Using the 2002 TNM staging system, the majority of the totally embedded, serially sectioned, whole-mount surgical specimens of patients submitted to retropubic prostatectomy were pathologic stage pT2, however no stage pT2b tumors were identified (unilateral tumors that extended to more than half the area using a point-count method for tumor extent evaluation). Our results question the existence of a true pathologic stage pT2b.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours, 5th ed, Sobin LH, Wittekind Ch (ed.), New York, Wiley-Liss. 1997; pp. 170-3.
2. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours, 6th ed, Sobin LH, Wittekind Ch (ed.), New York, Wiley-Liss. 2002; pp. 184-7.
3. Eichelberger LE, Cheng L: Does pT2b cancer exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma. *Cancer*. 2004; 100: 2573-6.
4. Mostofi, FK, Price EB Jr: Tumors of the Male Genital System, Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 8. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology. 1973; pp. 202-17.
5. Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974;111: 58-64.
6. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol*. 1992; 23: 273-9.
7. 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*. 1993; 149: 1040-5.
8. Bostwick DG, Montironi R: Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. *Virchows Arch*. 1997; 430: 1-16.
9. Billis A, Magna LA, Ferreira U: Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: Application of a new practical method for tumor extent evaluation. *Int Braz J Urol*. 2003; 29: 113-20.
10. Billis A, Freitas LL, Magna LA, Samara AB, Ferreira U: Prostate cancer with bladder neck involvement: Pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence-free survival after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 2004; 36: 363-8.
11. Freedland SJ, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC: Biochemical failure after radical prostatectomy in men with pathologic organ-confined disease: pT2a versus pT2b. *Cancer*. 2004; 100: 1646-9.
12. Rubin MA, Dash A, Wei JT, Dunn R, Sanda MG: Prostate cancer staging: Recommendations for modifying the 2002 AJCC pathology staging system based on accuracy in reflecting prognosis. *Mod Pathol*. 2004; 17 (suppl 1): 174A.
13. Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, Boitnott JK, Walsh PC: Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol*. 1981; 125: 516-20.

14. Humphrey PA, Vollmer RT: Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Mod Pathol.* 1997; 10: 326-33.
15. Renshaw AA, Chang H, D'Amico AV: Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice. *Am J Clin Pathol.* 1997; 107: 704-8.
16. 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.* 1999; 111: 641-4.
17. Humphrey PA, Vollmer RT: Intraglandular tumor extent and prognosis in prostatic carcinoma: application of a grid method to prostatectomy specimens. *Hum Pathol.* 1990; 21: 799-804.
18. 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.* 2000; 89:1308-14.

*Accepted after revision:
September 30, 2005*

Correspondence address:

Dr. Athanase Billis
Dept de Anatomia Patológica
Fac. de Ciências Médicas - UNICAMP
Caixa Postal 6111
Campinas, SP, 13084-971, Brazil
E-mail: athanase@fcm.unicamp.br