



UFBA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



FIOCRUZ

Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CÂNCER DE PRÓSTATA: AVALIAÇÃO DE ASPECTOS
HISTOPATOLÓGICOS PROGNÓSTICOS EM ESPÉCIMES DE
PROSTA TECTOMIA RADICAL COM ÊNFASE NAS DIFERENÇAS
ENTRE OS ADENOCARCINOMAS GLEASON 7(4+3) E 7(3+4)**

CÉLIA MARIA JESUÍNO BITTENCOURT

**Salvador - Bahia - Brasil
2006**



063076



FIOCRUZ

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



UFBA

Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CÂNCER DE PRÓSTATA: AVALIAÇÃO DE ASPECTOS
HISTOPATOLÓGICOS PROGNÓSTICOS EM ESPÉCIMES DE
PROSTATECTOMIA RADICAL COM ÊNFASE NAS DIFERENÇAS
ENTRE OS ADENOCARCINOMAS GLEASON 7(4+3) E 7(3+4).**

CÉLIA MARIA JESUÍNO BITTENCOURT

Salvador-Bahia

2006

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CÂNCER DE PRÓSTATA: AVALIAÇÃO DE ASPECTOS
HISTOPATOLÓGICOS PROGNÓSTICOS EM ESPÉCIMES DE
PROSTATECTOMIA RADICAL COM ÊNFASE NAS DIFERENÇAS DE
ENTRE OS ADENOCARCINOMAS GLEASON 7(4+3) E 7(3+4).**

CÉLIA MARIA JESUÍNO BITTENCOURT

**Orientador: Luiz Antonio R. de Freitas
Co-orientadora: Tânia M^aCorreia Silva**

**Dissertação apresentada para obtenção
do grau de Mestre em Patologia Humana**

**Salvador-Bahia
2006**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

| | |
|-------|---|
| B624c | <p>Bittencourt, Célia Maria Jesuíno</p> <p>Câncer de próstata: avaliação de aspectos histopatológicos prognósticos em espécimes de prostatectomia radical com ênfase nas diferenças entre os adenocarcinomas gleason 7(4+3) e 7(3+4) [manuscrito] / Célia Maria Jesuíno Bittencourt. - 2006. 120 f. : il. ; 30 cm.</p> <p>Datilografado (fotocópia).</p> <p>Dissertação (mestrado) - Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2006. Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio R. de Freitas, Laboratório de Patologia e Biointervenção</p> <p>1. Próstata . 2. Câncer. 3. Adenocarcinoma. 4. Prostatectomia. I.Título.</p> <p>CDU 616-006.6-.65</p> |
|-------|---|

L127281

P41L
M8U 2667
003376

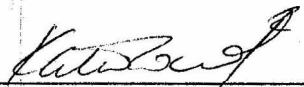
616-006.6-.65
B624c


**"CÂNCER DE PRÓSTATA: AVALIAÇÃO DE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS PROGNÓSTICOS EM
ESPÉCIMES DE PROSTATECTOMIA RADICAL COM ÊNFASE NAS DIFERENÇAS ENTRE OS
ADENOCARCINOMAS GLEASON 7(4+3) E 7(3+4)"**

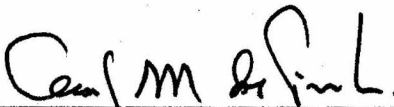
CÉLIA MARIA JESUÍNO BITTENCOURT

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA


Dra. Kátia Ramos Moreira Leite
Médica - FMUSP


Dr. Luiz Eduardo Café Cardoso Pinto
Pesquisador - UFBA


Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas
Pesquisador Titular
CPqGM-FIOCRUZ

A Deus

***“... Eu te esforço, e te ajudo,
e te sustento
com a destra da minha justiça”.***

(Is 41.10)

AGRADECIMENTOS

A Fred e aos meus filhos, Juliana e Rodrigo pelo carinho, paciência e compreensão.

Aos meus pais pelas lições de vida de perseguir um objetivo e cumpri-lo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas pela ajuda e constante incentivo.

Ao meu mestre, Prof. Dr. Athanase Billis que me despertou a paixão pela uropatologia.

A Prof. Dra. Tânia Correia pelo apoio de todas as horas, inclusive na padronização da imuno-histoquímica.

Ao José Bouzas Araújo Filho pela ajuda inestimável nos testes estatísticos.

A Dra. Juliana Perrone com a sua constante disponibilidade para ajudar e principalmente com a arrumação da apresentação.

Ao Prof. Dr. Aristides Cheto de Queiroz o grande incentivo para fazer este curso de mestrado.

Aos residentes do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Professor Edgar Santos pela valiosa ajuda com os espécimes das prostatectomias radicais.

Aos professores e residentes dos Serviços de Urologia pelo encaminhamento dos espécimes cirúrgicos.

A Dra. Érica Curvelo pela inestimável ajuda na revisão dos prontuários dos pacientes.

A senhorita Luciana Paraguassú pelo auxílio na digitação das referências bibliográficas.

Aos meus colegas Dr. Augusto Jesuíno e Dra. Marta Oliveira pela paciência e incentivo.

A toda a equipe do centro de pesquisas Gonçalo Moniz, pois este trabalho foi possível graças à colaboração de diversos profissionais eficientes, sempre prontos a ajudar, e em especial a funcionária Ana Maria Fiscina, pela ajuda na normalização desta dissertação. Seria impossível externar meus agradecimentos nominalmente a todos eles, sem incorrer na possibilidade de esquecer alguns, mas quero expressar a minha mais profunda gratidão a todos.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 10 |
| LISTA DE FIGURAS | 11 |
| LISTA DE GRÁFICOS | 13 |
| LISTA DE TABELAS | 15 |
| RESUMO | 16 |
| SUMMARY | 18 |
| 1 INTRODUÇÃO | 19 |
| 1.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 20 |
| 2 OBJETIVOS | 30 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 31 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 31 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 32 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS | 34 |
| 4.1 EXAME HISTOPATOLÓGICO DO ESPÉCIME DE PROSTATECTOMIA RADICAL | 34 |
| 4.2 REVISÃO DOS LAUDOS ANATOMOPATOLÓGICOS | 40 |
| 4.3 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DAS PEÇAS | 40 |
| 4.4 IMUNOISTOQUÍMICA | 41 |
| 4.5 ANÁLISE DA IMUNOISTOQUÍMICA | 42 |
| 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 43 |
| 4.6.1 Teste de Kruskal-Wallis | 43 |
| 4.6.2 Procedimentos não paramétricos de Holmes para comparações múltiplas | 43 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 4.6.3 | Teste de Mann-Whitney | 43 |
| 4.6.4 | Teste exato de Fisher | 44 |
| 4.6.5 | Análise Fatorial de Correspondências Múltiplas | 44 |
| 4.7 | CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 45 |
| 5 | RESULTADOS | 46 |
| 5.1 | DESCRIÇÃO DA AMOSTRA | 46 |
| 5.2 | EXAME ANÁTOMO-PATOLÓGICO | 48 |
| 5.2.1 | Próstata | 48 |
| 5.2.1.1 | <u>Macroscopia</u> | 48 |
| 5.2.1.2 | <u>Microscopia</u> | 48 |
| 5.2.1.2.1 | <i>Grau Histológico</i> | 48 |
| 5.2.1.2.2 | <i>Extensão do tumor na próstata</i> | 50 |
| 5.2.1.2.3 | <i>Extensão extra-prostática</i> | 51 |
| 5.2.1.2.4 | <i>Comprometimento de margens cirúrgicas</i> | 52 |
| 5.2.2 | Vesículas seminais | 55 |
| 5.2.3 | Linfonodos ilíacos | 57 |
| 5.3 | EXAME IMUNOISTOQUÍMICO | 57 |
| 5.3.1 | Antígeno Ki67 | 57 |
| 5.4 | RESULTADOS ANALÍTICOS | 59 |
| 5.4.1 | Correlações com a extensão percentual da neoplasia na próstata | 59 |
| 5.4.1.1 | <u>Correlação entre a extensão percentual do tumor e níveis pré-operatórios do PSA</u> | 61 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 5.4.1.2 | <u>Correlação entre a extensão percentual do tumor e o grau histológico de Gleason</u> | 62 |
| 5.4.1.3 | <u>Correlação entre a extensão percentual do tumor e extensão extra-prostática</u> | 63 |
| 5.4.1.4 | <u>Correlação entre a extensão percentual do tumor e comprometimento de vesículas seminais</u> | 64 |
| 5.4.1.5 | <u>Correlação entre a extensão percentual do tumor e comprometimento de margens laterais</u> | 65 |
| 5.4.1.6 | <u>Correlação entre a extensão percentual do tumor e comprometimento de margens vesical e uretral</u> | 66 |
| 5.4.1.7 | <u>Correlação entre a extensão percentual do tumor e o índice de proliferação celular (Ki67)</u> | 68 |
| 5.4.2 | Correlações com o grau histológico de Gleason | 68 |
| 5.4.2.1 | <u>Correlação entre grau histológico e níveis pré-operatórios do PSA</u> | 70 |
| 5.4.2.2 | <u>Correlação entre grau histológico de Gleason e extensão extra-prostática</u> | 71 |
| 5.4.2.3 | <u>Correlação entre grau histológico de Gleason e comprometimento de vesículas seminais</u> | 72 |
| 5.4.2.4 | <u>Correlação entre grau histológico de Gleason e comprometimento de margem vesical</u> | 73 |
| 5.4.2.5 | <u>Correlação entre grau histológico de Gleason e comprometimento de margens laterais e uretral</u> | 73 |
| 5.4.2.6 | <u>Correlação entre grau histológico de Gleason e o índice de proliferação celular (Ki67)</u> | 75 |
| 5.4.2.7 | <u>Correlação com o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3 de Gleason</u> | 75 |
| 5.4.2.7.1 | <i>Correlação entre o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3 de Gleason e o PSA pré-operatório</i> | 77 |
| 5.4.2.7.2 | <i>Correlação entre o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3</i> | |

| | | |
|-----------|---|-----|
| | <i>de Gleason e percentual de tumor na próstata</i> | 78 |
| 5.4.2.7.3 | <i>Correlação entre o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3 de Gleason e o comprometimento de margem vesical.</i> | 79 |
| 5.4.2.7.4 | <i>Correlação entre o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3 de Gleason e a expressão do Ki67</i> | 80 |
| 5.4.3 | Correlações com comprometimento de vesículas seminais | 80 |
| 5.4.3.1 | <u>Correlação com o comprometimento de vesículas seminais e PSA pré-operatório.</u> | 81 |
| 5.4.3.2 | <u>Correlação com o comprometimento de vesículas seminais e extensão extra-prostática</u> | 82 |
| 5.4.3.3 | <u>Correlação com o comprometimento de vesículas seminais e comprometimento das margens laterais.</u> | 83 |
| 5.4.3.4 | <u>Correlação com o comprometimento de vesículas seminais e comprometimento da margem vesical</u> | 83 |
| 5.4.3.5 | <u>Correlação com o comprometimento de vesículas seminais e comprometimento da margem uretral</u> | 84 |
| 5.4.3.6 | <u>Correlação entre o comprometimento de vesículas seminais e o índice de proliferação celular (Ki67)</u> | 84 |
| 5.4.4 | Correlação com o índice de proliferação celular (ki67) | 85 |
| 5.5 | RESULTADOS DE CORRELAÇÕES MÚLTIPLAS | 87 |
| 5.5.1 | Análise Fatorial de Correspondências Múltiplas | 87 |
| 6 | DISCUSSÃO | 90 |
| 7 | CONCLUSÕES | 108 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 109 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------|--|
| CICAN | Centro Estadual de Oncologia |
| EEP | Extensão extraprostática |
| EUA | Estados Unidos da América |
| HE | Hematoxilina e Eosina |
| MVD | Microvascular density (densidade microvascular) |
| NIP | Neoplasia intraepitelial da próstata |
| PBS | Phosphate Buffer Solution |
| PSA | Prostate specific antigen – Antígeno específico da próstata |
| TNM | Classificação para estadiamento T(tumor) N(linfonodo) M(metástase) |
| VSD | Vesícula Seminal Direita |
| VSE | Vesícula Seminal Esquerda |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.1** Próstata, vesículas seminal direita e esquerda e ductos deferente direito e esquerdo pintados com tinta Nanquim.....35
- Figura 1.2** Ressecção em cone das margens vesical e uretral, onde foram feitas oito secções de cada uma.....36
- Figura 1.3** Superfície de corte de uma vesícula seminal e ducto deferente.....37
- Figura 1.4** Superfície de corte das fatias da próstata, seccionada em quadrantes. Porção superior da esquerda para a direita.....37
- Figura 1.5** Diagrama esquemático do sistema de graduação de Gleason modificado (2005).....38
- Figura 1.6** Lâmina de um quadrante da próstata corada em HE, exibindo a área do tumor marcada em caneta.....39
- Figura 1.7** No painel observa-se quatro padrões histológicos de Gleason. O padrão 2 caracteriza-se por nódulo circunscrito composto por ácinos de tamanhos médios, uniformes ou discretamente variados (HE 40X). O padrão 3 mostra glândulas neoplásicas isoladas infiltrando o estroma fibromuscular, dissociando fibras musculares (HE 100X). O padrão 4 mostra aspecto cribriforme com bordas irregulares e fusão de ácinos (HE 100X). O padrão 5 exhibe área cribriforme com necrose central, aspecto de comedocarcinoma (HE 100X).....49

| | | |
|--------------------|--|----|
| Figura 1.8 | Observa-se tecido adiposo peri-prostático infiltrado por glândulas neoplásicas caracterizando uma extensão extraprostática (HE 100X)..... | 52 |
| Figura 1.9 | Adenocarcinoma da próstata comprometendo a margem cirúrgica que está pintada de tinta Nanquim (HE 400X)..... | 54 |
| Figura 1.10 | Observam-se ácinos neoplásicos que não comprometem a margem cirúrgica que está pintada de tinta Nanquim, caracterizando uma margem livre..... | 54 |
| Figura 1.11 | Observa-se adenocarcinoma infiltrando o tecido adiposo que circunda a vesícula seminal, demonstrando um exemplo de extensão extraprostática sem invasão de vesícula seminal (pT3a)..... | 56 |
| Figura 1.12 | Observam-se ácinos neoplásicos Infiltrando a camada muscular da parede da vesícula seminal (pT3b)..... | 56 |
| Figura 1.13 | Observam-se ácinos neoplásicos malignos com núcleos marcados com índice de proliferação celular, Ki67, numa proporção de 1,6% (Imunoistoquímica, objetiva 40X)..... | 58 |
| Figura 1.14 | Observam-se ácinos neoplásicos malignos com núcleos marcados com índice de proliferação celular, Ki67, numa proporção de 7,0% (Imunoistoquímica, objetiva 40X)..... | 58 |
| Figura 1.15 | Plano Fatorial exibindo uma avaliação simultânea das relações entre percentual de tumor na próstata, grau histológico, estadiamento, margens cirúrgicas e índice de proliferação celular (Ki67)..... | 88 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|---------------------|--|----|
| Gráfico 1.1 | Distribuição da freqüência das idades dos pacientes..... | 46 |
| Gráfico 1.2 | Distribuição da freqüência dos pacientes de acordo com a faixa de PSA..... | 47 |
| Gráfico 1.3 | Distribuição da freqüência quanto ao grau histológico no carcinoma da próstata..... | 49 |
| Gráfico 1.4 | Distribuição da freqüência de faixas de percentual de tumor na próstata. | |
| Gráfico 1.5 | Distribuição da freqüência do comprometimento das margens cirúrgicas lateral, vesical e uretral no adenocarcinoma da próstata..... | 53 |
| Gráfico 1.6 | Freqüência do comprometimento das margens cirúrgicas laterais..... | 53 |
| Gráfico 1.7 | Freqüência de infiltração de vesícula seminal..... | |
| Gráfico 1.8 | Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com o PSA pré-operatório (em ng/ml)..... | 61 |
| Gráfico 1.9 | Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com o grau histológico..... | 63 |
| Gráfico 1.10 | Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com a extensão extra-prostática..... | 64 |
| Gráfico 1.11 | Correlação entre percentual do comprometimento prostático pela neoplasia e extensão do tumor às vesículas seminais..... | 65 |
| Gráfico 1.12 | Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com as margens laterais..... | 66 |
| Gráfico 1.13 | Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com a margem vesical..... | 67 |
| Gráfico 1.14 | Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com a margem uretral..... | 67 |
| Gráfico 1.15 | Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com o índice de proliferação celular..... | 68 |
| Gráfico 1.16 | Distribuição do grau histológico de acordo com o PSA pré-operatório. | 70 |

| | | |
|---------------------|--|----|
| Gráfico 1.17 | Distribuição do grau histológico de acordo com a extensão extra-prostática..... | 71 |
| Gráfico 1.18 | Distribuição do grau histológico de acordo com o comprometimento de vesículas seminais..... | 72 |
| Gráfico 1.19 | Distribuição do grau histológico de acordo com a margem vesical..... | 73 |
| Gráfico 1.20 | Distribuição do grau histológico de acordo com as margens laterais... | 73 |
| Gráfico 1.21 | Distribuição do grau histológico de acordo com a margem uretral..... | 74 |
| Gráfico 1.22 | Distribuição do grau histológico de acordo com o índice de proliferação. | |
| Gráfico 1.23 | Distribuição do grau histológico (3+4 X 4+3) de acordo com o PSA pré-operatório..... | 77 |
| Gráfico 1.24 | Distribuição do grau histológico (3+4 X 4+3) de acordo com o percentual de tumor..... | 78 |
| Gráfico 1.25 | Distribuição do grau histológico (3+4 X 4+3) de acordo com o comprometimento de vesícula seminal..... | 79 |
| Gráfico 1.26 | Distribuição do grau histológico (3+4 X 4+3) de acordo com o índice de proliferação celular (Ki67)..... | 80 |
| Gráfico 1.27 | Distribuição da freqüência de infiltração de vesículas seminais de acordo com os níveis de PSA pré-operatório..... | 82 |
| Gráfico 1.28 | Distribuição da freqüência de infiltração de vesículas seminais de acordo com a extensão extra prostática..... | 83 |
| Gráfico 1.29 | Distribuição da freqüência de infiltração de vesículas seminais de acordo com o comprometimento de margem vesical..... | 84 |
| Gráfico 1.30 | Distribuição da freqüência de infiltração de vesículas seminais de acordo com o índice de proliferação celular..... | 85 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1.1 Anticorpos usados para imunohistoquímica..... | 42 |
| Tabela 1.2 Características da amostra de acordo com faixas de percentual de tumor na próstata..... | 60 |
| Tabela 1.3 Características da amostra de acordo com o grau histológico..... | 69 |
| Tabela 1.4 Características da amostra de acordo com o grau histológico intermediário..... | 76 |
| Tabela 1.5 Características da amostra de acordo com o comprometimento de vesículas seminais..... | 81 |
| Tabela 1.6 Características da amostra de acordo com o índice de proliferação celular (Ki67)..... | 86 |
| Tabela 1.7 Dados do plano fatorial da análise de correspondência múltipla..... | 89 |

RESUMO

CÂNCER DE PRÓSTATA: AVALIAÇÃO DE ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS PROGNÓSTICOS EM ESPÉCIMES DE PROSTATECTOMIA RADICAL COM ÊNFASE NAS DIFERENÇAS DE ENTRE OS ADENOCARCINOMAS GLEASON 7(4+3) E 7(3+4). CÉLIA MARIA JESUÍNO BITTENCOURT. O adenocarcinoma da próstata é a terceira causa mais freqüente de óbito por câncer em pacientes acima de 55 anos de idade e a principal em homens acima de 75 anos. Os fatores considerados prognósticos deste carcinoma são nível de PSA, grau histológico (Gleason), estadiamento, margens cirúrgicas e tamanho do tumor. Contudo, o tamanho do tumor como fator prognóstico de recorrência é controverso na literatura. No presente trabalho estudaram-se as relações entre o PSA pré-operatório, comprometimento de vesículas seminais (pT3b ou superior), o grau histológico, a extensão extra prostática, as margens cirúrgicas com a extensão do tumor, o Gleason 7 (3+4) versus 7 (4+3) e a proliferação celular em 48 espécimes de prostatectomia radical devido a adenocarcinoma da próstata nos serviços de anatomia patológica do Hospital Professor Edgard Santos (Hospital das Clínicas de Salvador - BA), CLINNAZA[®] – Clínica Nazaré e Serviço de Oncologia da Bahia (CICAN), no período entre 2000 e 2003. No nosso estudo houve uma relação estatisticamente significativa quando correlacionamos o percentual de comprometimento da glândula por tumor com o nível de PSA pré-operatório, parâmetros histopatológicos e índice de proliferação celular. Todas às varáveis estudadas mostraram significância estatística: PSA pré-operatório ($p= 0,0225$), graduação final do Gleason ($p= 0,0007$), extensão extraprostática ($p= 0,0000$), comprometimento de vesícula seminal ($p= 0,0000$), margens cirúrgicas laterais ($p= 0,0055$), uretral ($p= 0,0052$) e vesical ($p= 0,0007$) e Ki67 ($p= 0,0177$). Em avaliação univariada, demonstramos que há correlação positiva entre a proporção dos padrões de Gleason 3 e 4, nos casos de contagem final 7, com três parâmetros avaliados: porcentagem de tumor na próstata ($p= 0,02$), margem vesical ($p= 0,02$) e índice de proliferação celular ($p= 0,04$). O presente estudo demonstra correlação positiva entre a extensão percentual da neoplasia da próstata e diferenças entre Gleason 3+4 versus 4+3 e outros fatores prognósticos. Este método deve ser considerado nos estudos de correlação entre fatores histopatológicos com as novas metodologias de avaliação prognóstica nas prostatectomias radicais por adenocarcinoma. PALAVRAS CHAVES: Próstata, Câncer, Adenocarcinoma, Prostatectomia.

SUMMARY

PROSTATE CANCER: Evaluation of prognostic histopathological features in radical prostatectomies with emphasis to the differences between tumors with Gleason grade 7(4+3) versus 7(3+4). **CÉLIA MARIA JESUÍNO BITTENCOURT.** Prostate adenocarcinoma is the third cause of death among male cancer patients over 55 years of age and the first cause of death among men over 75 years. Prognostic factors considered in prostate adenocarcinoma are PSA blood level, histological grading (Gleason), clinical staging, surgical margins and tumor size. However, tumor size as a prognostic factor of recurrence is controversial in literature. In the present study tumor extension in prostate, Gleason 7(3+4) X 7(4+3) and cellular proliferation index (Ki-67) were studied in relation to seminal vesicles involvement by tumor (pT3b or more), histological grading, extra-prostatic extension of tumor and surgical margins. Forty eight prostate specimens from radical prostatectomy due to adenocarcinoma were studied. Cases were selected from the Department of Pathology of Hospital Professor Edgard Santos (Hospital das Clínicas de Salvador - BA), CLINNAZA[®] – Clínica Nazaré and Serviço de Oncologia da Bahia (CICAN), from 2000 to 2003. **RESULTS:** There was a statistically significant relation between tumor extension (percentage of glandular involvement by tumor) and pre-operative PSA blood level, histopathological features and cellular proliferation index. All variables studied had statistic significance: pre-operative PSA ($p=0,0225$), Gleason grading ($p=0,0007$), extra-prostatic extension ($p=0,0000$), seminal vesicles involvement ($p=0,0000$), lateral surgical margins ($p=0,0055$), urethral margin ($p=0,0052$), urinary bladder margin ($p=0,0007$) and Ki-67 index ($p=0,0177$). In univariate analysis there was a positive correlation between the proportion of Gleason grade 4 versus Gleason grade 3 in Gleason 7, percentage of tumor extension ($p=0,02$), urinary bladder margin ($p=0,02$) and Ki-67 index ($p=0,04$). The present study reveals a positive correlation between percentages of tumor extension in prostate gland and differences between Gleason score 3+4 versus 4+3 tumors and other prognostic factors. The analysis of these factors should be done when studying prostate specimens from radical prostatectomy procedure due to adenocarcinoma. Key words: Prostate, Carcinoma, Prostatectomy.

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A incidência do câncer de próstata tem aumentado nas últimas décadas, provavelmente devido aos programas de detecção precoce, que incluem exame do toque retal digital, dosagem de PSA (antígeno específico da próstata) e ultrassonografia trans-retal. Esta incidência é variável no mundo, com as maiores taxas encontradas nos Estados Unidos, Canadá e Escandinávia e suas menores taxas detectadas na China e em outros países da Ásia (CRAWFORD, 2003). O carcinoma da próstata é a segunda neoplasia maligna mais freqüente em homens nos Estados Unidos. Por ser de evolução mais lenta, comparativamente a outras neoplasias, é a terceira causa mais freqüente de óbito por câncer em pacientes acima de 55 anos de idade. Em homens acima de 75 anos de idade, é a principal causa de óbito. No Brasil, a prevalência do carcinoma prostático é alta. A estimativa para 2006 é de 47.280 casos novos. De acordo com os dados do INCA (2005), esta neoplasia ocupa o primeiro lugar em incidência por 100.000 habitantes, e primeiro lugar em mortalidade (INCA 2005).

Os fatores prognósticos estabelecidos no carcinoma da próstata pós-prostatectomia radical são: grau histológico, extensão extraprostática, envolvimento de vesículas seminais, margens cirúrgicas, volume tumoral, metástase para linfonodos e ploidia (EPSTEIN, 1994).

O grau histológico de um processo neoplásico é freqüentemente relacionado ao grau de diferenciação das células neoplásicas. Grau pode ser definido como um passo de um processo. Desde o tempo de Virchow, tem sido reconhecido que o grau da neoplasia está relacionado com o potencial maligno (HUMPHREY, 2004).

A graduação histológica é um dos mais importantes fatores preditivos na avaliação de neoplasia da próstata e têm fornecido informações independentes de outros marcadores prognósticos, principalmente quando se refere à extensão do tumor na prostatectomia. Embora vários sistemas de graduação tenham sido descritos na última década, atualmente o sistema de Gleason para carcinoma da próstata é o esquema de graduação mais utilizado nos Estados Unidos e no mundo (HUMPHREY, 2004), sendo, hoje, recomendado por vários grupos como padrão. Este sistema foi desenvolvido pelo Dr. Donald F. Gleason, um patologista de Minnesota (EUA), e por membros de um grupo de pesquisa urológica da Cooperativa de Administração de Veteranos (VACURG) (GLEASON *et al.*, 1974). Trata-se de um sistema de graduação baseado na avaliação do padrão histológico arquitetural de crescimento das células neoplásicas em secções de tecido prostático coradas por Hematoxilina-Eosina (HE), observadas em pequeno aumento (X10) (HUMPHREY, 2004). Gleason reconheceu que o câncer de próstata pode apresentar diferentes padrões arquiteturais no mesmo espécime cirúrgico. Estes padrões são agrupados em cinco graus (1 a 5), sendo o 1 o mais diferenciado e o 5 o menos diferenciado. A graduação final de Gleason para cada tumor é obtida pela identificação e soma dos dois padrões mais prevalentes no tumor, o padrão mais abundante (grau primário) e o segundo padrão mais comum (grau secundário), resultando numa graduação final

que varia de 2 a 10 (SAKR; GRIGNON, 1999). Na graduação final de Gleason, o padrão terciário não é considerado na análise do espécime da prostatectomia (MOSSE *et al.*, 2004).

Se somente um padrão é observado na amostra, este padrão é multiplicado por dois para dar a graduação final. Caso o grau secundário ocupe menos de 3% do total do tumor, este é ignorado, e o grau primário é novamente dobrado para dar a graduação final de Gleason (HUMPHREY, 2004). Se for observado um terceiro padrão, em que este componente seja de um grau maior, mesmo acometendo menos de 5% de todo o tumor, este exercerá uma influência desfavorável no comportamento biológico do paciente (EPSTEIN *et al.*, 2005). Por exemplo, se a graduação final do sistema de Gleason for 5-6 e apresentar um padrão terciário 4 ou 5, ou se a soma final for de 7 e mostrar um padrão terciário de 5, os tumores terão uma progressão como se fossem graus finais 7 e 8, respectivamente. Em suma, o padrão terciário parece piorar o prognóstico da graduação final de Gleason (MOSSE *et al.*, 2004). No entanto, numa conferência de consenso entre patologistas urológicos, realizada em San Antonio (Texas), em 2005, o grupo chegou ao seguinte consenso: em espécimes de prostatectomias radicais, a graduação final de Gleason deve basear-se no padrão primário e secundário, e, caso haja um padrão terciário, este precisa ser mencionado com um comentário à parte, como uma nota (EPSTEIN *et al.*, 2005). Gleason propôs que a graduação final fosse subdividida em baixo grau (de 2 a 6) e alto grau (de 7 a 10) (GLEASON *et al.*, 1974). Posteriormente, Bostwick reviu esta graduação, introduzindo o grau intermediário como graduação final 5 e 6 (BOSTWICK, 1997). Atualmente, existe uma tendência a subclassificar o sistema de

Gleason como de baixo grau (2 a 6), grau intermediário (7) e de alto grau, os demais (CARVALHAL *et al.*, 2000; RENSHAW *et al.*, 1999). Sakr e Grignon dividiram o grau final 7 em duas categorias, que têm significado prognósticos diferentes, baseados no predomínio dos padrões 3 ou 4 (3+4 ou 4+3) (SAKR; GRIGNON, 1999). A graduação final 7 no carcinoma da próstata, com o seu maior componente de tumor padrão 4, está associada, significativamente, com estágio clínico mais avançado, níveis de PSA mais elevados, idades mais avançadas no momento do tratamento e maior proporção de pacientes afro-americanos (SAKR *et al.*, 2000).

Na análise do estadiamento TNM, pT3a é extensão extraprostática, ou seja, câncer da próstata que se estende para fora dos limites anatômicos da glândula propriamente dita (Classificação TNM UICC, 2002). O termo extensão extraprostática foi adotado a partir de recente conferência, em que ficou estabelecido, por consenso, que este substituiria outros termos como invasão capsular, penetração capsular, perfuração capsular, entre outros (SAKR; GRIGNON, 1999). A cápsula prostática não é considerada uma estrutura anatômica bem definida. O termo “cápsula” refere-se à superfície ou ao final do estroma fibromuscular da próstata, onde se observam fibras musculares lisas orientadas transversalmente e comprimidas em meio a colágeno, com uma variação relativa da quantidade em áreas diferentes. Existem três critérios para avaliação da extensão extraprostática, dependendo do local e da composição do tecido extraprostático: 1 – Câncer no tecido adiposo, 2 – Câncer nos feixes vasculo-nervosos e 3 – Câncer no tecido muscular esquelético da parede anterior. A extensão extraprostática, caracterizada pela infiltração de ácinos neoplásicos no tecido adiposo, é facilmente diagnosticada, pois não existe tecido

adiposo no interior da próstata, sendo considerada inequívoca (BOSTWICK; MONTIRONI, 1997). Este aspecto geralmente é observado no tecido adiposo da região póstero-lateral da próstata e circundando as vesículas seminais. Pacientes com neoplasia extraprostática têm sobrevida menor do que aqueles com neoplasia confinada no órgão. Câncer prostático com extensão extraprostática em área limitada ou focal tem uma taxa de recorrência do PSA significativamente menor, quando comparada com tumor no qual este fenômeno é mais extensivo. Na mesma conferência de consenso mencionada anteriormente, foi definido que o diagnóstico de extensão extraprostática focal deve ser estabelecido quando a neoplasia acomete o tecido peri-prostático, mas não excede dois campos microscópicos de grande aumento (X.40) ou não está presente em mais de duas secções distintas em qualquer quantidade de tecido (SAKR; GRIGNON, 1999).

A invasão da vesícula seminal caracteriza-se pela infiltração de carcinoma na camada muscular das vesículas seminais e deve ser diferenciada do envolvimento do tecido adiposo peri-vesical (pT3a) e de tumor envolvendo tecido glandular prostático que pode ser encontrado adjacente à vesícula (pT2). Esta extensão do tumor é caracterizada no sistema TNM como pT3b, e significa um grande risco de progressão da doença (SAKR; GRIGNON, 1999). Progressão da doença foi definida como recorrência clínica local e/ou aparecimento de tumores metastáticos (HUMPHREY; VOLLMER, 1998). O local mais freqüente de invasão da vesícula seminal é o seu segmento proximal (SAKR; GRIGNON, 1999). O comprometimento das vesículas seminais pode ocorrer de maneiras distintas, em ordem decrescente de freqüência: após o envolvimento do tecido adiposo extraprostático, através do

ducto ejaculador, por via hematogênica (HUMPHREY, 2004), e por invasão direta da vesícula seminal na sua porção intraprostática (EPSTEIN *et al.*, 2005).

Em relação às margens cirúrgicas, a margem positiva é determinada pela presença de células neoplásicas na superfície de ressecção da próstata, demarcada com tinta nanquim. A frequência das margens cirúrgicas positivas tem diminuído na última década, provavelmente devido ao refinamento das técnicas cirúrgicas e à detecção precoce de câncer de pequeno volume. As margens cirúrgicas positivas estão relacionadas com o volume tumoral (BOSTWICK; MONTINORI, 1997). O envolvimento da margem pode ocorrer em qualquer estágio (T2 ou T3), e é importante ressaltar que a presença da margem positiva não muda o estadiamento TNM; por exemplo: pT2 não passa a ser pT3, e sim pT2+. A experiência de Sakr e Grignon indica que o ápice é o sítio mais comum de comprometimento de margem na prostatectomia radical, seguido, em ordem decrescente, das regiões pósterolateral, anterior, e colo vesical (SAKR; GRIGNON, 1999). De acordo com outra referência, as margens positivas mais frequentes são aquelas que estão localizadas no ápice (48%), superfícies retal e lateral (24%), colo vesical (16%), e pedículos superiores (10%) (BOSTWICK; MONTINORI, 1997).

Na avaliação morfológica do espécime da prostatectomia radical, podem ser identificados vários aspectos prognósticos independentes, como foi referido anteriormente, o grau histológico de Gleason, estadiamento do tumor, margens cirúrgicas (RENSHAW *et al.*, 1999) e a medida do volume do tumor é um dos aspectos mais controversos. Os críticos questionam se o volume do tumor é um parâmetro prognóstico independente, uma vez que outras variáveis de avaliação são

levadas em conta rotineiramente (EPSTEIN, 2001). A medida precisa do volume do carcinoma da próstata é difícil. A identificação macroscópica, mesmo da massa principal, é freqüentemente incerta. O tumor tende a ter forma irregular com padrão de crescimento infiltrativo e, na maioria dos casos, são multifocais, sendo impossível identificar estes pequenos focos durante o exame macroscópico do espécime cirúrgico. Apesar disso, a maior parte dos médicos e muitos pacientes querem saber claramente se eles estão lidando com um tumor pequeno, de tamanho intermediário ou grande. Atualmente, a estimativa direta e precisa do volume do tumor não é praticada na clínica, porque o tumor nem sempre é palpável (estádio A ou T1) e, quando palpável, é difícil fazer a estimativa do volume em três dimensões. Por esta razão, o estadiamento clínico do câncer da próstata é baseado na estimativa da percentagem da glândula envolvida pelo tumor pela palpação digital (estádio B ou T2) (PARTIN *et al.*, 1988). Nesta classificação clínica, TNM (UICC-2002), o estágio T2 é um tumor confinado à próstata, envolvendo a metade de um lobo ou menos (T2a), ou mais da metade de um lobo, mas não os dois lobos (T2b) ou ambos os lobos (T2c).

O cálculo do volume do tumor no espécime cirúrgico da prostatectomia radical, usando sistemas computadorizados de análise morfométrica de imagem, não está acessível a todos os patologistas, é dispendioso e consome bastante tempo (EPSTEIN, 2001). Existem propostas alternativas mais simples para medir o tamanho do tumor como: percentagem estimada pelo patologista, maior diâmetro do tumor em área focal, número de focos, número de blocos envolvidos, percentagem de blocos envolvidos pela neoplasia e outros. Sabe-se que a análise da percentagem

do tamanho do tumor em relação ao órgão tem o mesmo valor prognóstico que a morfometria de volume e pode ser realizada em qualquer laboratório de anatomia patológica (BILLIS *et al.*, 2003). Em espécimes de prostatectomia radical, a medida da extensão tumoral glandular, usando o método de gradeamento, também tem encontrado correlação com o prognóstico (HUMPHREY; VOLLMER, 1990). Na percentagem estimada pelo patologista, o percentual do tecido prostático envolvido pelo tumor pode ser quantificado por análises morfométricas ou pode ser estimado a olho nu, ao examinar-se as secções após delimitação de todos os focos microscópicos carcinomatosos, demarcados com caneta. Este último método é simples e correlaciona-se bem com as medidas morfométricas (PARTIN *et al.*, 1989; HUMPHREY; VOLLMER, 1990). Está bem estabelecido que o volume tumoral se correlaciona com o grau histológico e prognóstico em carcinoma da próstata. Estas medidas, no entanto, não levam em conta o volume da próstata na qual o tumor está situado. É possível que um nódulo de 1,5 cc a 2,0 cc, numa glândula grande, pareça penetrar menos na cápsula do que um nódulo de tamanho equivalente numa glândula menor (HUMPHREY; VOLLMER, 1990).

Numerosos estudos têm documentado que o tamanho do tumor na glândula prostática é um importante indicador prognóstico. A extensão do tumor tem sido relacionada com: grau histológico, estágio clínico-patológico, progressão tumoral e taxa de sobrevivência (HUMPHREY; VOLLMER, 1990). O volume do câncer e o padrão de Gleason 4 e 5 do tumor correlacionam-se fortemente com metástase, como indicador de progressão tumoral. As inter-relações entre volume do câncer, diferenciação histológica e metástase correlacionam-se de forma significativa com a

penetração do tumor em toda a espessura da cápsula. A probabilidade de metástase é proporcional à área de penetração capsular (STAMEY *et al.*, 1988).

Há vários fatores físicos e biológicos influenciando a habilidade do tumor prostático em desenvolver metástases. Tem sido sugerido que o volume do tumor prostático pode ser o principal determinante deste comportamento biológico e que o sistema de graduação histológica se correlaciona bem com a progressão do carcinoma da próstata. Em geral, o volume tumoral tem se relacionado intimamente com o grau histológico (EPSTEIN, 2001).

Vários estudos sugerem que os tumores no espécime da prostatectomia radical se vêm tornando menores com o tempo, devido ao advento do PSA e à realização de múltiplas biópsias, dirigidas pelo ultra-som, nos diferentes segmentos prostáticos. Estes exames possibilitam o diagnóstico de lesões incipientes precocemente, levando à observação de tumores menores ao exame da peça cirúrgica, os quais podem ser, mais freqüentemente, tumores confinados ao órgão e ressecáveis cirurgicamente (RENSHAW *et al.*, 1997).

Apesar de todos estes fatores prognósticos utilizados na prática atual e do advento do PSA, a avaliação da resposta terapêutica e o comportamento evolutivo dos pacientes necessitam de mais parâmetros, como um painel de marcadores moleculares que permita a correlação prognóstica, à semelhança do que já ocorre em câncer de mama e endométrio. Há controvérsias sobre o perigo que os tumores de próstata representam se todos estes cresceriam e tornar-se-iam uma ameaça para a vida ou se alguns ou a maioria deles são tumores indolentes no homem idoso, para o qual o tratamento pode causar mais risco do que o tumor em si

(KESHGEGIAN *et al.*, 1998). Sabe-se que muitos pacientes com câncer de próstata têm sido diagnosticados com doença localizada e tem havido um aumento concomitante da taxa de prostatectomia radical. Destes homens, 30% a 40% não foram curados somente com a cirurgia, o que acentua a necessidade de definir características clínicas e patológicas que determinem o aumento do risco de progressão da doença após tratamento cirúrgico e definam melhor quem terá benefício com terapia adjuvante (BETTENCOURT *et al.*, 1996).

O potencial de crescimento tumoral é uma característica importante. O crescimento do câncer da próstata e as taxas de progressão podem variar grandemente entre tumores de graus e estádios similares (BETTENCOURT *et al.*, 1996). Numa reunião de consenso realizada em 1999, o Colégio Americano de Patologistas classificou os fatores prognósticos em três categorias. Na categoria 1, foram incluídos fatores de importância prognóstica comprovada: PSA, Gleason, estágio e margens cirúrgicas; na categoria 2, fatores muito estudados mas cuja importância ainda necessita validação: volume tumoral, tipo histológico e ploidia do DNA; enquanto, na categoria 3, estão outros fatores ainda não suficientemente estudados para demonstrar seu valor prognóstico: invasão perineural, diferenciação endócrina, densidade microvascular, marcadores de proliferação (PCNA, MIB-1), cariometria e outros (MONTIRONI *et al.*, 2003). Embora o grau histológico forneça algumas informações no momento do diagnóstico, informações adicionais para distinguir os carcinomas agressivos dos indolentes seriam necessárias.

Vem se dando maior atenção para marcadores moleculares como um possível meio de se obter estas informações. Um grupo de marcadores moleculares de

grande interesse é aquele que mede o índice proliferativo do tumor (KESHGEGIAN *et al.*, 1998). O estudo da atividade proliferativa celular tem mostrado resultados promissores como, por exemplo, uma técnica usada para prever recorrência de doença após cirurgia ou tratamento radioterápico em câncer de próstata (SCALZO *et al.*, 1998).

O antígeno Ki 67 é uma proteína nuclear expressa durante o ciclo celular nas fases G1, S, G2, e M, porém não na fase G0 ou nas fases iniciais de G1. O marcador nuclear Ki 67 tem sido relacionado à agressividade biológica e ao prognóstico em vários carcinomas, e, quanto maior o índice de proliferação, maior a agressividade do carcinoma (BETTENCOURT *et al.*, 1996).

Estudos prévios do antígeno Ki 67, no câncer de próstata, têm mostrado relação variável com o estágio e o grau do tumor, embora tenha sido encontrada associação significativa entre a expressão do Ki 67 e o tempo de progressão, metástase e volume tumoral.

Ki 67 clone Ki S5 é um anticorpo monoclonal de porções recombinantes do antígeno Ki 67, que apresenta padrão de marcação nuclear em espécimes incluídos em parafina idênticos aos anticorpos monoclonais Ki 67 em secções de tecido fresco (BETTENCOURT *et al.*, 1996). Desde a geração deste anticorpo, numerosos estudos investigaram a relevância prognóstica da proliferação celular nos cânceres de próstata (ERBERSDOBLER *et al.*, 2002).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar em espécimes cirúrgicos de prostatectomia radical, um conjunto de dados anatomopatológicos de significado prognóstico, relacioná-los entre si e com o PSA pré-operatório, enfatizando possíveis diferenças na graduação final 7 (3+4) x (4+3) de Gleason.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudar a extensão tumoral e relacioná-la com PSA pré-operatório, grau histológico de Gleason, extensão extraprostática (estádio pT3a), invasão das vesículas seminais (estádio pT3b), margens cirúrgicas comprometidas (vesical, uretral e circunferencial) e índice de proliferação celular (Ki67).
2. Estudar a graduação de Gleason e relacioná-la com PSA pré-operatório, grau histológico de Gleason, extensão extraprostática (estádio pT3a), invasão das vesículas seminais (estádio pT3b), margens cirúrgicas comprometidas (vesical, uretral e circunferencial) e índice de proliferação celular (Ki67).
3. Estudar a contagem final 7 de Gleason analisando comparativamente a contagem final 3+4 vs 4+3 em relação a PSA pré-operatório, extensão tumoral, extensão extraprostática (estádio pT3a) , invasão das vesículas seminais (estádio pT3b),

margens cirúrgicas comprometidas (vesical, uretral e circunferencial) e índice de proliferação celular (Ki67).

4. Estudar a invasão das vesículas seminais e relacioná-la com PSA pré-operatório, extensão extraprostática (estádio pT3a), margens cirúrgicas comprometidas (vesical, uretral e circunferencial) e índice de proliferação celular (Ki67).

5. Estudar o índice de proliferação celular (Ki67) e relacioná-lo com PSA pré-operatório, extensão extraprostática (estádio pT3a) e margens cirúrgicas comprometidas (vesical, uretral e circunferencial).

6. Fazer uma análise fatorial de correspondência múltipla entre as variáveis estudadas.

3 JUSTIFICATIVA

Uma das principais questões no estudo dos espécimes das prostatectomias radicais por adenocarcinoma da próstata para o patologista e o urologista, é a identificação dos fatores prognósticos que podem prever a sobrevida do paciente.

Os parâmetros histopatológicos padronizados para avaliação dos espécimes de prostatectomia radical incluem grau histológico de Gleason, volume tumoral, extensão extra prostática, margens cirúrgicas positivas, invasão de vesículas seminais e metástase em linfonodos. O volume do tumor é um dos aspectos patológicos mais controversos descritos como medida nos espécimes de prostatectomia radical. Uma vez que há dados divergentes na literatura, decidimos avaliar a extensão do tumor nos espécimes de prostatectomias radicais e fazer a correlação com os parâmetros histológicos já estabelecidos.

Sabe-se que o grau histológico fornece algumas informações no momento do diagnóstico, porém informações adicionais para distinguir os carcinomas agressivos dos indolentes são desejadas. Há dados da literatura que sugerem que adenocarcinomas de próstata com grau 7 (3+4) de Gleason e 7 (4+3) teriam comportamento e prognóstico diferentes. A hipótese a ser avaliada no presente trabalho é que haja diferenças entre estas graduações de adenocarcinoma de próstata em relação a outros parâmetros prognósticos.

A avaliação da proliferação celular tem sido realizada em tumores. Múltiplos estudos em diversos tipos de tumores têm correlacionado o índice de proliferação celular com prognóstico. Assim decidimos avaliar também a proliferação celular do tumor nos espécimes de prostatectomias radicais e fazer a correlação com os

achados histológicos já estabelecidos, uma vez que há dados divergentes na literatura. Alguns trabalhos demonstram que a proliferação celular pode ser fator de progressão independente após prostatectomia radical (BETTENCOURT et al., 1996). Outros mostram uma correlação fraca ou ausente na recorrência de neoplasia após prostatectomia radical (LEITE et al., 1999).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 EXAME ANÁTOMO-PATOLÓGICO DO ESPÉCIME DE PROSTATECTOMIA RADICAL

O material foi obtido de 48 pacientes consecutivos que se submeteram a prostatectomia radical por adenocarcinoma da próstata nos serviços de anatomia patológica: do Hospital Professor Edgard Santos (Hospital das Clínicas de SSA-BA), CLINNAZA - Clínica Nazaré e Serviço de Oncologia da Bahia (CICAN), de 2000 a 2003, e que não tinham história de terapia hormonal ou radioterapia no pré-operatório. As prostatectomias radicais foram processadas de acordo com o método preconizado por Billis (BILLIS, 2003). A próstata e vesículas seminais previamente fixadas em formalina a 10%, foram totalmente pintadas com tinta Nanquim para avaliação das margens cirúrgicas e extensão extra capsular (Figura 1.1).

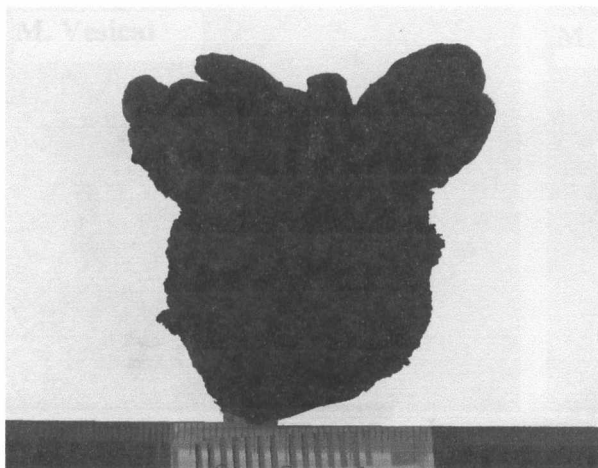


Figura 1.1 Próstata, vesículas seminal direita e esquerda e ductos deferente direito e esquerdo pintados com tinta Nanquim.

Para avaliação das margens de ressecção vesical e uretral foram obtidos cones de cada uma destas regiões procedendo-se cortes longitudinais e processando-se de 8 á 12 fragmentos de cada cone (Figura 1.2).

As vesículas seminais foram seccionadas da próstata sendo 33 separadas em 3 porções: proximal, média e distal e 15 separadas num corte transversal de toda a superfície (Figura 1.3). Os ductos deferentes foram avaliados em suas porções proximais à próstata em todos os espécimes.

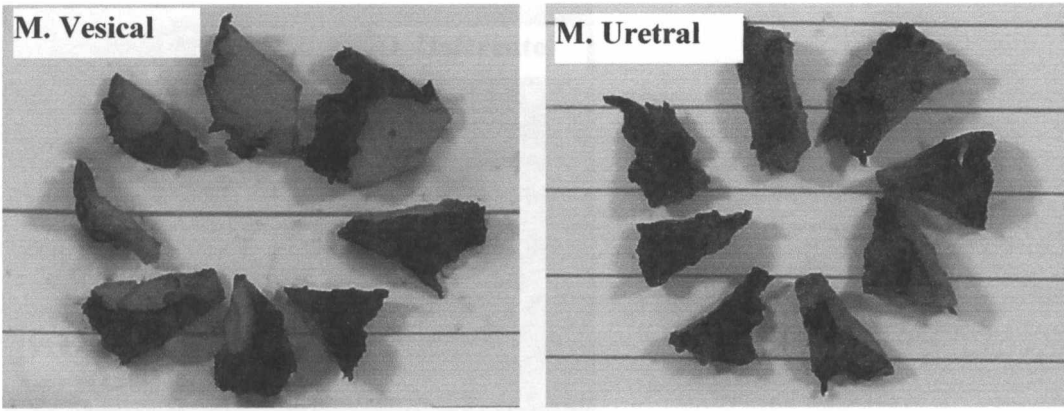


Figura 1.2 Ressecção em cone das margens vesical e uretral, onde foram feitas oito secções de cada uma.

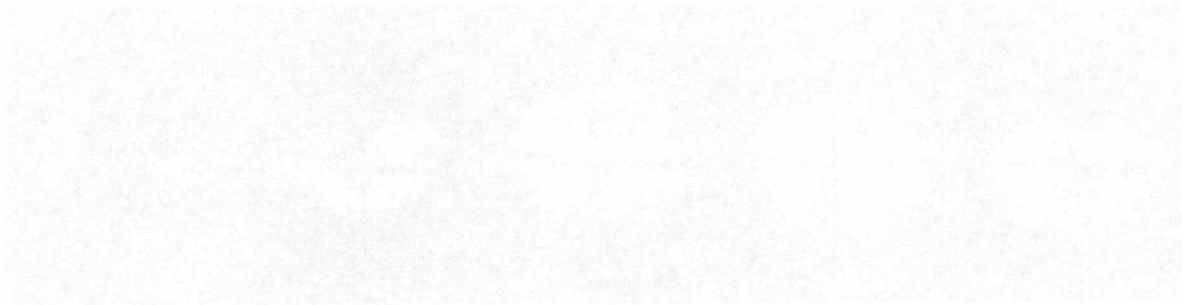


Figura 1.3 (Faint text describing the image content, likely related to the histological findings mentioned in the text below.)

As próstatas foram simetricamente divididas e as partes inferiores foram realizadas seções regulares de 16 a 40 micrometros de espessura. Do restante do órgão, foram realizadas seções em cortes transversais (3 seções com 7%) foram

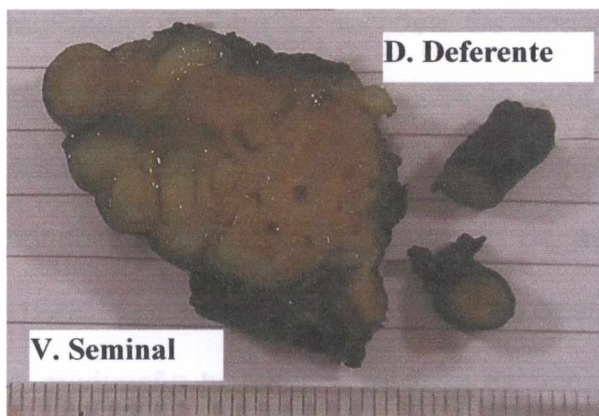


Figura 1.3 Superfície de corte de uma vesícula seminal e ducto deferente.

As próstatas foram seccionadas transversalmente obtendo-se fatias de 0,3 a 0,5 cm de espessura. Cada fatia foi seccionada em quadrantes cujos fragmentos foram processados em toda a sua extensão (Figura 1.4).

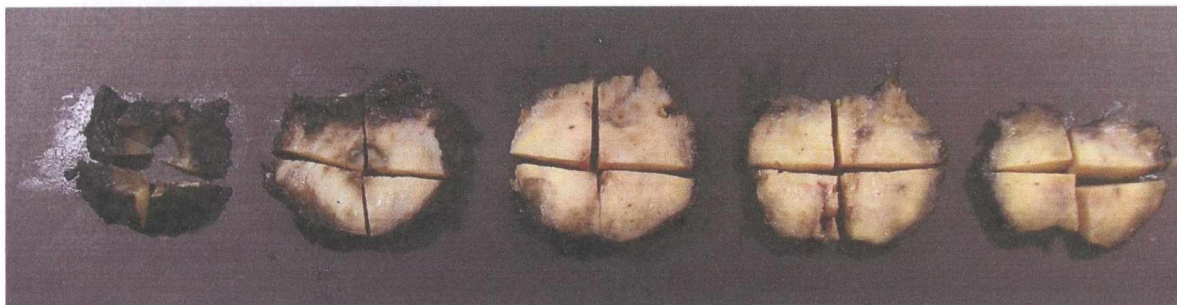


Figura 1.4 Superfície de corte das fatias da próstata, seccionada em quadrantes. Porção superior da esquerda para a direita.

As próstatas foram submetidas integralmente a estudo histopatológico, e foram realizados estudos de 16 a 40 quadrantes por órgão, em função do volume do órgão, com uma média de 28,5 secções por próstata. Em 33 espécimes (68,7%) foram

realizadas de 24 a 32 secções. Os blocos de tecido foram embebidos em parafina, cortados com 6µm e uma secção de cada bloco foi corada em hematoxilina e eosina. Após a confecção das lâminas e exame microscópico, a presença de adenocarcinoma foi diagnosticado de acordo com o critério de Mostofi & Price (1973). O diagnóstico foi baseado no desarranjo arquitetural e infiltração do estroma. A graduação histológica foi feita de acordo com o sistema de Gleason modificado (EPSTEIN at al., 2005).

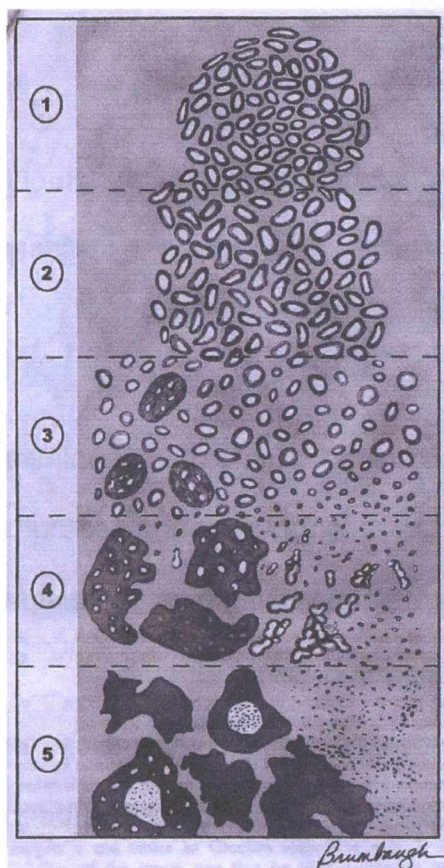


Figura 1.5 Diagrama esquemático do sistema de graduação de Gleason modificado (2005).

Carcinoma prostático com graduação final de 2-6 foram considerados de baixo grau, graduação final 7 de grau intermediário e de 8-10 foram considerados de alto grau.

A identificação da área do tumor para avaliar a extensão foi feita com exame a olho nu das lâminas após termos circulado todos os focos de carcinoma identificados microscopicamente com uma caneta de marcar.

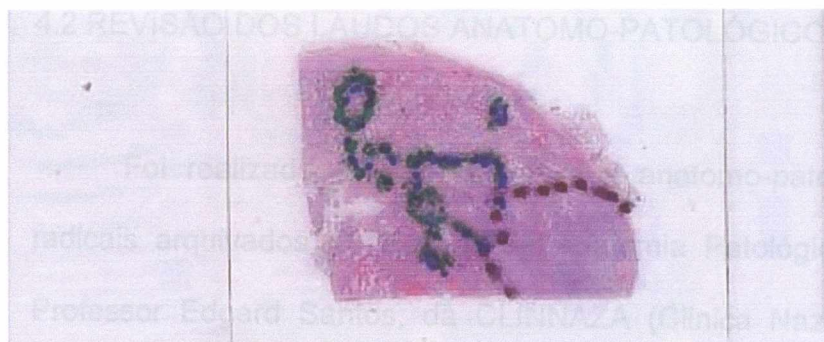


Figura 1.6 Lâmina de um quadrante da próstata corada em HE, exibindo a área do tumor marcada em caneta.

A estimativa da extensão do tumor foi feita através de um método semiquantitativo que consiste em desenhar a área tumoral em folha de papel representando os quadrantes nas diferentes fatias obtidas, contendo oito pontos equidistantes em cada quadrante (Figura em anexo 1).

Somente foram contados os pontos situados dentro da área tumoral obtendo-se assim um percentual de pontos positivos do total presente em todos os quadrantes examinados, representando então a estimativa da extensão do tumor.

Foram avaliados a extensão extra-prostática e o envolvimento das vesículas seminais e ductos deferentes, assim como as margens cirúrgicas laterais, vesical e uretral. Em cada próstata examinada foi avaliado o comprometimento das margens

cirúrgicas laterais quanto a sua localização se posterior, póstero-lateral, lateral, anterior e antero-lateral.

4.2 REVISÃO DOS LAUDOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

Foi realizada revisão dos laudos anatomo-patológicos de prostatectomias radicais arquivados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, da CLINNAZA (Clinica Nazaré) e CICAN, emitidos no período de 1 de julho de 2000 a 31 de dezembro de 2003 com objetivo de reavaliar cada peça cirúrgica com os respectivos fatores prognósticos diagnosticados no período, idade, estadiamento clínico.

4.3 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DAS PEÇAS

Os cortes histológicos corados pela hematoxilina e eosina dos pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma da próstata foram reavaliados pelo patologista para confirmação diagnóstica, avaliação da percentagem de tumor no órgão e dos fatores prognósticos de importância comprovada.

4.4 IMUNOISTOQUÍMICA

Das lâminas, coradas em HE, Identificou-se o quadrante de cada próstata mais acometido pelo adenocarcinoma. Nos blocos de parafina destes quadrantes foram realizados cortes histológicos de 4 μm , que foram submetidos à técnica padrão, utilizando-se anticorpos monoclonais disponíveis comercialmente. A especificidade e origem dos anticorpos estão listadas na Tabela 1.1. A detecção do anticorpo ligado especificamente ao antígeno foi realizada através do método de imunoperoxidase indireta com amplificação pela Estreptoavidina-Biotina. Para evitar que o corte se desprenda da lâmina durante o procedimento, as lâminas foram previamente tratadas com Silano a 2%. As secções de 4 μm de espessura foram tomadas nestas lâminas previamente tratadas e a desparifinização e reidratação foram realizadas com xilol e álcool progressivamente hidratado (95%, 70% e 50%). As secções foram posteriormente colocadas em alta temperatura (95 - 99°C) em solução de tampão citrato 0,01 M pH 6, durante 30 minutos para recuperação antigênica. Realizada a incubação com anticorpos, como especificados nas etapas de incubação abaixo descritas. Entre as incubações e no final da coloração, as lâminas foram lavadas em tampão fosfato (PBS Tween 20 0,1%, pH 7.4). As lâminas foram então mergulhadas em solução contendo o substrato e cromógeno durante 1 minuto, contra coradas em hematoxilina de Harris e montadas com bálsamo.

Etapas de incubação: Anticorpo primário diluído em solução diluente bloqueadora e Kit Dako LSAB (Carpinteria, Califórnia, USA).

Tabela 1.1 Anticorpos usados para imunohistoquímica.

| Anticorpo | Origem | Especificidade | Diluição |
|-----------|-------------------|-----------------------------------|----------|
| Ki67 | Dako [®] | Indicador de proliferação celular | 1:5 |
| Vimetina | Dako [®] | Proteína do citoesqueleto | 1:50 |

4.5 ANÁLISE DA IMUNOISTOQUÍMICA

A reação para o anticorpo monoclonal Ki67 foi considerada positiva quando observamos núcleos corados em marrom. A intensidade da reação não foi levada em consideração.

A avaliação da reação foi realizada por um programa computadorizado, imagem pro-plus.

Foram escolhidos 10 campos de 400X de cada quadrante da próstata, partindo da área onde havia maior concentração de núcleos marcados pelo Ki67. Estas imagens de cada campo foram salvas no computador e foi realizado a contagem de todas as células, núcleos, positivos e negativos de cada campo, fazendo a proporção de núcleos marcados sobre o total de núcleos.

A vimetina que identifica citoesqueleto de células mesenquimais foi utilizada para avaliar a preservação antigênica do tecido.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.6.1 Teste de Kruskal-Wallis

(Software: SPSS for Windows - Versão 11.0)

Foi utilizado para comparar três ou mais grupos.

Foi utilizado com o propósito de verificar se houve diferença entre o grau histológico nas diversas faixas de percentual de tumor na próstata.

Foi utilizado para verificar se existe diferença quanto à dosagem de PSA pré-operatório nas diversas categorias de percentual de tumor na próstata.

4.6.2 Procedimentos não paramétricos de Holmes para comparações múltiplas.

(Proc IML do Software: The SAS system for windows – Versão 8.2)

Foi utilizado com o propósito de realizar comparações múltiplas, pares de grupos, identificando quais destes diferem.

Objetivando identificar quais pares de categorias de percentual de tumor na próstata diferem quanto às dosagens de PSA pré-operatório.

Visando identificar os pares de faixas de percentual de tumor na próstata que diferem entre si, quanto ao grau histológico.

4.6.3 Teste de Mann-Whitney

(Software: SPSS for Windows – Versão 11.5)

Foi utilizado com o propósito de comparar dois grupos independentes com variáveis mensuradas no mínimo em escala ordinal.

4.6.4 Teste exato de Fisher

(Software: The SAS system for windows – Versão 8.2)

Foi utilizado para verificar a relação entre duas variáveis qualitativas (categóricas), visando verificar se existe associação (dependências) entre elas.

4.6.5 Análise Fatorial de Correspondências Múltiplas

(Software: SPAD- Systeme Portable Pour l'Analyses Des Donnees for windows – Versão 3.5).

A análise fatorial de correspondências múltiplas, com técnica multivariada, foi aplicada visando identificar as inter-relações existentes entre as diversas categorias das variáveis deste estudo, permitindo verificar a associação entre elas considerando o efeito de todas as outras.

Foi utilizado para avaliar o estudo simultâneo das interações entre a, porcentagem de tumor na próstata, grau histológico, extensão extra-prostática, comprometimento de vesícula seminal, margens cirúrgicas laterais, uretral e vesical e Ki67.

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente projeto prevê análise retrospectiva de blocos e lâminas de tecidos parafinados com diagnóstico de adenocarcinoma da próstata obtidos do arquivo dos laboratórios de anatomia patológica do hospital Professor Edgard Santos, do Serviço de oncologia da Bahia (CICAN) e da CLINNAZA – Clínica Nazaré. Os espécimes cirúrgicos das prostatectomias foram encaminhados aos respectivos laboratórios no período de 2000 a 2003. O tratamento dos pacientes foi realizado quando da exérese da próstata. Cumpre ressaltar que as amostras foram liberadas conservando a confidencialidade da identidade dos pacientes.

O presente trabalho não vai interferir no seguimento destes pacientes porém pode adicionar conhecimento para futuras intervenções ou condutas nesta patologia que venha a beneficiar outros pacientes.

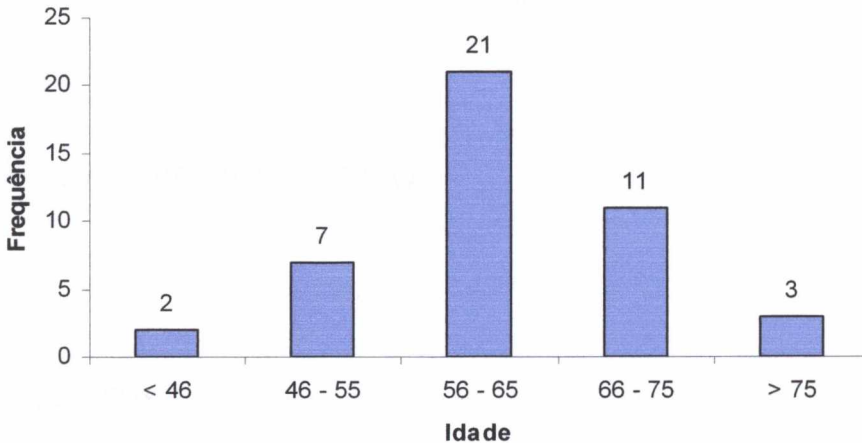
Devido ao exposto o projeto em questão não necessita de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

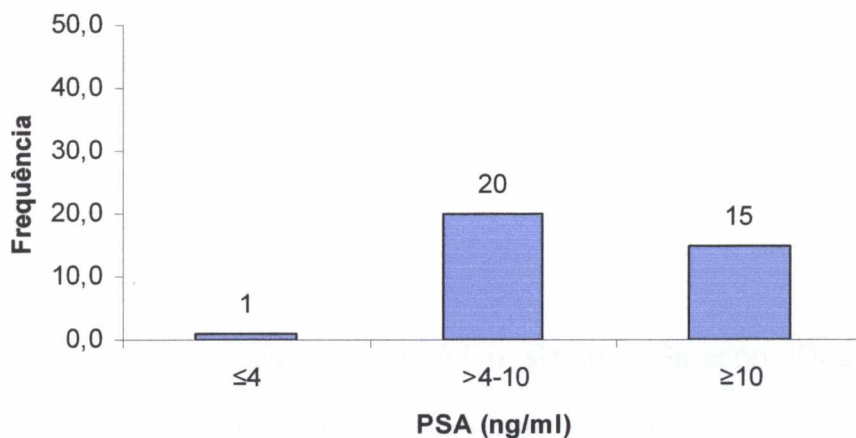
No período de julho de 2000 a dezembro de 2003, foram realizados estudos anátomo-patológico de 48 espécimes cirúrgicos de prostatectomia radical. Trinta e quatro pacientes foram avaliados no Hospital das Clínicas (70,8%), doze na CLINNAZA (25%) e dois no CICAN (4,2%). Os pacientes apresentavam idade média de 63 anos, com mediana de 63 anos, variando de 37 a 78 anos. Em 47,7%, a idade variou de 56 a 65 anos.

Gráfico1.1 Distribuição da freqüência das idades do pacientes



O PSA pré-operatório dos pacientes variou de 0,8ng/ml a 41ng/ml, com uma média de 11,4ng/ml e mediana de 8,6ng/ml. Todos os pacientes apresentavam PSA pré-operatório acima de 4,0 ng/ml, exceto um como está representado no gráfico 1.2. Em 12 pacientes não se obteve informação sobre o PSA, correspondendo a 25% do total.

Gráfico1.2 Distribuição da freqüência dos pacientes de acordo com a faixa de PSA.



5.2 EXAME ANÁTOMO-PATOLÓGICO

5.2.1 Próstata

5.2.1.1 Macroscopia

As próstatas pesaram de 15g a 70g, com média de 38g. O volume da medida, calculado em cm do comprimento X largura X altura, variou de 17cc a 202,5cc, com uma média de 60,9cc. As próstatas foram submetidas integralmente a estudo

histopatológico, e foi realizado o estudo de 16 a 40 quadrantes por órgão, com uma média de 28,5 secções em cada próstata. Em 33 espécimes (68,7%) foram realizadas de 24 a 32 secções.

5.2.1.2 Microscopia

Todas as próstatas apresentavam adenocarcinoma do tipo acinar.

Em relação à neoplasia intra-epitelial de alto grau da próstata (NIP), 22 (45,8%) dos 48 casos de adenocarcinoma apresentavam esta associação.

5.2.1.2.1 *Grau Histológico*

A graduação histológica utilizada foi o sistema Gleason. Dos 48 casos, 19 (39,6%) foram classificados como de baixo grau, sendo dois casos (4,2%) contagem final 5 e 17 casos (35,4%) contagem final 6. Vinte casos (41,7%) foram classificados como grau intermediário, contagem final 7. Nove casos (18,7%) foram de alto grau com seis (12,5%) contagem final 8 e três (6,2%) contagem final 9, respectivamente. O gráfico 1.3 mostra a distribuição da frequência dos diversos graus histológicos de Gleason e a figura 1.5 ilustra os diferentes graus histológicos encontrados.

Gráfico1.3 Distribuição da frequência quanto ao grau histológico no carcinoma da próstata.

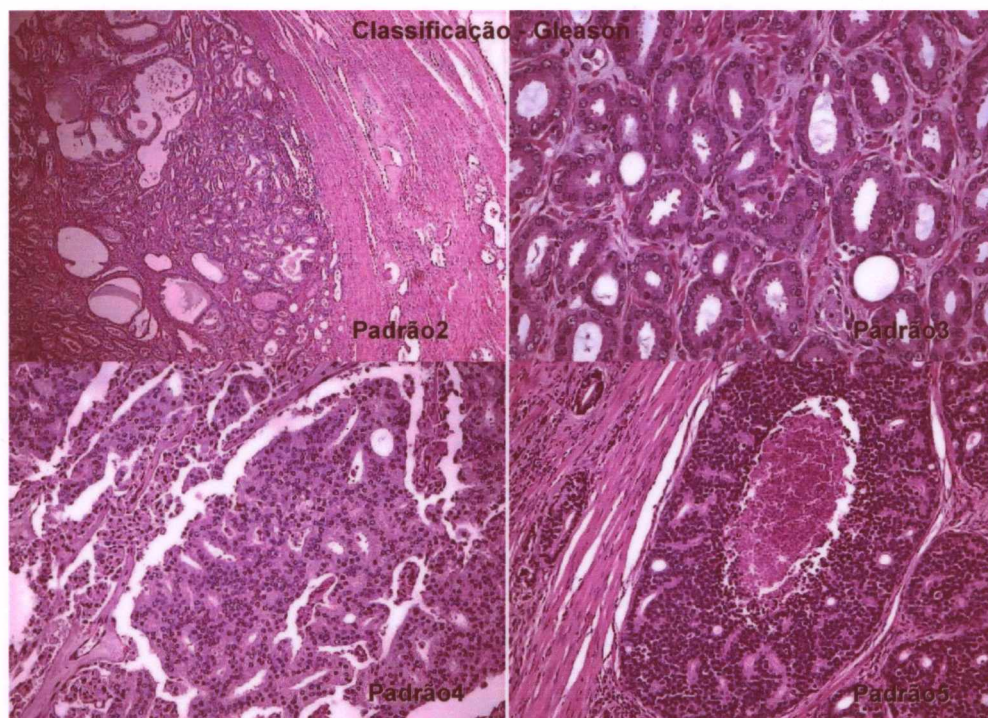
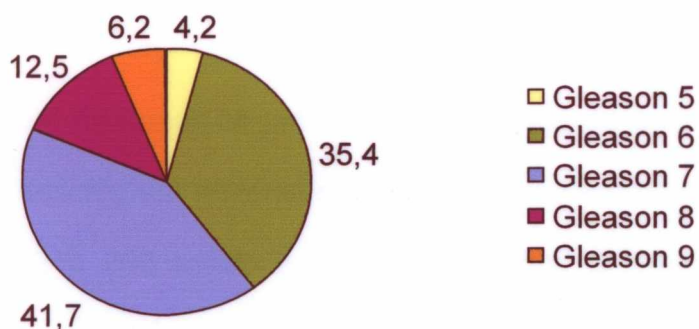


Figura 1.7 No painel observa-se quatro padrões histológicos de Gleason. O padrão 2 caracteriza-se por nódulo circunscrito composto por acinos de tamanhos médios, uniformes ou discretamente variados (HE 40X). O padrão 3 mostra glândulas neoplásicas isoladas

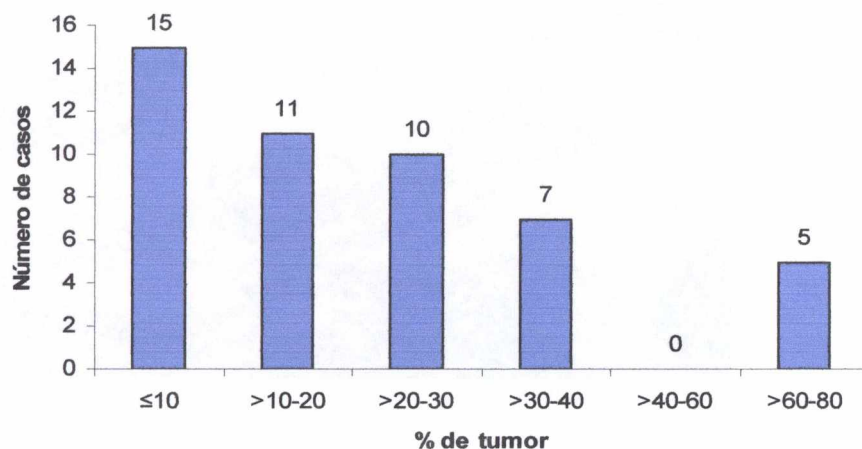
infiltrando o estroma fibromuscular, dissociando fibras musculares (HE 100X). O padrão 4 mostra aspecto cribriforme com bordas irregulares e fusão de ácinos (HE 100X). O padrão 5 exibe área cribriforme com necrose central, aspecto de comedocarcinoma (HE 100X).

5.2.1.2.2 *Extensão do tumor na próstata*

O percentual de tumor na próstata foi calculado de acordo com a avaliação semiquantitativa descrita em material e métodos. O número de pontos ocupados por tumor variou de 2 a 202 sendo a média 44 pontos. O número total de pontos considerados variou de 128 a 320 sendo a média 206 pontos (anexo 2).

Esta avaliação semiquantitativa da extensão do tumor no órgão demonstrou que a neoplasia ocupou de 1,0% a 78,9% do órgão, com média de 22% e a mediana 54%. Observou-se que 15 casos (31,3%), das próstatas examinadas apresentavam percentual de tumor na faixa de 1,0 a 10,0%.

Gráfico1.4 Distribuição da frequência de faixas de extensão percentual de tumor na próstata.



5.2.1.2.3 Extensão extra-prostática

Das 48 próstatas examinadas 17 (35,4%) apresentavam extensão extra-prostática, caracterizada por ácinos neoplásicos malignos, infiltrando o tecido adiposo peri-prostático (Figura 1.8).

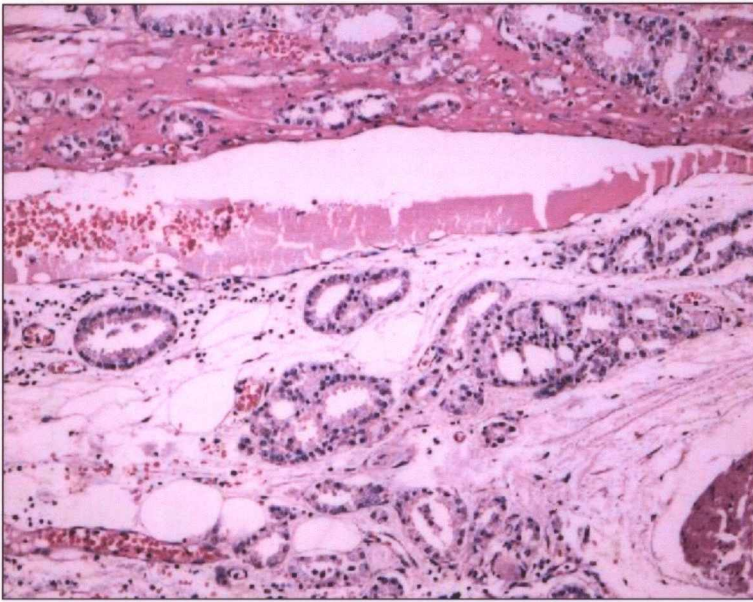


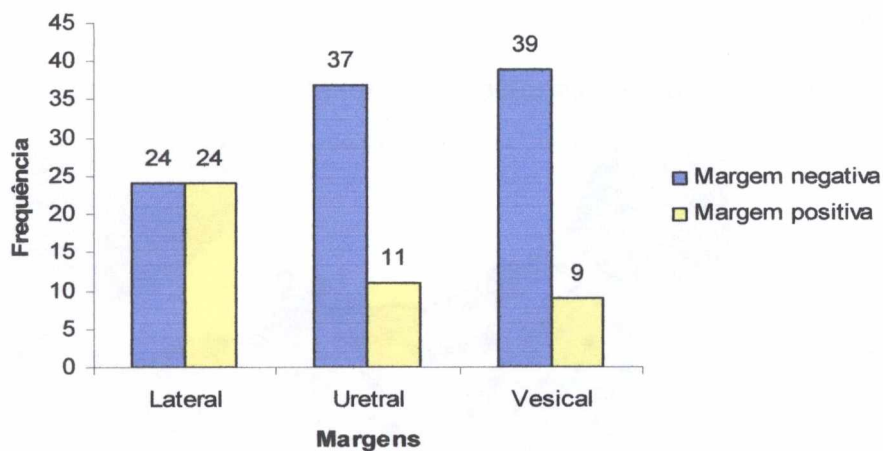
Figura1.8 Observa-se tecido adiposo peri-prostático infiltrado por glândulas neoplásicas caracterizando uma extensão extra-prostática (HE 100X).

5.2.1.2.4 *Comprometimento de margens cirúrgicas*

Em relação às margens cirúrgicas laterais dos espécimes, 24 próstatas, ou seja, a metade dos casos (50%), era positiva.

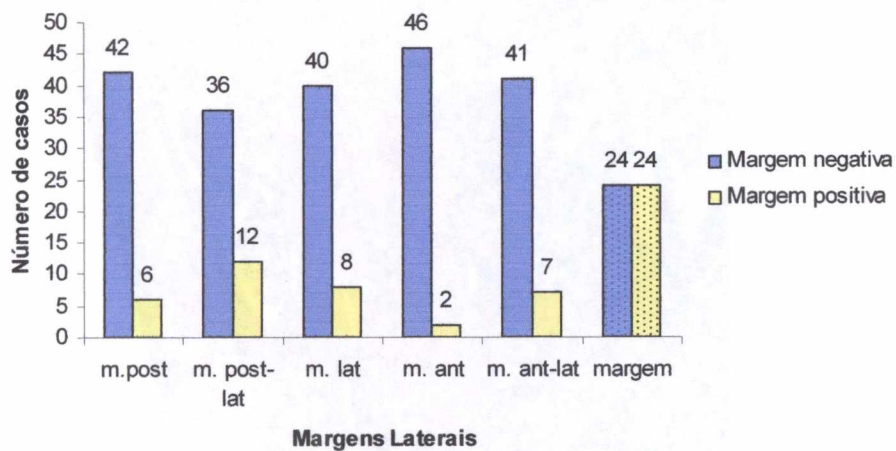
As margens uretrais estavam comprometidas em 11 próstatas (22,9%) e as margens vesicais em 9 (18,75%).

Gráfico 1.5 Distribuição da frequência do comprometimento das margens cirúrgicas lateral, vesical e uretral nos espécimes estudados de adenocarcinoma da próstata.



No gráfico 1.6 vemos que a margem pósterolateral foi a mais acometida, seguida da margem lateral e antero-lateral.

Gráfico 1.6 Frequência do comprometimento das margens cirúrgicas laterais.



As figuras 1.9 e 1.10 mostram, respectivamente, adenocarcinomas da próstata exibindo ácinos neoplásicos na margem delimitada em tinta Nanquim (as glândulas parecem cortadas ao meio) demonstrando comprometimento de margem, e na figura 1.10 vê-se delgado tecido fibromuscular interpondo-se às glândulas atípicas e margem em Nanquim, caracterizando uma margem livre.

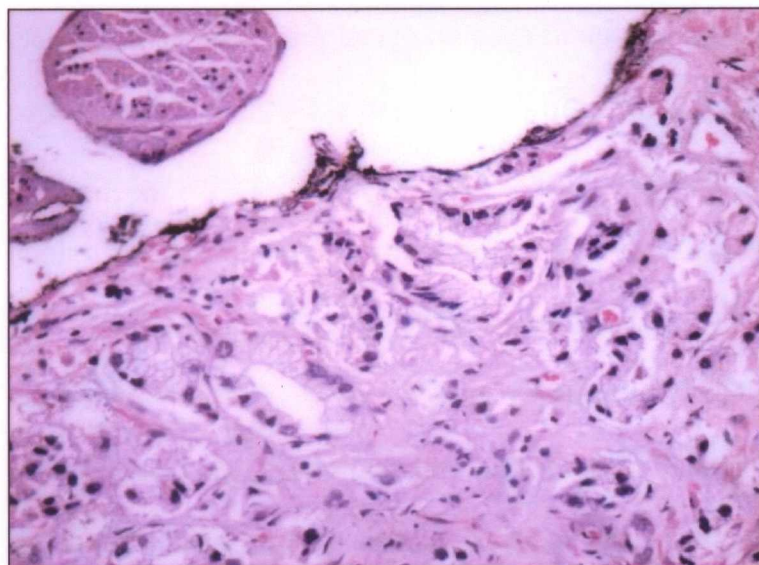


Figura 1.9 Adenocarcinoma da próstata comprometendo a margem cirúrgica que está pintada de tinta Nanquim (HE 400X).

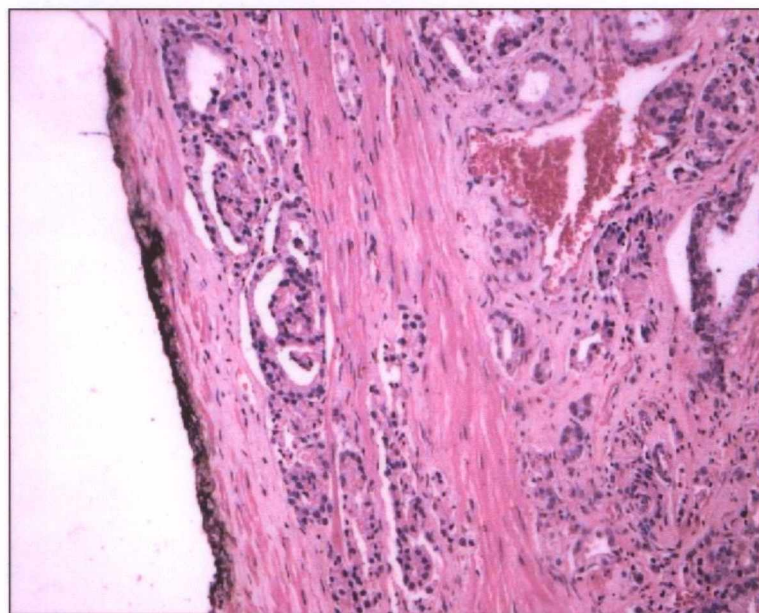


Figura 1.10 Observam-se ácinos neoplásicos que não comprometem a margem cirúrgica que está pintada de tinta Nanquim, caracterizando uma margem livre (HE,100X).

5.2.2 Vesículas seminais

As vesículas seminais mostravam-se livres de neoplasia em 37 dos 48 espécimes estudados (77,1%). Dos 11 casos (22,9%) comprometidos, sete (14,6%) exibiam infiltração neoplásica na parede de ambas as vesículas (bilateralmente), dois casos (4,2%) na VSD e dois (4,2%) na VSE. Cinco casos (10,4%) dos espécimes cirúrgicos examinados mostravam comprometimento dos ductos deferentes e todos tinham comprometimento simultâneo de uma ou ambas as vesículas seminais.

Na figura 1.11 observa-se vesícula seminal sem infiltração de adenocarcinoma, pois os ácinos neoplásicos infiltram apenas o tecido adiposo perivesical, e não comprometem a camada muscular da parede da vesícula seminal, demonstrando tratar-se de extensão extraprostática. A figura 1.12, por outro lado, demonstra células neoplásicas atípicas infiltrando a camada muscular da parede da vesícula seminal, determinando o comprometimento da mesma.

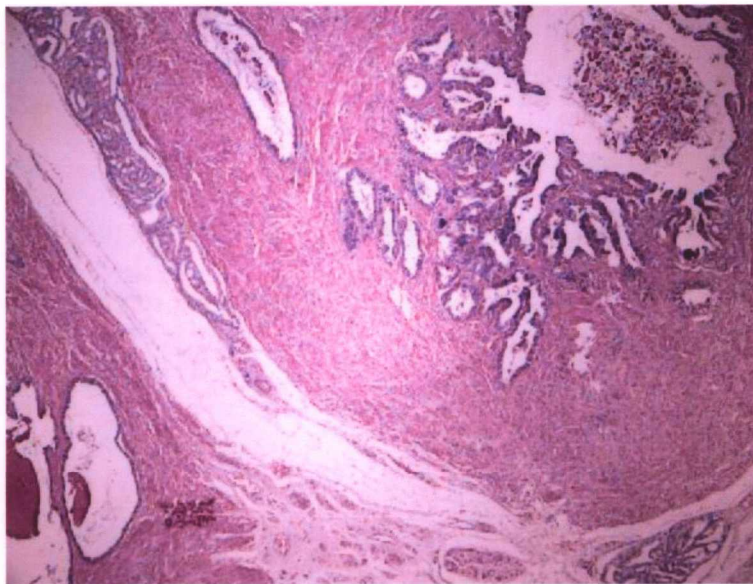


Figura 1.11 Observa-se adenocarcinoma infiltrando o tecido adiposo que circunda a vesícula seminal, demonstrando um exemplo de extensão extra-prostática sem invasão de vesícula seminal (pT3a);(HE, objetiva 4X).

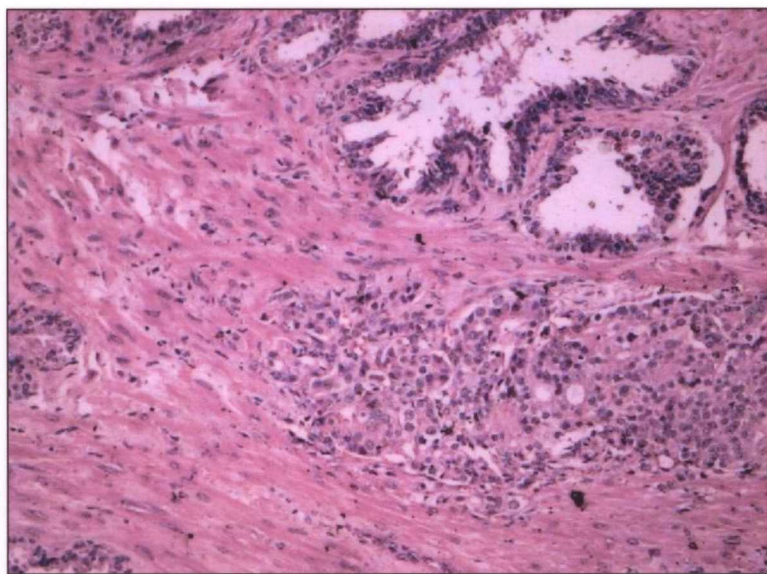


Figura 1.12 Observam-se ácinos neoplásicos Infiltrando a camada muscular da parede da vesícula seminal (pT3b); (HE, objetiva 10X).

5.2.3 Linfonodos ilíacos

Dos 48 espécimes de prostatectomia radical, 34 (71%) estavam acompanhados dos linfonodos ilíacos bilaterais, um caso apresentava infiltração metastática pelo adenocarcinoma.

5.3 EXAME IMUNOISTOQUÍMICO

5.3.1 Antígeno Ki67

O índice de proliferação celular medido através da avaliação do Ki67 dos pacientes variou de 0,0% a 8,1%, com uma média de 1,4% e uma mediana de 0,9%. Apenas quatro apresentavam marcação para Ki67 acima de 3,0%. As figuras 1.13 e 1.14 mostram, respectivamente adenocarcinomas da próstata com reação imunoistoquímica para proliferação celular, sendo que a primeira exhibe marcação numa faixa de >0,0 até 3,0% e a segunda figura a marcação está acima de 3,0%.

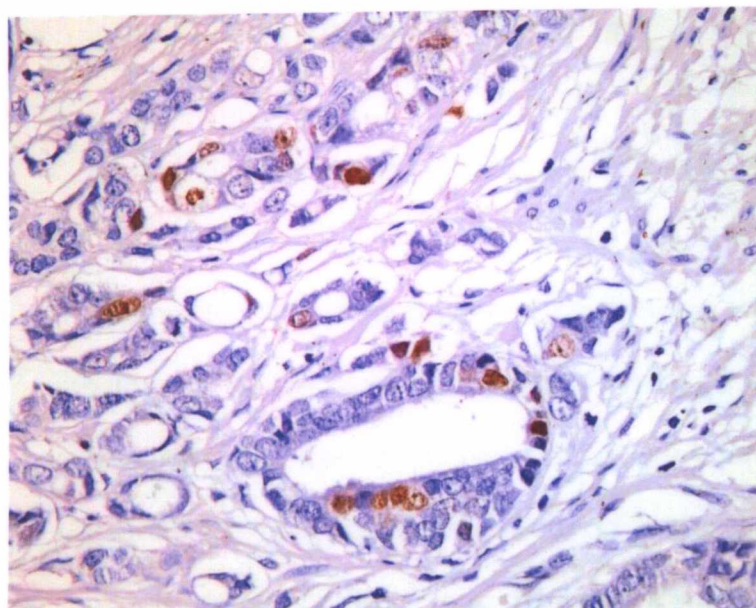


Figura 1.13 Observam-se ácinos neoplásicos malignos com núcleos marcados com índice de proliferação celular, Ki67, numa proporção de 1,6% (Imunoistoquímica, objetiva 40X).

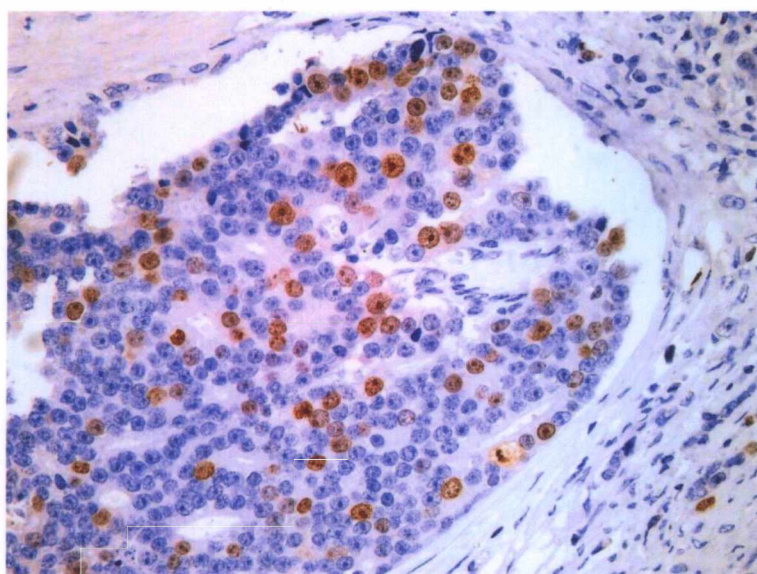


Figura 1.14 Observam-se ácinos neoplásicos malignos com núcleos marcados com índice de proliferação celular, Ki67, numa proporção de 7,0% (Imunoistoquímica, objetiva 40X).

5.4 RESULTADOS ANALÍTICOS

5.4.1 Correlações com a extensão percentual da neoplasia na próstata

Foram feitas correlações entre as diversas variáveis estudadas. A tabela 1.2 mostra que houve correlação entre a extensão percentual de tumor na próstata com outras variáveis como nível do PSA pré-operatório, grau histológico segundo Gleason, extensão extra-prostática do tumor, comprometimento de vesículas seminais, comprometimento de margens laterais, vesical e uretral, além de índice proliferativo celular determinado através do Ki67.

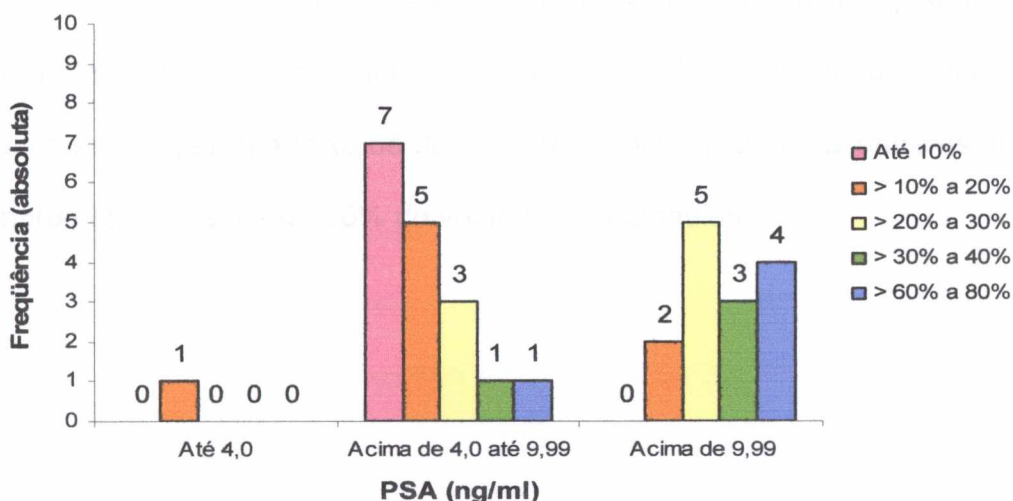
Tabela 1.2 Características da amostra de acordo com faixas de percentual de tumor na próstata.

| Variáveis | ≤ 10% | >10% - 20% | >20% - 30% | >30% - 40% | >60% - 80% | P |
|-------------|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|
| | 15(31,1%) | 11(22,9%) | 10(20,8%) | 7(14,6%) | 5(10,4%) | |
| PSA | | | | | | 0,0225 |
| ≤ 4,0ng/ml | 0(0,0%) | 1(12,5%) | 0(0,0%) | 0(0,0%) | 0(0,0%) | |
| > 4,0-9,99 | 7(100%) | 5(62,5%) | 3(37,5%) | 1(25%) | 1(20%) | |
| > 9,99 | 0(0,0%) | 2(25%) | 5(62,5%) | 3(75%) | 4(80%) | |
| Gleason | | | | | | 0,0007 |
| ≤ 6 | 12(80%) | 4(36,4%) | 2(20%) | 1(14,3%) | 0(0,0%) | |
| 7 | 2(13,3%) | 7(63,6%) | 5(50%) | 5(71,4%) | 1(20%) | |
| ≥ 8 | 1(6,7%) | 0(0,0%) | 3(30%) | 1(14,3%) | 4(80%) | |
| EEP | | | | | | 0,0000 |
| Negativa | 14(93,3%) | 11(100%) | 4(40%) | 2(28,6%) | 0(0,0%) | |
| Positiva | 1(6,7%) | 0(0,0%) | 6(60%) | 5(71,4%) | 5(100%) | |
| V.SEMINAIS | | | | | | 0,0000 |
| Negativa | 15(100%) | 11(100%) | 8(80%) | 3(42,9%) | 0(0,0%) | |
| Positiva | 0(0,0%) | 0(0,0%) | 2(20%) | 4(57,1%) | 5(100%) | |
| M. laterais | | | | | | 0,0055 |
| Negativa | 11(73,3%) | 5(45,5%) | 6(60%) | 1(14,3%) | 1(20%) | |
| Positiva | 4(26,7%) | 6(54,5%) | 4(40%) | 6(85,7%) | 4(80%) | |
| M. vesical | | | | | | 0,0007 |
| Negativa | 15(100%) | 9(81,8%) | 9(90%) | 5(71,4%) | 1(20%) | |
| Positiva | 0(0,0%) | 2(18,2%) | 1(10%) | 2(28,6%) | 4(80%) | |
| M. uretral | | | | | | 0,0052 |
| Negativa | 14(93,3%) | 9(81,8%) | 8(80%) | 4(57,1%) | 2(40%) | |
| Positiva | 1(6,7%) | 2(18,2%) | 2(20%) | 3(42,9%) | 3(60%) | |
| Ki67 | | | | | | 0,0177 |
| 0,0 | 2(13,3%) | 2(18,2%) | 3(30,0%) | 2(28,6%) | 0(0,0%) | |
| > 0,0-3,0 | 13(86,7%) | 9(81,8%) | 6(60,0%) | 5(71,4%) | 2(40,0%) | |
| >3,0 | 0(0,0%) | 0(0,0%) | 1(10,0%) | 0(0,0%) | 3(60,0%) | |

5.4.1.1 Correlação entre a extensão percentual do tumor e os níveis pré-operatórios do PSA

O gráfico 1.8 mostra que o aumento dos níveis do PSA pré-operatório tem relação positiva com a extensão, em termos percentuais, do tumor na próstata. Pacientes com menor extensão de tumor comprometendo a glândula tendem a ter PSA pré-operatório menor que aqueles com maior extensão do tumor. No material apenas um paciente apresentou PSA pré-operatório menor que 4ng/ml e neste, o comprometimento tumoral estava entre 10-20%, a maioria dos pacientes com PSA pré-operatório entre 4 e 9 ng/ml apresentavam extensão de até 20%.

Gráfico1.8 Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com o PSA pré-operatório (em ng/ml).



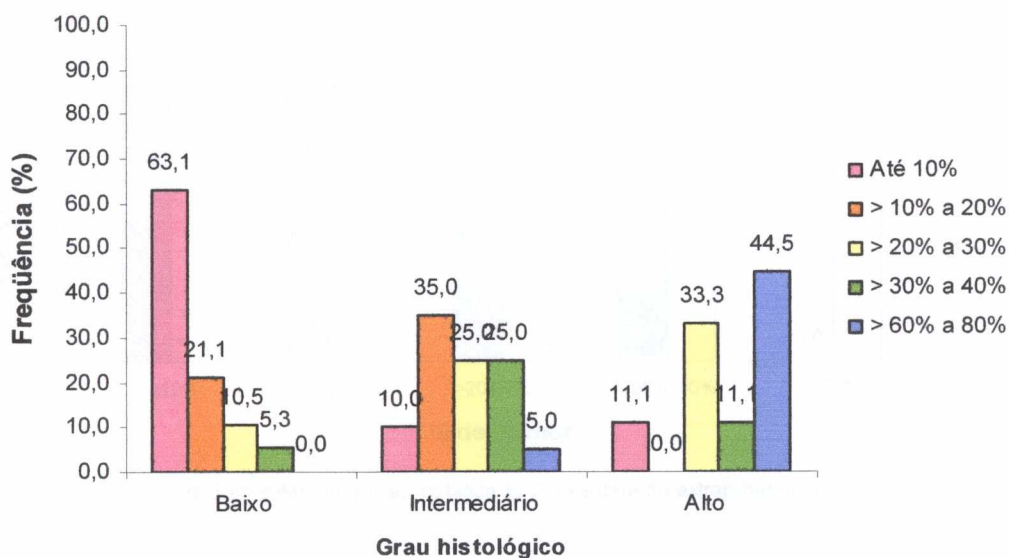
5.4.1.2 Correlação entre a extensão percentual do tumor e o grau histológico de Gleason.

O gráfico 1.9 mostra a distribuição da frequência de extensão percentual do tumor em relação ao grau histológico de Gleason.

A avaliação através do teste de Kruskal-Wallis mostrou haver diferenças significativas nos graus histológicos da neoplasia quando consideradas as diversas faixas de comprometimento percentual da glândula pelo tumor ($p= 0,007$). O procedimento não-paramétrico de Holms foi empregado para a identificação dos pares de faixas de comprometimento percentual da glândula pelo tumor que diferiam em relação ao grau histológico considerando 20% o nível de significância.

Os tumores que comprometiam menos de 10% da glândula tinham maior frequência de graduação final de Gleason menor que os tumores que comprometiam percentuais maiores que 20% das próstatas. Na faixa de comprometimento percentual entre 10%-20% a diferença no Gleason foi observada quando comparado com a faixa de comprometimento entre 60%-80%, o mesmo sendo observado quando se comparou a faixa de 30%-40. Não houve diferenças entre os tumores que comprometiam menos de 20% do volume das glândulas.

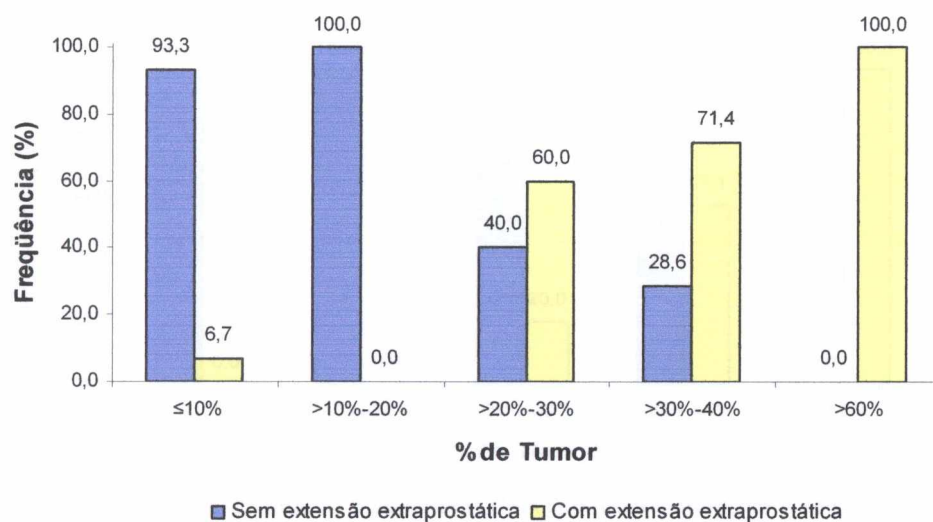
Gráfico 1.9 Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com o grau histológico.



5.4.1.3 Correlação entre a extensão percentual do tumor e a extensão extraprostática

O gráfico 1.10 mostra que a extensão extraprostática ocorreu de modo significativo a partir da faixa de 20% de tumor na próstata e que os 45,2% dos casos que não tinham extensão extra prostática, eram tumores que comprometem até 10% da próstata. Apenas um caso com comprometimento menor que 10% da glândula, tinha extensão extra-prostática. Por outro lado, mais de 90% dos casos com extensão extra prostática tinham mais de 20% da superfície prostática comprometida.

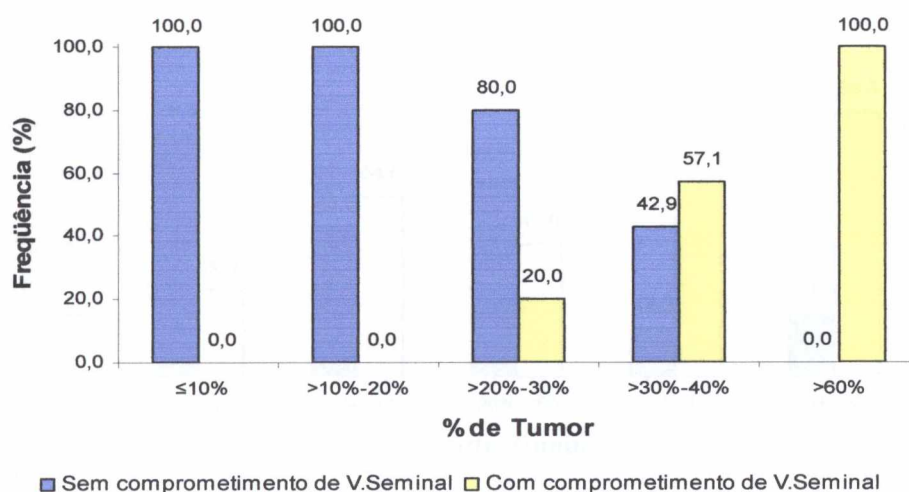
Gráfico 1.10 Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com a extensão extra-prostática.



5.4.1.4 Correlação entre a extensão percentual do tumor e comprometimento de vesículas seminais

No gráfico 1.11 mostra-se que o comprometimento de vesículas seminais ocorreu de modo consistente nos casos com comprometimento glandular acima de 20% e que todos os casos com comprometimento maior que 60% tinham as vesículas comprometidas. Não houve comprometimento das vesículas seminais nos casos onde o volume do tumor foi inferior a 20%.

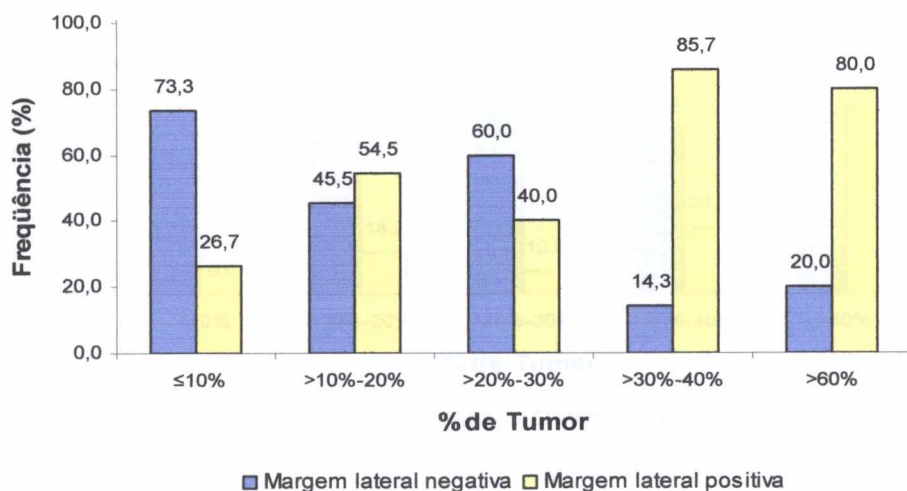
Gráfico 1.11 Correlação entre a extensão percentual do tumor na próstata e comprometimento das vesículas seminais.



5.4.1.5 Correlação entre a extensão percentual do tumor e comprometimento de margens laterais

O gráfico 1.12 mostra que o comprometimento de margem lateral ocorre em todas as faixas de comprometimento percentual da próstata pelo tumor. Porém, mais de 60% dos casos sem extensão às margens laterais tinham menos de 20% da glândula comprometida pelo tumor. Por outro lado, 85,7% dos casos com tumores comprometendo mais de 30% da glândula, tinham margens laterais comprometidas. A correlação entre extensão percentual do tumor na próstata e comprometimento das margens laterais foi estatisticamente significativa (Teste de Mann-Whitney, $p=0,0055$).

Gráfico 1.12 Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com as margens laterais.



5.4.1.6 Correlação entre a extensão percentual do tumor e comprometimento de margens vesical e uretral

Os gráficos 1.13 e 1.14 mostram correlação significativa entre a extensão do tumor nas próstatas e comprometimento das margens vesical e uretral, com teste de Mann-Whitney revelando $p= 0,0007$ e $p= 0,0052$, respectivamente.

Gráfico 1.13 Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com a margem vesical.

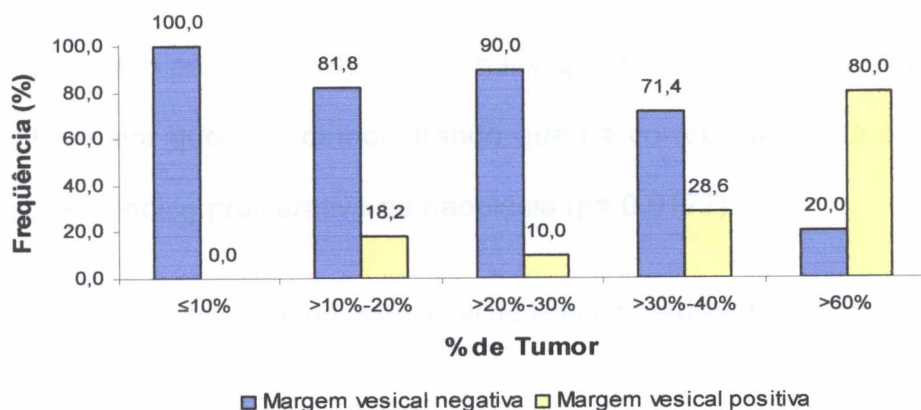
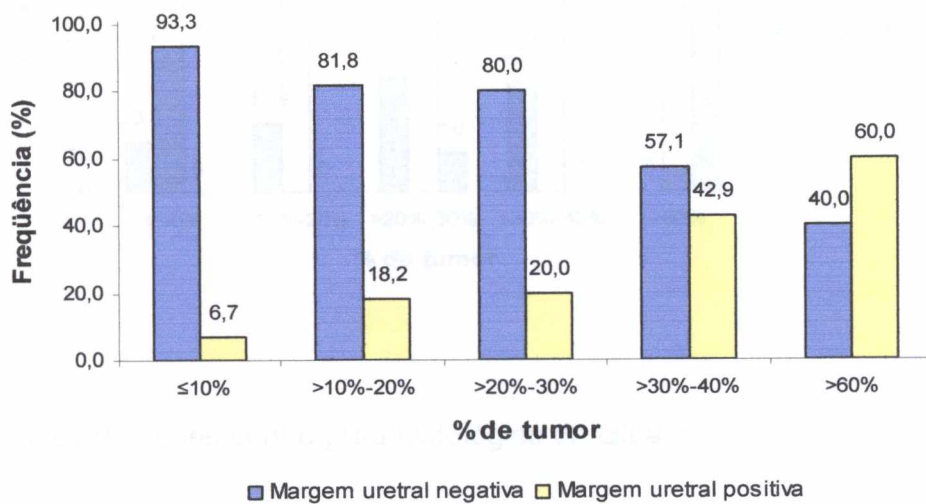


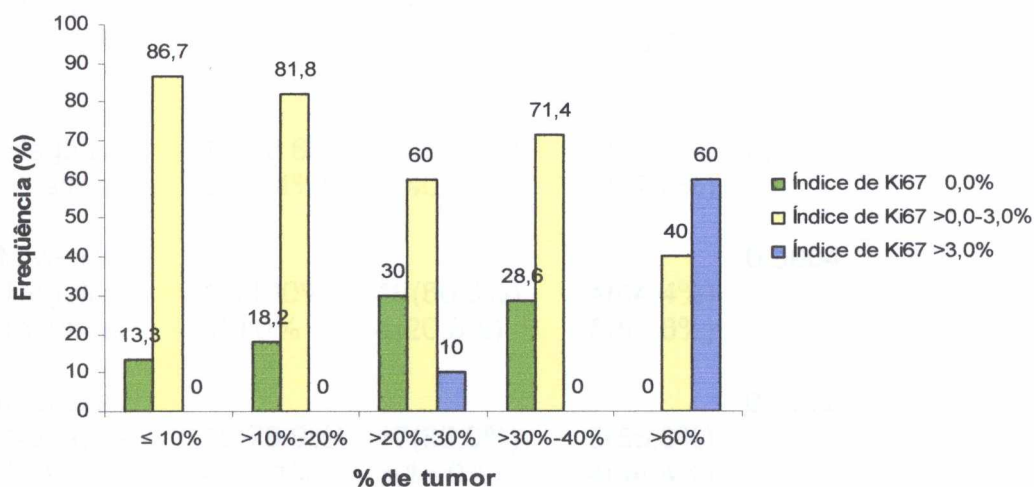
Gráfico 1.14 Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com a margem uretral.



5.4.1.7 Correlação entre a extensão percentual do tumor e o índice de proliferação celular (Ki67).

O gráfico 1.15 mostra que a maior parte dos casos (60%) que apresentavam envolvimento percentual do tumor maior que 60% mostravam índice de proliferação celular maior que 3%, demonstrando que há correlação direta entre a extensão do tumor e o índice proliferativo de neoplasia ($p= 0,0177$).

Gráfico 1.15 Distribuição do percentual de tumor na próstata de acordo com o índice de proliferação celular.



5.4.2 Correlações com o grau histológico de Gleason

A tabela 1.3 mostra que só não houve correlação entre grau histológico de Gleason e comprometimento de margens lateral e uretral. As demais variáveis

avaliadas mostraram correlação significativa com os grau histológico das neoplasias.

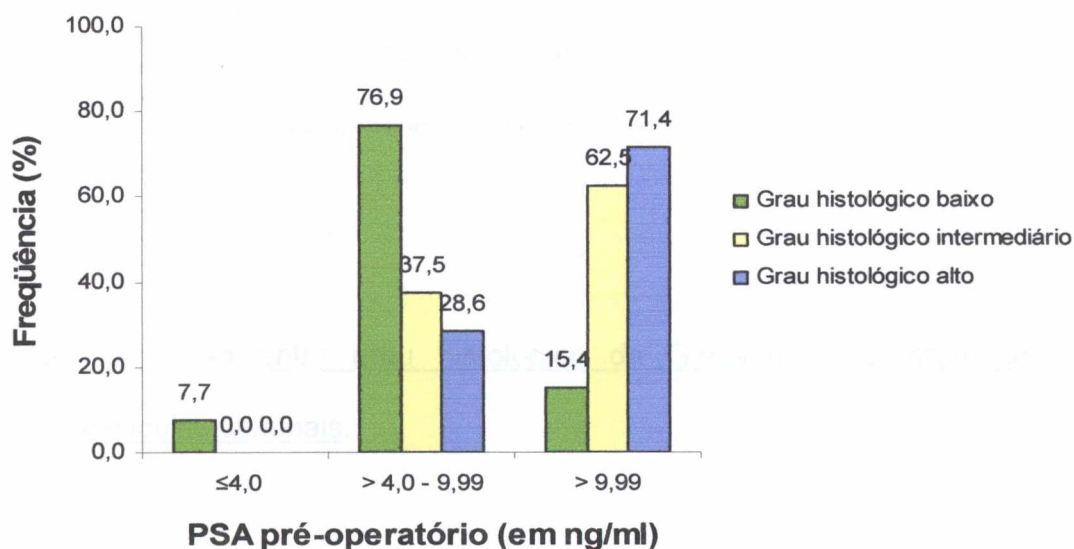
Tabela 1.3 Características da amostra de acordo com o grau histológico

| Variáveis | Baixo 19(39,6%) | Intermediário 20(41,7%) | Alto 9(18,8%) | P |
|------------|--------------------|----------------------------|------------------|--------|
| PSA | | | | 0,0185 |
| ≤ 4,0ng/ml | 1(7,7%) | 0(0%) | 0(0%) | |
| > 4,0-9,99 | 10(76,9%) | 6(37,5%) | 2(28,6%) | |
| > 9,99 | 2(15,4%) | 10(62,5%) | 6(71,4%) | |
| EEP | | | | 0,0000 |
| Negativa | 18(94,7%) | 13(65,0%) | 0(0,0%) | |
| Positiva | 1(5,3%) | 7(35,0%) | 9(100%) | |
| V.SENINAIS | | | | 0,0001 |
| Negativa | 19(100%) | 15(75,5%) | 3(33,3%) | |
| Positiva | 0(0,0%) | 5(25,5%) | 6(66,7%) | |
| M. lateral | | | | 0,1531 |
| Negativa | 10(52,6%) | 12(60,0%) | 2(22,2%) | |
| Positiva | 9(47,4%) | 8(40,0%) | 7(77,8%) | |
| M.vesical | | | | 0,0004 |
| Negativa | 19(100%) | 16(80,0%) | 4(44,4%) | |
| Positiva | 0(0,0%) | 4(20,0%) | 5(55,6%) | |
| M.uretral | | | | 0,1772 |
| Negativa | 15(78,9%) | 17(85,0%) | 5(55,6%) | |
| Positiva | 4(21,1%) | 3(15,0%) | 4(44,4%) | |
| Ki67 | | | | 0,0562 |
| 0,0 | 6(31,6%) | 2(10,0%) | 1(11,1%) | |
| > 0,0-3,0 | 13(68,4%) | 16(80,0%) | 6(66,7%) | |
| >3,0 | 0(0,0%) | 2(10,0%) | 2(22,2%) | |

5.4.2.1 Correlação entre grau histológico e níveis pré-operatórios do PSA

O gráfico 1.16 mostra que o paciente que tinham PSA $\leq 4,0$ ng/ml mostrava grau histológico baixo do tumor. Por outro lado, a maior parte dos pacientes com PSA acima de 9,99ng/ml, tinham tumores com grau histológico intermediário ou alto. Na faixa de PSA entre 4,0ng/ml e 9,99ng/ml o grau histológico na maioria dos casos era baixo ou intermediário com poucos pacientes apresentado grau histológico alto ($p= 0,0185$).

Gráfico1.16 Distribuição do grau histológico de acordo com o PSA pré-operatório

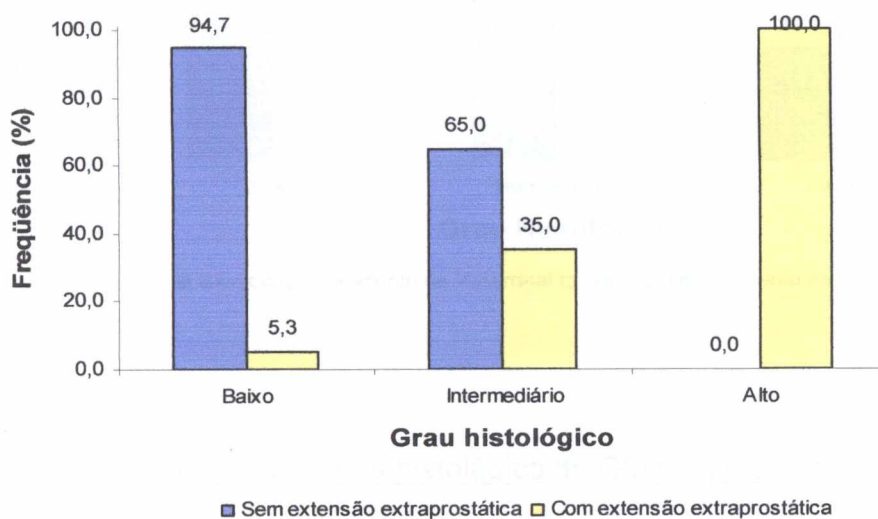


5.4.2.2 Correlação entre grau histológico de Gleason e extensão extra-prostática.

No gráfico 1.17 observa-se que todas as próstatas que apresentavam grau histológico alto de tumor mostravam extensão extra-prostática. Por outro lado

94,5% dos casos de baixo grau e 65,0% dos casos de grau intermediário não mostravam extensão extra-prostática ($p= 0,0000$).

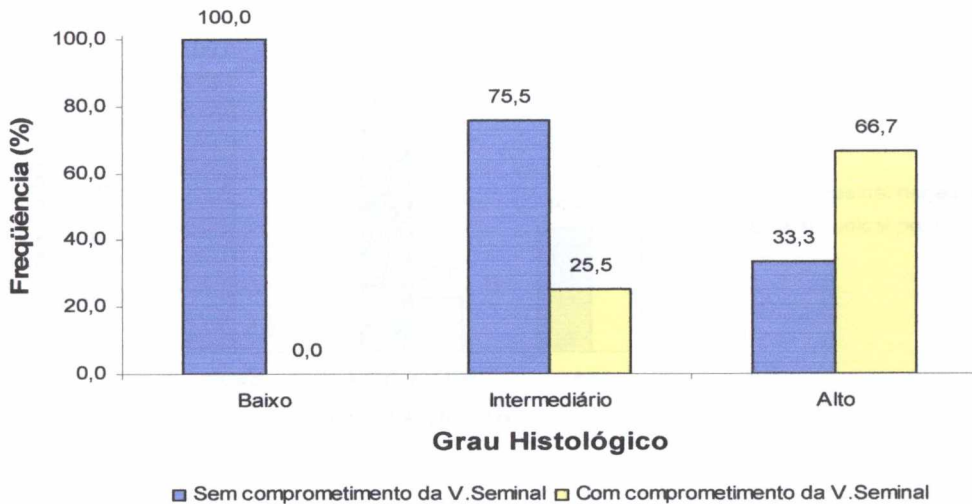
Gráfico 1.17 Distribuição do grau histológico de acordo com a extensão extra-prostática



5.4.2.3 Correlação entre grau histológico de Gleason e comprometimento de vesículas seminais.

No gráfico 1.18 observa-se que não houve comprometimento de vesículas seminais nos casos com baixo grau histológico. Nos casos com comprometimento, cinco casos tinham grau histológico intermediário e seis tinham alto grau histológico ($p= 0,0001$).

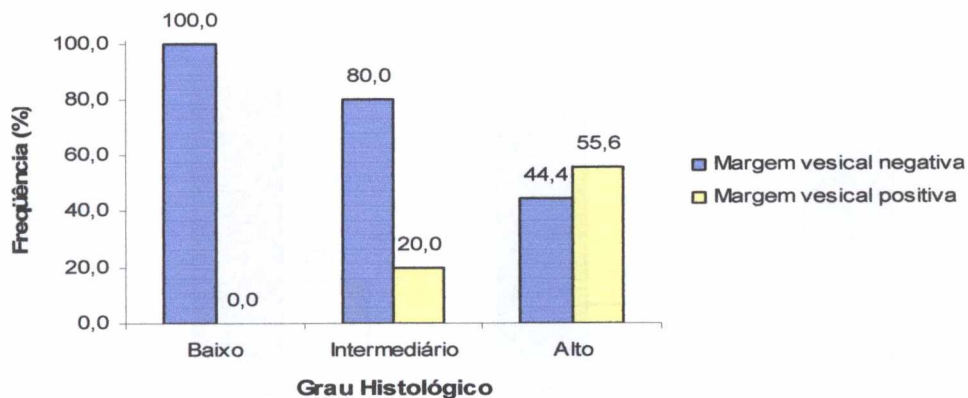
Gráfico 1.18 Distribuição do grau histológico de acordo com o comprometimento de vesículas seminais.



5.4.2.4 Correlação entre grau histológico de Gleason e comprometimento de margem vesical.

Houve correlação estatisticamente significativa entre o grau histológico e o comprometimento da margem vesical, conforme observado no gráfico 1.19 ($p=0,0004$). Em nenhum caso de baixo grau histológico a margem vesical esteve comprometida. Por outro lado, observou-se que a maior parte dos casos com alto grau histológico mostravam comprometimento desta margem.

Gráfico1.19 Distribuição do grau histológico de acordo com a margem vesical.



5.4.2.5 Correlação entre grau histológico de Gleason e comprometimento de margens laterais e uretral.

Não houve correlação significativa entre grau histológico e comprometimento das margens laterais e uretral.

Gráfico1.20 Distribuição do grau histológico de acordo com as margens laterais.

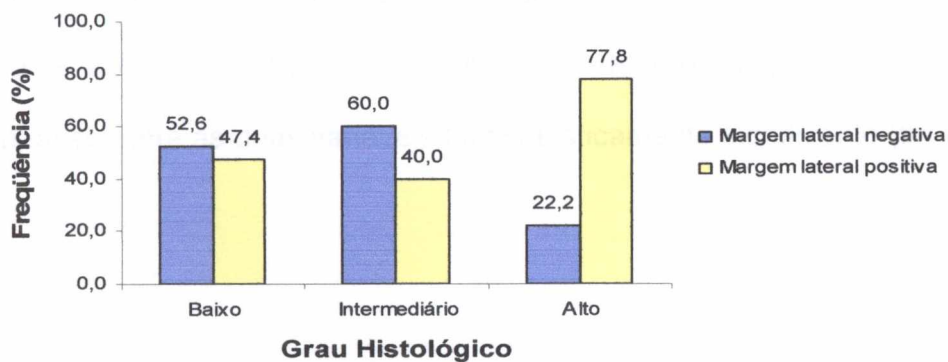
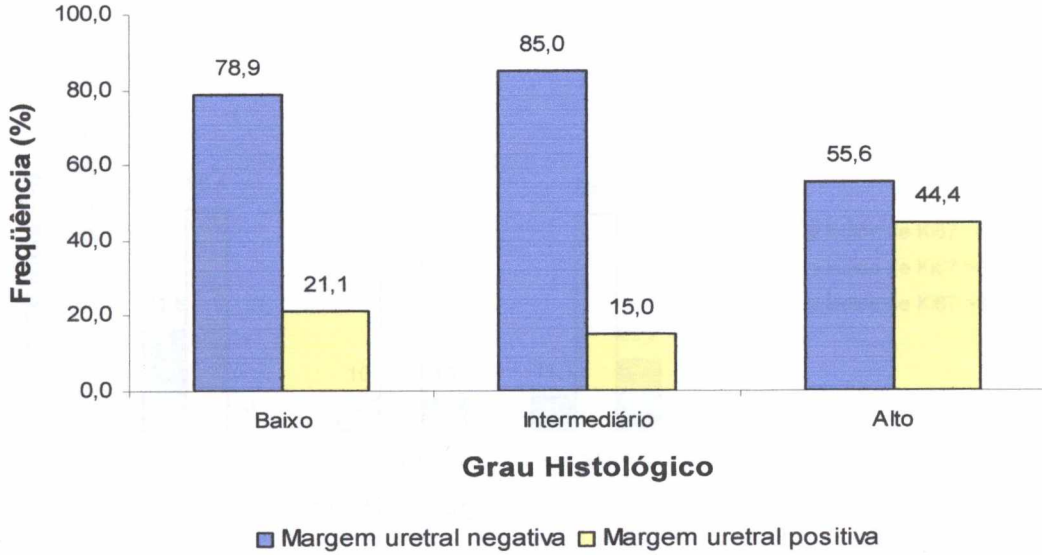


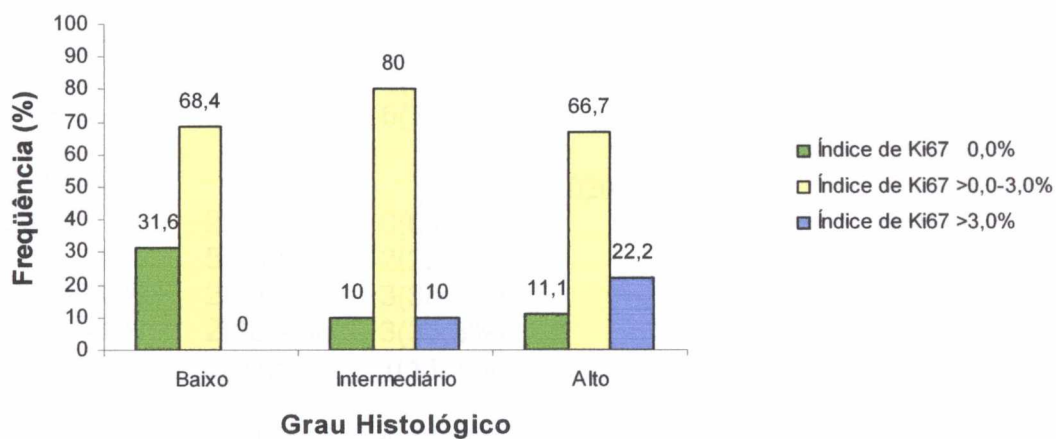
Gráfico 1.21 Distribuição do grau histológico de acordo com a margem uretral.



5.4.2.6 Correlação entre grau histológico de Gleason e o índice de proliferação celular (Ki67).

O gráfico 1.22 mostra que a maior parte dos tumores que não apresentaram marcação para o ki67 eram de grau histológico baixo. Por outro lado dois terços dos tumores que apresentaram o maior índice de proliferação eram de alto grau. A correlação entre as duas variáveis foi estatisticamente significativa ($p= 0,0177$).

Gráfico1.22 Distribuição do grau histológico de acordo com o índice de proliferação celular (Ki67).



5.4.2.7 Correlação entre o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3 de Gleason

A tabela 1.4 mostra que houve correlação entre grau histológico intermediário de Gleason com a extensão percentual de tumor na próstata, o comprometimento da margem vesical e o índice de proliferação celular. As demais variáveis avaliadas não mostraram correlação estatisticamente significativa com o grau histológico intermediário das neoplasias.

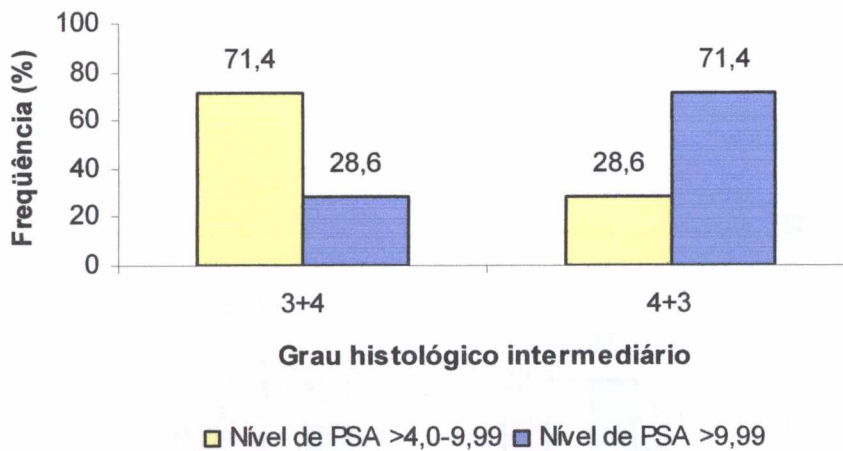
Tabela 1.4 Avaliação da correlação entre os graus histológicos intermediários e outras variáveis no adenocarcinoma da próstata.

| Variáveis | 3+4 11(55%) | 4+3 9(45%) | p |
|-------------|----------------|---------------|--------|
| PSA | | | 0,0611 |
| ≤ 4,0ng/ml | 0(0,0%) | 0(0,0%) | |
| > 4,0-9,99 | 5(71,4%) | 2(28,6%) | |
| > 9,99 | 2(28,6%) | 5(71,4%) | |
| % de tumor | | | 0,0266 |
| ≤10% | 2(18,2%) | 0(0,0%) | |
| >10 – 20% | 5(45,5%) | 2(22,2%) | |
| >20 – 30% | 2(18,2%) | 3(33,3%) | |
| >30 – 40% | 2(18,2%) | 3(33,3%) | |
| >60 – 80% | 0(0,0%) | 1(11,1%) | |
| EEP | | | 0,1596 |
| Negativa | 9(81,8%) | 4(44,4%) | |
| Positiva | 2(18,2%) | 5(55,6%) | |
| V.SEMINAIS | | | 0,1273 |
| Negativa | 10(90,9%) | 5(55,6%) | |
| Positiva | 1(9,1%) | 4(44,4%) | |
| M. laterais | | | 1,0000 |
| Negativa | 7(63,6%) | 5(55,6%) | |
| Positiva | 4(36,4%) | 4(44,4%) | |
| M. vesical | | | 0,0260 |
| Negativa | 11(100%) | 5(55,6%) | |
| Positiva | 0(0,0%) | 4(44,4%) | |
| M. uretral | | | 0,2184 |
| Negativa | 8(72,7%) | 9(100%) | |
| Positiva | 3(27,3%) | 0(0,0%) | |
| Ki67 | | | 0,0446 |
| 0,0 | 2(18,2%) | 0(0,0%) | |
| > 0,0-3,0 | 9(81,8%) | 7(77,8%) | |
| >3,0 | 0(0,0%) | 2(22,2%) | |

5.4.2.7.1 Correlação entre o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3 de Gleason e o PSA pré-operatório

O gráfico 1.23 mostra correlação entre o grau histológico intermediário, com predominância do padrão de Gleason 4 e o aumento do PSA pré-operatório, que não foi estatisticamente significativa ($p= 0,0611$).

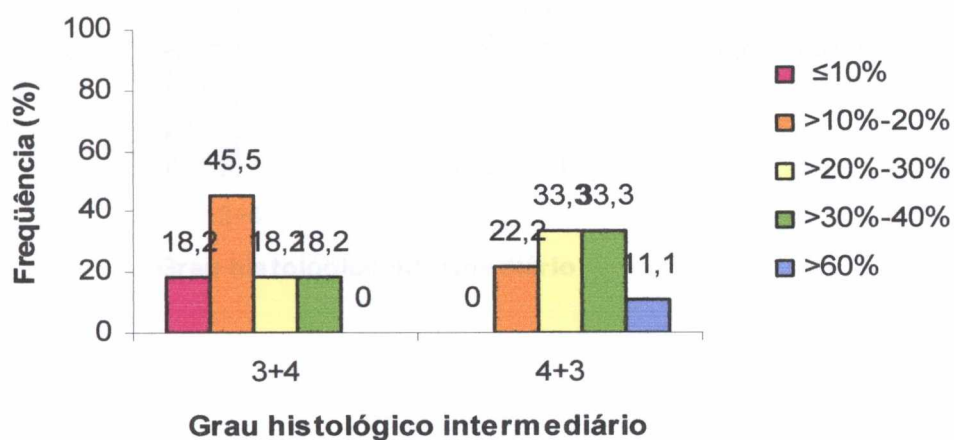
Gráfico 1.23 Distribuição do grau histológico 7, 3+4 X 4+3 de acordo com o PSA pré-operatório.



5.4.2.7.2 Correlação entre o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3 de Gleason e percentual de tumor na próstata

O gráfico 1.24 mostra correlação significativa entre o grau histológico intermediário e a extensão do tumor, se predomina o padrão de Gleason 3 a faixa de percentual de tumor é menor quando predomina o padrão de Gleason 4 a faixa de percentual de tumor é maior. Neste gráfico vê-se que há predominância do padrão 3 numa faixa de percentual de até 10%, por outro lado os tumores com a faixa de percentual maior que 60% apresentavam predominância de padrão 4.

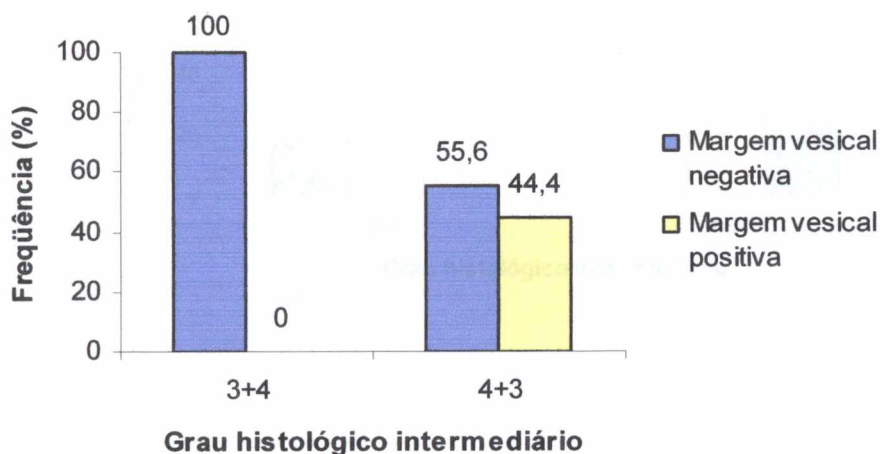
Gráfico 1.24 Distribuição do grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3, de acordo com o percentual de tumor.



5.4.2.7.3 *Correlação entre o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3 de Gleason e o comprometimento de margem vesical.*

No gráfico 1.25 observa-se que todos os casos de grau histológico intermediário 3+4, não mostraram comprometimento de margem vesical. No entanto, os casos de grau histológico intermediário 4+3, apresentaram 44,4% de comprometimento da margem vesical.

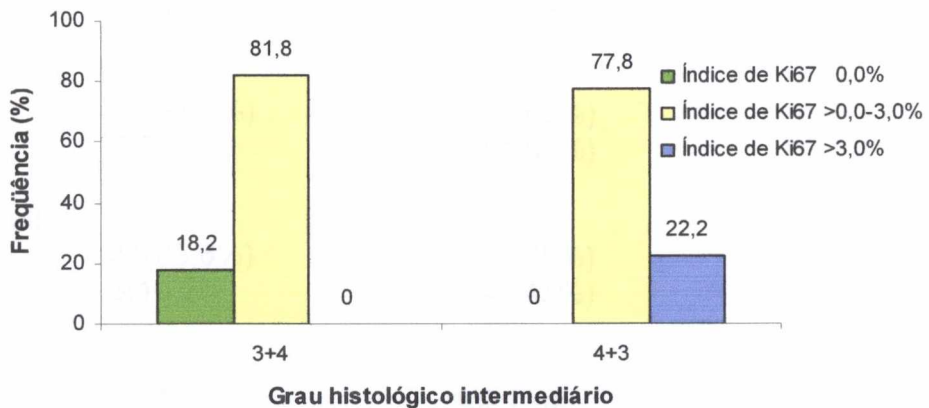
Gráfico 1.25 Distribuição da freqüência do grau histológico 7, 3+4 X 4+3 em relação ao comprometimento de margem vesical.



5.4.2.7.4 Correlação entre o grau histológico intermediário 7, 3+4 X 4+3 de Gleason e a expressão do Ki67.

Os tumores com predominância do padrão 4 de Gleason mostraram maior índice de proliferação, positividade de Ki67 (gráfico 1.26).

Gráfico 1.26 Distribuição do grau histológico 7, 3+4 X 4+3 de acordo com o índice de proliferação celular (Ki67).



5.4.3 Correlação com o comprometimento de vesículas seminais

O comprometimento das vesículas seminais mostrou correlação estatisticamente significativa com todas as variáveis avaliadas, exceto comprometimento de margens laterais e uretral como pode ser observado na tabela 1.5.

Tabela 1.5 Características da amostra de acordo com o comprometimento de vesículas seminais.

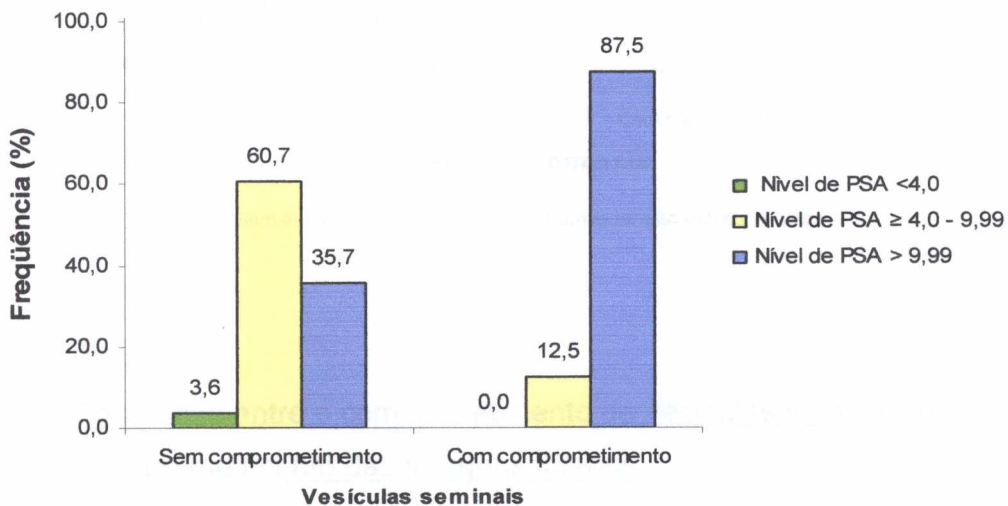
| Variáveis | Sem infiltração de vesícula seminal 37(77,1%) | Com infiltração de uma ou de ambas as vesículas seminais 11(22,9%) | P |
|-----------------|--|---|--------|
| PSA | | | 0,0056 |
| ≤ 4,0ng/ml | 1(3,6 %) | 0(0,0%) | |
| >4,0 - 9,99 | 17(60,7%) | 1(12,5%) | |
| > 9,99 | 10 (35,7%) | 7(87,5%) | |
| EEP | | | 0,0000 |
| Negativa | 31(83,8%) | 0(0,0%) | |
| Positiva | 6(16,2%) | 11(100%) | |
| Margenslaterais | | | 0,3029 |
| Negativa | 20(54,1%) | 4(36,36%) | |
| Positiva | 17(45,9%) | 7(63,64%) | |
| Margemvesical | | | 0,0023 |
| Negativa | 34(91,9%) | 5(45,45%) | |
| Positiva | 3(8,1%) | 6(54,55%) | |
| Margem uretral | | | 0,0953 |
| Negativa | 31(83,8%) | 6(54,55%) | |
| Positiva | 6(16,2%) | 5(45,45%) | |
| Ki67 | | | 0,0218 |
| 0,0 | 8(21,6%) | 1(9,1%) | |
| > 0,0-3,0 | 28(75,7%) | 7(63,6%) | |
| >3,0 | 1(2,7%) | 3(27,3%) | |

5.4.3.1 Correlação entre o comprometimento de vesículas seminais e PSA pré-operatório.

O gráfico 1.27 mostra que o paciente que tinha PSA $\leq 4,0$ ng/ml não exibiu comprometimento de vesículas seminais. Por outro lado, a maior parte dos pacientes

com PSA acima de 9,99 ng/ml, apresentavam infiltração de vesícula seminal. Na faixa de PSA entre 4,0ng/ml e 9,99ng/ml a maior parte dos casos não mostravam comprometimento de vesículas seminais ($p = 0,0056$).

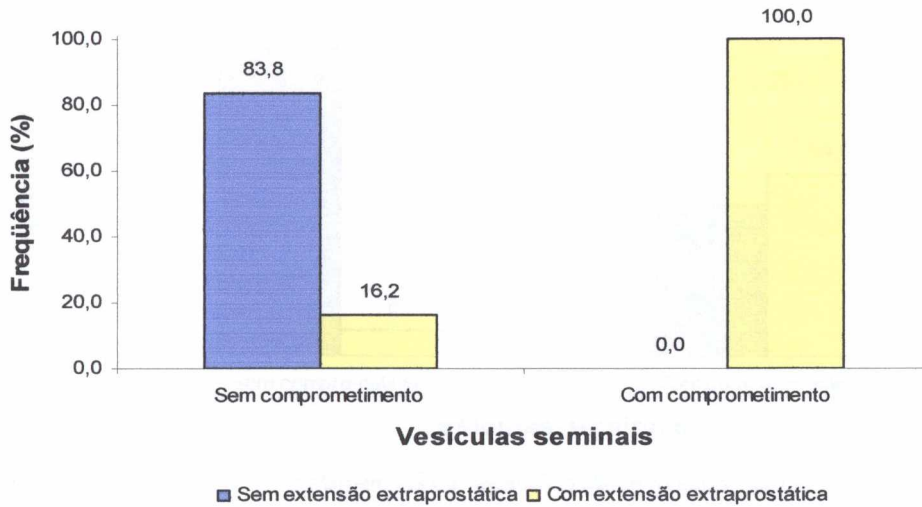
Gráfico 1.27 Distribuição da frequência de infiltração de vesículas seminais de acordo com os níveis de PSA pré-operatório



5.4.3.2 Correlação entre o comprometimento de vesículas seminais e extensão extraprostática.

Seis casos com extensão extra prostática não tinham comprometimento de vesículas seminais. Por outro lado, todos os casos com a vesícula seminal comprometida apresentavam extensão extra-prostática ($p= 0,0000$).

Gráfico 1.28 Distribuição da frequência de infiltração de vesículas seminais de acordo com a extensão extra prostática.



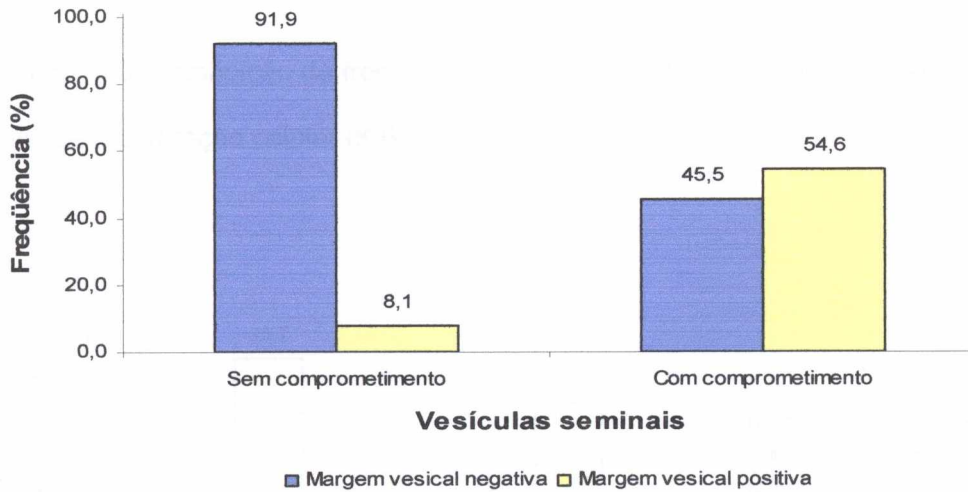
5.4.3.3 Correlação entre o comprometimento de vesículas seminais e comprometimento das margens laterais.

Não houve correlação entre estas duas variáveis.

5.4.3.4 Correlação entre o comprometimento de vesículas seminais e comprometimento da margem vesical

Houve correlação estatisticamente significativa entre a infiltração de vesícula seminal e o comprometimento da margem vesical, conforme observado no gráfico 1.29. Observa-se que quase todos os casos (91,1%) sem infiltração da vesícula seminal não mostravam comprometimento desta margem.

Gráfico 1.29 Distribuição da freqüência de infiltração de vesículas seminais de acordo com o comprometimento de margem vesical.



5.4.3.5 Correlação entre o comprometimento de vesículas seminais e comprometimento da margem uretral

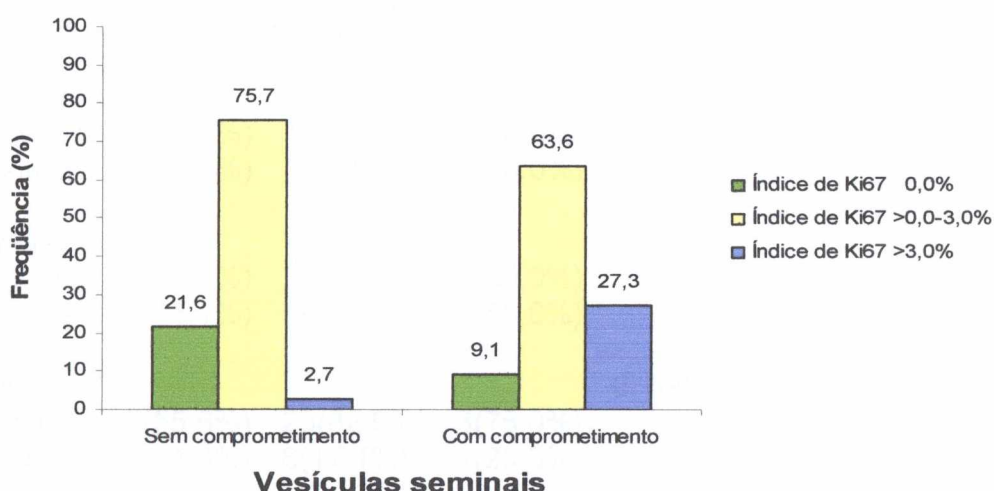
Não houve correlação entre as duas variáveis.

5.4.3.6 Correlação entre o comprometimento de vesículas seminais e o índice de proliferação celular (Ki67).

O gráfico 1.30 mostra que dois terços dos tumores que não apresentaram marcação para o Ki67 não exibiam comprometimento de vesícula seminal. Por outro

lado cerca de dois terços dos tumores com comprometimento de vesícula seminal mostravam índice de proliferação maior que 3% ($p= 0,0218$).

Gráfico 1.30 Distribuição da frequência de infiltração de vesículas seminais de acordo com o índice de proliferação celular (Ki67).



I

5.4.4 Correlação com o índice de proliferação celular (ki67)

A tabela 1.6 mostra que não houve correlação estatisticamente significativa entre o índice de proliferação celular e o PSA pré-operatório, extensão extra-prostática e comprometimento de margens lateral, vesical e uretral.

Tabela 1.6 Características da amostra de acordo com o índice de proliferação celular (Ki67).

| Variáveis | 0,0 9(18,8%) | >0,0-3,0 35(72,9%) | >3,0 4(8,3%) | P |
|------------|-----------------|-----------------------|-----------------|--------|
| PSA | | | | 0,3223 |
| ≥ 4,0ng/ml | 0(0,0%) | 1(4,0%) | 0(0,0%) | |
| > 4,0-9,99 | 5(71,4%) | 12(48,0%) | 1(25,0%) | |
| > 9,99 | 2(28,6%) | 12(48,0%) | 3(75,0%) | |
| EEP | | | | 0,1661 |
| Negativa | 6(66,7%) | 24(68,6%) | 1(25,0%) | |
| Positiva | 3(33,3%) | 11(31,4%) | 3(75,0%) | |
| M. lateral | | | | 0,3853 |
| Negativa | 5(55,6%) | 17(48,6%) | 2(50,0%) | |
| Positiva | 4(44,4%) | 18(51,4%) | 2(50,0%) | |
| M. vesical | | | | 0,0900 |
| Negativa | 8(88,9%) | 29(82,9%) | 2(50,0%) | |
| Positiva | 1(11,1%) | 6(17,1%) | 2(50,0%) | |
| M. uretral | | | | 0,0981 |
| Negativa | 5(55,6%) | 29(82,9%) | 3(75,0%) | |
| Positiva | 4(44,4%) | 6(17,1%) | 1(25,0%) | |

5.5 RESULTADOS DE CORRELAÇÕES MÚLTIPLAS

5.5.1 Análise Fatorial de Correspondências Múltiplas

A figura 1.15 mostra um diagrama de plano fatorial que faz uma avaliação simultânea das relações entre percentual de tumor na próstata, grau histológico, estadiamento, margens cirúrgicas e índice de proliferação celular (Ki67).

Observando o plano fatorial pode-se verificar um grupo com características bastante definidas situado no quadrante superior direito, que são pacientes sem

comprometimento de vesícula seminal, sem extensão extra-prostática, margens laterais, vesical e uretral negativas; com Ki67 igual a 0,0%, percentual de tumor até 10% e grau histológico baixo. Em oposição ao quadrante superior direito, no quadrante inferior esquerdo observam-se as margens laterais, uretral e vesical positivas, juntamente com extensão extra-prostática e vesícula seminal comprometida. Observa-se ainda um outro conglomerado com características semelhantes no quadrante superior esquerdo, que é formado por grau histológico maior, percentual de tumor acima de 60% e maior índice de proliferação celular.

Verificou-se que as categorias das variáveis que caracterizam uma situação biológica mais grave estão dispostas de maneira ordenada de menor para maior gravidade (da direita para a esquerda). Pode-se notar que todas as categorias das variáveis encontram-se dispostas seguindo o mesmo sentido do comprometimento da vesícula seminal.

O percentual de contribuição dos dois primeiros eixos (fatores) na variância total foi de 41,98%, o primeiro eixo contribuindo com 28,4%, e o segundo com 13,58%.

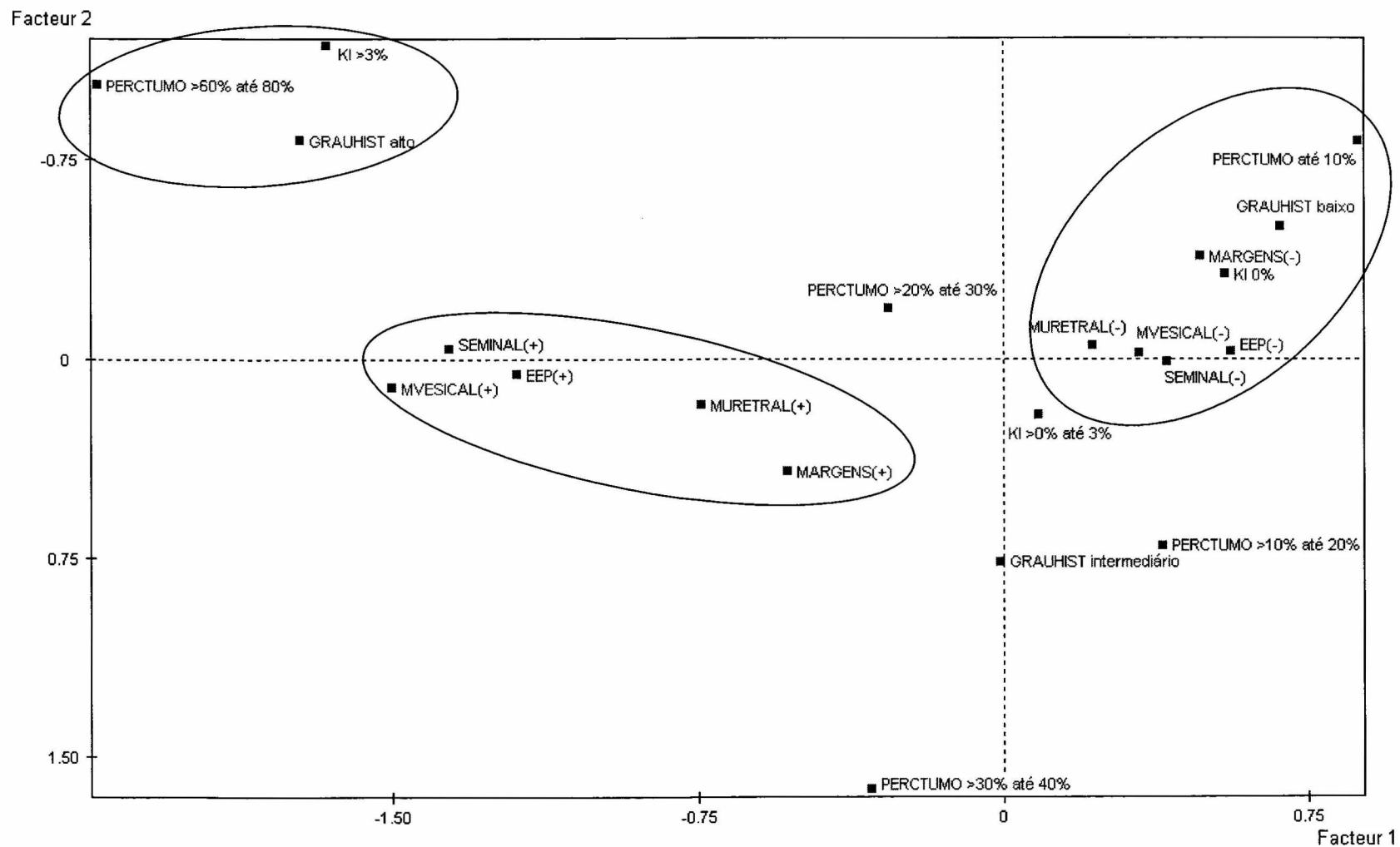


Figura 1.15 Plano fatorial exibindo avaliação simultânea das relações entre percentual de tumor na próstata, grau histológico, estadiamento, margens cirúrgicas e índice de proliferação celular (Ki67)

Tabela 1.7 Dados do plano fatorial da análise de correspondência

| Siglas | Variáveis | Categorias das variáveis |
|---------------|---|---|
| SEMINAL | Vesículas seminais | (-)=Negativo, (+)=Positivo |
| GRAU HIST | Grau histológico | 1=Baixo, 2=Intermediário, 3=Alto |
| PERC TUMOR | Faixas de percentual de tumor na próstata | 1=Até 10%, 2=Acima de 10% até 20%, 3=Acima de 20% até 30%, 4=Acima de 30% até 40%, 5=Acima de 60% até 80% |
| EEP | Extensão extra prostática | (-)=Negativo, (+)=Positivo |
| MARGENS | Margens laterais | (-)=Negativo, (+)=Positivo |
| M VESICAL | Margem vesical | (-)=Negativo, (+)=Positivo |
| M URETRAL | Margem uretral | (-)=Negativo, (+)=Positivo |
| KI | Ki67 | 1=0,0%, 2=Acima de 0,0% até 3,0%, 3=Acima de 3,0% |

6 DISCUSSÃO

Nos 48 espécimes cirúrgicos de prostatectomias radicais estudados, foram avaliados os achados anatomopatológicos considerados de valor prognóstico em adenocarcinomas da próstata, realizando a correlação desses achados, em especial, com o grau histológico, com ênfase no Gleason 7 (3+4) e 7 (4+3); com o percentual do tumor em relação ao órgão; com o comprometimento de vesícula seminal e com a avaliação da proliferação celular, através de imunohistoquímica, com utilização do anticorpo Ki67.

No espécime da prostatectomia radical, a **gradação histológica** segundo Gleason é o fator preditivo mais potente de progressão pós-prostatectomia (EPSTEIN *et al.*, 2005).

No material da pesquisa em discussão, foram observados 19 casos de baixo grau, com gradação final de Gleason 5-6, e 20 casos de grau intermediário, com Gleason 7, correspondendo ambos os grupos a quase 80% do total de 48 espécimes, o que demonstra que o padrão histológico 3 também prevalece na casuística deste estudo. Nenhum caso de baixo grau apresentou comprometimento de vesícula seminal, porém 5 casos (26,3%) de grau intermediário, Gleason 7, e 6 casos (66,7%) de alto grau, Gleason 8-9, apresentaram infiltração ($p = 0,0001$), resultando num estadiamento pT3b.

Dados da literatura demonstram que o prognóstico de tumores com gradação final de Gleason 5-6 nas prostatectomias radicais depende do comprometimento de margens e estadiamento (CHAN *et al.*, 2000). No entanto, é importante reconhecer

que pacientes com tumores de baixo grau apresentam elevadas taxas de cura após o tratamento radical, mesmo que haja extensão extraprostática e margens positivas (EPSTEIN *et al.*, 2005), reforçando a correlação entre grau histológico e comportamento biológico nesta neoplasia.

Na investigação em pauta, foram identificados 19 casos de tumores de baixo grau histológico, que apresentaram estadiamento pT2 (tumor confinado ao órgão), com exceção de 1 caso, que exibiu extensão extraprostática focal. Estes tumores de baixo grau mostraram margens laterais e uretral comprometidas em 9 casos (47,4%) e em 4 casos (21,1%), respectivamente. Nenhum caso mostrou comprometimento da margem vesical, que alguns autores consideram tratar-se de estadiamento pT4 na classificação Tumor Nódulo Metástase (TNM). Na mesma série, os tumores com a graduação final de Gleason 7, apresentaram um comportamento mais agressivo em relação àqueles com Gleason 5-6, e menos do que os tumores com Gleason 8-9, levando-se em consideração a porcentagem de comprometimento da glândula por tumor, a extensão extraprostática, o comprometimento de vesículas seminais, o índice de proliferação celular – Ki67 – e o PSA pré-operatório, que foram estatisticamente significativos.

Estudos recentes têm indicado que o Gleason 7 do carcinoma da próstata parece representar um grupo prognóstico distinto (GREEN *et al.*, 1998; TEFILLI *et al.*, 1999). Pacientes com tumores desta graduação final de Gleason apresentam taxas de sobrevida livre de doença, após a prostatectomia, que são intermediárias entre as detectadas em pacientes com tumores com graduação final de Gleason 6 ou

menos e aquelas encontradas nos tumores com 8 ou mais (SAKR *et al.*, 2000; MONTIRONI *et al.*, 2003).

Uma constatação muito interessante na presente casuística, apesar da pequena quantidade de casos, diz respeito aos dados relativos à avaliação de próstatas com Gleason 7. A proporção dos padrões de Gleason 3 e 4, nos casos de contagem final 7, mostrou relação significativa com três parâmetros avaliados: porcentagem de tumor na próstata, margem vesical e índice de proliferação celular. Levando-se em consideração o tamanho da amostra e o significado estatístico das avaliações, esse dado parece ter realmente um relevante significado biológico.

Nesta série, os tumores com Gleason 7 (3+4), quando comparados com os com Gleason 7 (4+3), apresentaram menor porcentagem de tumor, $p = 0,02$; não evidenciaram comprometimento da margem vesical, $p = 0,02$; e revelaram proliferação celular, avaliada através da expressão do Ki67, com menos de 3% de células tumorais positivas, $p = 0,04$. Os dados demonstram que, quanto maior é a proporção do padrão 4, piores são os parâmetros relacionados com comportamento biológico da neoplasia.

Dados da literatura mostram que se fazendo subestratificação dos casos com Gleason 7, tomando por base a proporção do padrão 4 em relação ao 3, em uma série de 534 pacientes que apresentavam tumores com graduação final de Gleason 7, observou-se que pacientes com o seu maior componente de tumor padrão 4 estavam associados, significativamente, com estágio clínico mais avançado, níveis de PSA mais elevados, idades mais avançadas no momento do tratamento e maior proporção de afro-americanos, do que os pacientes com tumores com a maior

proporção do padrão 3 de Gleason (SAKR *et al.*, 2000). Vários estudos têm sido realizados, relacionando a graduação de Gleason 7 (3+4) com a 7 (4+3) em prostatectomias radicais, evidenciando resultados conflitantes.

Tumores com graduação de Gleason 7 (4+3) indicam doença mais avançada do que aqueles com graduação de Gleason 7 (3+4) ($p= 0,0008$). As taxas de extensão extraprostática nos espécimes de prostatectomia radical com Gleason 3+4 e 4+3 foram de 38,2% e 52,7%, respectivamente (CHAN *et al.*, 2000). Chan e outros (2000) estratificaram pacientes com tumores Gleason 7 em quatro diferentes grupos prognósticos, baseando-se no tumor confinado ao órgão, margens e graduação de Gleason 7 (3+4) e 7 (4+3). Nesse estudo, a doença metastática desenvolveu-se em 3,9% dos pacientes portadores de tumores com Gleason 3+4 e em 10,5% com Gleason 4+3, num tempo médio de 5,7 anos e 5,6 anos, respectivamente. Portanto, a graduação de Gleason 4+3 significa um aumento no risco de doença metastática ($p = 0,002$), independentemente do comprometimento de margens cirúrgicas e da extensão extraprostática.

Em outro estudo, este de 564 prostatectomias radicais, realizadas em carcinoma da próstata, sem envolvimento de vesícula seminal e sem metástase para linfonodo, Han e outros (2000) demonstraram a importância da graduação de Gleason 7 (3+4) em relação à sobrevida livre de recorrência, quando compararam pacientes que apresentavam tumores dessa graduação com pacientes portadores de tumores com graduação de Gleason 7 (4+3).

Segundo Lau e outros (2001), o câncer de próstata com graduação de Gleason 7 (4+3) parece ser mais agressivo do que o tumor com graduação final 7 (3+4) e

parece estar associado com progressão pós-prostatectomia, porém isto não fornece informação prognóstica adicional quando comparado com outros fatores como PSA pré-operatório, invasão de vesícula seminal e ploidia, conforme é visto numa análise multivariada.

É importante ressaltar que a determinação da porcentagem do padrão 4 de Gleason em relação ao padrão 3, na prostatectomia radical, não é de fácil execução e reprodutibilidade, pois freqüentemente o padrão 4 e o padrão 3 são tão intimamente misturados que suas porcentagens relativas não são calculadas facilmente. Mas a distinção entre o Gleason 7 (3+4) e o Gleason 7 (4+3) pode ser prontamente realizada, por estimativa, por patologista com experiência na avaliação segundo os critérios de Gleason (CHAN *et al.*, 2000; EPSTEIN *et al.*, 2005).

No material da investigação ora relatada, não houve diagnóstico de tumores com graduação final de Gleason 2-4 em nenhum espécime de prostatectomia radical. A contagem final de Gleason 2-4 é raramente identificada como um grau na área principal do tumor nas prostatectomias radicais interpretadas como estágio T1c ou T2. Tumores com esta graduação são freqüentemente encontrados em pequenos focos de adenocarcinoma incidental da próstata, mais comumente presentes nas zonas transicionais, em espécimes de ressecção transuretral (EPSTEIN *et al.*, 2005).

Neste estudo, houve uma relação estatisticamente significativa da **extensão do tumor**, ou seja, do percentual de comprometimento da glândula por tumor, com o PSA pré-operatório, os parâmetros histopatológicos e o índice de proliferação celular. Todas as variáveis estudadas mostraram significância estatística: PSA pré-operatório ($p = 0,0225$), graduação final de Gleason ($p = 0,0007$), extensão extraprostática ($p =$

0,0000), comprometimento de vesícula seminal ($p = 0,0000$), margens cirúrgicas laterais ($p = 0,0055$), uretral ($p = 0,0052$) e vesical ($p = 0,0007$), e Ki67 ($p = 0,0177$).

A medida do volume do tumor nos espécimes de prostatectomias radicais tem sido um dos parâmetros morfológicos mais controversos na literatura médica (EPSTEIN *et al.*, 2005). O volume do tumor situado em outros órgãos é reconhecido como um importante fator prognóstico, como se evidencia pela incorporação do tamanho do tumor no sistema de estadiamento TNM em outros órgãos.

Uma medida precisa do volume do tumor no câncer de próstata é tecnicamente mais difícil do que na maioria dos outros órgãos. Outros tumores como o câncer de mama ou o de pulmão tendem a assumir uma forma esférica, podendo-se distinguir o tumor do tecido não-neoplásico circundante. Assim, é possível medir o diâmetro máximo do tumor, baseando-se na macroscopia. Em contraste, carcinomas da próstata são difíceis de serem delineados, ao observar-se o tecido benigno circundante, e, mesmo quando vistos à macroscopia, o tamanho do tumor é subestimado, fato freqüentemente comprovado pelo exame microscópico (EPSTEIN *et al.*, 1993). Medidas mais precisas do volume do tumor na próstata requerem técnicas mais sofisticadas, como programas de morfometria computadorizada (EPSTEIN, 2001); ou técnicas alternativa, s como a do cálculo do percentual de envolvimento do tumor na próstata pela técnica de proporção em grade (HUMPHREY; VOLLMER, 1990). Ao realizar a análise do material da pesquisa revelada nesta dissertação, estimou-se o percentual do tumor por um método semiquantitativo descrito por Billis e outros que é simples e acessível a qualquer patologista (BILLIS *et al.*, 2003, 2004). Por este método, os autores encontraram

correlação direta e estatisticamente significativa da extensão tumoral com o PSA pré-operatório, a graduação 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).

A extensão extraprostática, a invasão de vesícula seminal e as margens cirúrgicas comprometidas estão fortemente correlacionadas com o volume do tumor, assim como o grau de Gleason e as metástases em linfonodos (MCNEAL, 1992; EPSTEIN *et al.*, 1993). As observações realizadas ao longo desta investigação estão concordantes com a literatura: tumores com percentual de extensão maior que 20% revelaram um estadiamento TNM mais elevado, já que apresentaram extensão extraprostática (pT3a) e comprometimento de vesículas seminais (pT3b). Humphrey e Vollmer (1989) demonstraram que tumores com comprometimento menor que 15% não apresentavam invasão de vesícula seminal. Baseados num estudo em que utilizaram a porcentagem de envolvimento do tumor no órgão pelo método de gradeamento, eles afirmaram que a extensão percentual do tumor era um fator prognóstico melhor e mais objetivo, quando comparado com o grau histológico no que há uma grande concordância com outros observadores, e que é um importante fator prognóstico independente no carcinoma da próstata. Carvalho e outros (2000) avaliaram a extensão do tumor por estimativa visual do percentual de carcinoma em espécimes de prostatectomia radical de 595 homens e demonstraram que, para cada adição de 5% no tamanho do tumor, existe uma adição de 11% na probabilidade de recidiva do tumor.

Epistein e outros (1993) seguiram pacientes submetidos a prostatectomias radicais, por um período de cinco anos, excluindo os casos de invasão da vesícula seminal e de metástases linfonodais, e observaram que o volume médio tumoral nos casos sem progressão foi de 2,4cc, comparativamente a 4,3cc nos casos que progrediram. Nos pacientes com tumores menores que 4cc, a taxa de progressão foi de 26% em oposição aos 49% de taxa de progressão dos tumores maiores que 4cc. Embora estas diferenças fossem significantes ($p = 0,01$), não apresentaram valor preditivo independente na progressão tumoral. Na análise multivariada, a graduação de Gleason e o comprometimento das margens cirúrgicas foram os fatores prognósticos independentes.

Outro trabalho demonstrou que tumores menores que 4cc apresentam todas as variáveis morfológicas favoráveis, ao contrário dos tumores maiores que 12cc, que são desfavoráveis (MCNEAL, 1992).

Tem sido proposto que o volume do tumor tem relação com seu comportamento biológico. Alguns estudos foram realizados para avaliação do volume tumoral como fator preditivo de progressão pós-prostatectomia radical e mostraram correlação positiva (HUMPHREY; VOLLMER, 1990; PARTIN *et al.*, 1989). Leite e outros (2005), ao estudarem pacientes com tumores bem diferenciados (graduação final de Gleason < 7), observaram que a porcentagem de envolvimento tumoral na próstata distinguiu pacientes com recorrência de doença daqueles sem recidiva, independentemente do nível de PSA. Eles verificaram que a porcentagem de tumor tem associação independente com a progressão da doença. No entanto, existem trabalhos conflitantes quanto à importância prognóstica independente do volume

tumoral (KIKUCHI *et al.*, 2004; HERMAN *et al.*, 2001). Segundo KIKUCHI e outros (2004), em análise multivariada, o volume tumoral não se mostrou independentemente capaz de prever a progressão bioquímica do carcinoma em tumores com graduação final de Gleason entre 2 e 6. Herman e outros (2001), em análise multivariada de 823 pacientes, não observaram influência significativa do volume do tumor em relação à recidiva tumoral.

No presente estudo, devido ao pequeno número de casos, não foi possível avaliar, através de regressão logística multivariada, o significado da extensão do tumor como variável independente. Para tal, seria necessário que se estudasse uma grande série de casos ou, se fossem utilizados poucos casos, que o grau histológico dos tumores fosse semelhante e que estes tivessem estadiamentos semelhantes. Além do mais, não foi possível obter dados da avaliação pós-operatória de muitos dos pacientes desta investigação. Apesar disso, o tamanho do tumor mostrou correlação com todas as variáveis morfológicas avaliadas e com dados do PSA pré-operatório, sugerindo a importância de sua avaliação no exame de próstata com câncer.

Na presente série, quando se investigou a correlação entre o percentual do tumor e a extensão extraprostática, observou-se que um caso (5,9%) com extensão extraprostática estava na menor faixa de comprometimento, ou seja, de até 10% do órgão. Este caso apresentava Gleason 8 (3+5), que é um grau histológico alto; por isso o comprometimento do tecido extraprostático, neste caso, pode ter relação com a maior agressividade do tumor e não com o percentual de comprometimento do

órgão. Esta constatação, associada a dados da literatura, sugere que a progressão do tumor de próstata tem determinantes múltiplos e inter-relacionados.

O termo **extensão extraprostática** deve ser usado, em vez de penetração capsular, para descrever tumores que se estenderam para fora da próstata, nas partes moles periprostáticas (EPSTEIN *et al.*, 2005).

Na série da pesquisa em discussão, 35,4% (17 casos) apresentavam extensão extraprostática no tecido adiposo, frequência semelhante à descrita na literatura, a qual varia de 24% a 39%, sendo maior nos estádios mais avançados (FERREIRA *et al.*, 1996). Observou-se ainda que o comprometimento do tecido extraprostático ocorreu em 90% dos tumores que ocupavam mais de 20% da próstata e em 100% dos tumores que apresentavam grau histológico pior.

Quando o tumor não ultrapassa o tecido prostático, significa que está confinado à glândula, apresentando, portanto, bom prognóstico. Nessas circunstâncias, o índice de mortalidade em 13,5 anos é de 10%. Porém, quando o tumor exhibe extensão extraprostática, a mortalidade, no mesmo período, é de 40% (OHORI *et al.*, 1994). Cerca de 84% dos pacientes portadores de carcinoma com extensão extraprostática, cujo tumor foi totalmente excisado, permanecem livres da doença após cinco anos. Por outro lado, no mesmo período, cerca de 59% dos pacientes permanecem livres da doença, quando o tumor, com extensão extraprostática, é incompletamente ressecado. Isto denota a importância fundamental da excisão completa, quando possível, do tumor (FERREIRA *et al.*, 1996).

A definição patológica de **margem cirúrgica positiva** é: tumor que se estende à superfície pintada de nanquim no espécime de prostatectomia, em que o cirurgião

faz a secção transtumoral *cut across* (EPSTEIN *et al.*, 2005). A dificuldade na aplicação prática desta definição é que a próstata está circundada por estruturas importantes, como distalmente o diafragma urogenital, lateralmente a parede pélvica, posteriormente o reto e superiormente o colo vesical, limitando a remoção mais radical da próstata pelo cirurgião.

Existem duas causas de margem comprometida: secção do tumor intraprostático por retirada da próstata sem as estruturas periprostáticas, “incisão capsular”, e secção do tumor extraprostático por comprometimento das estruturas circundantes pelo tumor invasivo.

No material deste estudo, as margens mais comprometidas foram as laterais (50%), seguida das margens uretral (23%) e vesical (19%). Dentre as margens laterais, a margem póstero-lateral foi a mais comprometida (25%). A experiência de Sakr e outros indica que o ápice é o sítio mais comum de comprometimento de margem na prostatectomia radical, seguido, em ordem decrescente, das regiões póstero-lateral, anterior, e colo vesical (SAKR; GRIGNON, 1999).

Na literatura, a porcentagem de margens positivas nos espécimes de prostatectomia radical é muito variável, resultando em pT2+, e estende-se da mais baixa, 1,3%, até a mais alta, 71% (STAMEY *et al.*, 1990; ACKERMAN *et al.*, 1993; WATSON *et al.*, 1996). A incisão capsular da próstata ocorre mais freqüentemente na região póstero-lateral, onde cirurgiões menos experientes, inadvertidamente, seccionam dentro da próstata, no intuito de preservar o feixe neurovascular para evitar a perda da potência sexual do paciente (EPSTEIN *et al.*, 2005; FERREIRA *et al.*, 1996). No entanto, a inexperiência de cirurgiões na prostatectomia não é a

explicação para todas as variadas freqüências de comprometimento de margem descritas na literatura. Algumas das mais altas taxas de câncer de próstata, com estadiamento pT2+, são descritas por profissionais de instituições com grande experiência na realização de prostatectomias radicais. Segundo seus relatos, o ápice, ou seja, a margem uretral, é a localização mais comum dentre as margens comprometidas, resultando de uma incisão dentro da próstata. Stamey e Ackerman demonstraram que o estadiamento pT2+ representou 45% e 87% das margens uretrais comprometidas, respectivamente (STAMEY *et al.*, 1990; ACKERMAN *et al.*, 1993). A margem de ressecção mais freqüentemente comprometida é a uretral, porque corresponde à zona periférica, local mais comum de origem de carcinoma (FERREIRA *et al.*, 1996).

No que se refere ao material desta pesquisa, quando se estabeleceram correlações das margens cirúrgicas laterais, uretral e vesical comprometidas com o percentual de tumor na próstata, observou-se que, quanto maior o comprometimento das margens, maior o tumor no órgão.

Correlacionando estas margens com o grau histológico e com o comprometimento de vesículas seminais, notou-se que esta relação só foi estatisticamente positiva na margem vesical. Com a análise desses dados, ficou evidente que a margem lateral é igualmente positiva em tumores de baixo a alto grau, e que, no subgrupo de baixo grau, não há concomitância de margem positiva em relação às margens uretral e vesical, tampouco comprometimento de vesículas seminais, o que torna provável a hipótese de que a margem lateral não reflete um

comportamento mais agressivo ou mais invasivo do tumor e sim um problema técnico.

Detectou-se, ainda, que onze dos casos exibiam **comprometimento de vesículas seminais**. Todos eles mostravam extensão extraprostática, sugerindo que, provavelmente, a rota de disseminação mais freqüente nesta casuística tenha sido extensão da neoplasia para partes moles adjacentes a vesículas seminais, seguidas de invasão da parede da vesícula seminal. Poucos pesquisadores diagnosticaram alguns casos de invasão de vesícula seminal na ausência de extensão extraprostática (TEFFILI *et al.*, 1998). Existem estudos conflitantes no que diz respeito a qual seria a primeira ou a segunda rota de invasão de vesícula seminal mais comum, porém sabe-se que metástase é o modo de disseminação menos freqüente (EPSTEIN *et al.*, 2000).

No material deste estudo univariado, demonstrou-se que há uma correlação positiva entre o comprometimento de vesícula seminal e o PSA pré-operatório ($p = 0,0225$), as faixas de extensão em percentual do tumor ($p = 0,0000$), o grau histológico de Gleason ($p = 0,0001$), a extensão extraprostática ($p = 0,0000$), a margem vesical ($p = 0,0023$) e o índice de proliferação celular, Ki67 ($p = 0,0321$).

A presença de invasão de vesícula seminal nos espécimes de prostatectomia radical diminui a probabilidade de cura. Em estudos recentes em que foram avaliados homens com vesículas seminais positivas e linfonodos pélvicos negativos, a taxa de sobrevida de cinco anos livre de progressão bioquímica estendeu-se de 5% para 60% (EPSTEIN *et al.*, 2005).

Existem poucos estudos que analisaram o efeito de outros parâmetros em homens com invasão de vesículas seminais e livres de metástase no linfonodo. Tefilli e outros (1998), em análise multivariada de uma série de pacientes com invasão de vesícula seminal, detectaram que as margens cirúrgicas, a graduação de Gleason ($<7 \times \geq 7$), e o PSA ($<10 \times \geq 10$) são fatores prognósticos de progressão. Um outro estudo, realizado por Epstein e outros (2000), demonstrou que, embora a invasão de vesícula seminal e a extensão extraprostática fossem consideradas fatores prognósticos de progressão da doença em estudo univariado, em uma análise multivariada somente a graduação de Gleason, o comprometimento de margens e a invasão vascular eram fatores prognósticos. Dois artigos mais recentes relataram estudos que avaliaram homens com invasão de vesícula seminal; um deles apresentou, como fatores prognósticos independentes, o valor do PSA e a percentagem de tumor envolvendo a glândula e a idade (SALOMON *et al.*, 2003), enquanto o outro apontou o valor do PSA e o grau histológico na prostatectomia radical (SOFER *et al.*, 2003).

O antígeno **Ki67** é uma proteína nuclear que está presente em células humanas em proliferação e mede a fração de crescimento de uma dada população celular (STATTIN *et al.*, 1997). O Ki67 é considerado marcador preditivo independente para recorrência de câncer da próstata (KESHGEGIAN *et al.*, 1998).

A taxa de proliferação celular é baixa em carcinoma de próstata, porém continua sendo importante na determinação da progressão de tumor (STATTIN *et al.*, 1997).

O número de células tumorais imunoreativas, detectado na pesquisa em discussão, foi pequeno, confirmando que a atividade proliferativa do tumor de

próstata é baixa. O índice de proliferação celular variou de 0,1% a 8,1%, valores que estão de acordo com os encontrados em dois estudos relatados na literatura, nos quais esse índice variou de 0,1% a 10% e de 0,1% a 28,8% (STATTIN *et al.*, 1997; KESHGEGIAN *et al.*, 1998).

Neste estudo, 81,3% dos casos foram positivos para Ki67. Dentre os 9 casos considerados negativos, nenhum mostrava percentual de envolvimento de tumor no órgão maior que 60%, porém 1 dos casos negativos exibiu comprometimento de vesícula seminal e grau histológico alto. Dentre os 4 casos que apresentavam os maiores índices de proliferação (maior que 3%), 3 exibiam comprometimento de vesículas seminais e o tumor estava envolvendo a próstata em mais que 60% deles.

A correlação entre o índice de proliferação celular, avaliado pelo antígeno Ki67, e parâmetros histopatológicos mostrou-se estatisticamente significativa – percentual de tumor ($p = 0,0177$), grau histológico de Gleason ($p = 0,0562$) e comprometimento de vesículas seminais ($p = 0,0218$) –, porém não houve associação desse índice com o PSA pré-operatório, a extensão extraprostática e as margens cirúrgicas.

Pacientes que apresentaram tumores com taxas maiores de positividade para Ki67 têm parâmetros anatomopatológicos indicativos de pior prognóstico do que os pacientes portadores de tumores com baixas taxas.

Na literatura, estudos prévios confirmam os resultados do atual estudo, ao revelarem que a positividade do Ki67, clone MIB1, está fortemente associada com parâmetros histopatológicos, principalmente graduação de Gleason e comprometimento de vesícula seminal, e com sobrevida livre de recorrência (KESHGEGIAN *et al.*, 1998).

Nesta série, em relação à idade, observou-se maior frequência de adenocarcinoma da próstata na faixa etária de 56 a 75 anos, com um pico entre 56 e 65 anos, demonstrando que esse tumor atinge pacientes adultos, ainda numa faixa etária produtiva. Em um estudo realizado na Escócia, com 3.170 pacientes submetidos a prostatectomia radical por câncer de próstata, a faixa etária dos pacientes foi de 64 a 67 anos de idade (Zincke *et al.*, 1994). É pouco freqüente que o câncer da próstata seja diagnosticado em homens com menos de 50 anos de idade. Segundo Antunes e outros (2006), que avaliaram 556 pacientes submetidos a prostatectomia radical, a maior parte deles pertencia ao grupo de 60 a 69 anos e somente 4,1% dos pacientes apresentavam entre 40 e 49 anos de idade. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que pacientes com menos de 55 anos de idade apresentam 40% de chance de ter uma base hereditária para o câncer de próstata (CRAWFORD, 2003). É importante ressaltar que, no presente estudo, esta neoplasia foi diagnosticada em 9 pacientes com menos de 55 anos de idade, tendo 2 pacientes menos de 43 anos, 1 deles 42 anos e o outro 37 anos. Estes apresentavam grau histológico de Gleason 9 e 7, respectivamente, com comprometimento de vesículas seminais em ambos. Apesar de a literatura divergir quanto ao comportamento do carcinoma da próstata em diferentes idades, estudos mais recentes mostram que pacientes mais jovens com câncer de próstata apresentam maior número de tumores confinados ao órgão e com melhores respostas ao tratamento (ANTUNES *et al.*, 2005). Os resultados do estudo em pauta não estão em concordância com esta constatação.

Pela análise fatorial de correlação múltipla, verificou-se que as categorias das variáveis que caracterizam uma situação biológica melhor estão agrupadas em um mesmo pólo. Já as de pior prognóstico – Gleason 8-10, extensão tumoral no órgão maior que 60%, extensão extraprostática, comprometimento de margens cirúrgicas laterais, vesical e uretral, e Ki67 maior que 3% – estão dispostas da direita para a esquerda, seguindo o mesmo sentido do comprometimento da vesícula seminal. Isto nos leva a concluir que a amostra, embora pequena, é representativa e concordante com a literatura. Os parâmetros histopatológicos de pior prognóstico associam-se à invasão da vesícula seminal, enquanto os de bom prognóstico – Gleason 5-6, extensão tumoral menor que 20%, ausência de extensão extraprostática e de comprometimento de margens, além de índice de proliferação menor que 3% – estão agrupados em direção oposta ao comprometimento de vesícula.

O resultado do presente estudo demonstra correlação positiva entre a extensão percentual da neoplasia da próstata e outros fatores de significado prognóstico. Este método deve ser considerado nos estudos de correlação entre fatores histopatológicos com as novas metodologias de avaliação prognóstica nas prostatectomias radicais por adenocarcinomas da próstata, uma vez que permite a avaliação do peso prognóstico de um conjunto de variáveis e da “coerência” prognóstica de cada variável no conjunto observado. Os dados em relação à graduação histológica de Gleason 7, a despeito da pequena quantidade de casos, demonstram que, quanto maior é a proporção do padrão 4, piores são os parâmetros relacionados com comportamento biológico da neoplasia, sugerindo que essa substratificação tem importância prognóstica.

O correto processamento dos espécimes cirúrgicos de prostatectomia radical tem importância fundamental, pois as informações que eles fornecem são úteis no manejo dos pacientes portadores de câncer de próstata, na definição da conveniência ou não da aplicação de uma segunda terapia.

No presente estudo, em razão do pequeno número de casos, não foi possível avaliar, através de regressão logística multivariada, o significado da extensão do tumor e da avaliação da proporção do padrão 4 de Gleason, como variáveis independentes. Para tal, seria necessário proceder-se ao aumento do número de casos. Além disso, é de fundamental importância que os novos casos tenham um acompanhamento rigoroso pós-prostatectomia para se avaliar a progressão bioquímica dos pacientes, fazendo-se a devida correlação com os parâmetros histopatológicos.

7 CONCLUSÕES

1. Tumores mais extensos mostram grau histológico maior de Gleason, estágio patológico mais avançado e margens cirúrgicas comprometidas (vesical, uretral e circunferencial) mais freqüentes.
2. Tumores com grau histológico maior de Gleason mostram estágio patológico mais avançado e margens cirúrgicas vesicais comprometidas (vesical, uretral e circunferencial) mais freqüentes.
3. Tumores com contagem final 7 de Gleason quando resultante dos graus 4+3 são significativamente mais extensos, mostram comprometimento de margem cirúrgica vesical mais freqüente e um índice de proliferação celular maior comparativamente a tumores com contagem final 7 de Gleason resultante dos graus 3+4.
4. Tumores com invasão das vesículas seminais são significativamente mais extensos, mostram PSA pré-operatório mais elevado, margens cirúrgicas comprometidas (vesical e circunferencial) mais freqüentes e maior índice de proliferação celular.
5. O índice de proliferação celular é significativamente maior em tumores com invasão das vesículas seminais e em tumores com contagem final 7 resultante dos graus 4+3 comparativamente àqueles com contagem final 7 resultante dos graus 3+4.
6. A análise fatorial de correspondências múltiplas identificou 3 grupos de variáveis agrupadas cada um deles com características distintas e relacionadas a diferentes comportamentos biológicos dos tumores de próstata, tomando-se como parâmetro o comprometimento da vesícula seminal.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMILING, 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.
- AMIN, M.B.; GRIGNON, D.J.; HUMPHREY, P.A.; SRIGLEY, J. R. Gleason **Grading of prostate cancer. A contemporary approach.** Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.93-111.
- ANTUNES, A.A; LEITE, K.R; DALL'OGGIO, M.F; CRIPPA, A; NESRALLAH, L.J; SROUGI, M. Prostate Biopsy: is age important for determining the pathological features in prostate cancer? **Int. Braz. J. Urol.**, **31**(4):331-37, 2005.
- ANTUNES, A.A; CRIPPA, A; DALL'OGGIO, M.F; NESRALLAH, L.J; LEITE, K.R; SROUGI, M. Age impact in clinicopathologic presentation and the clinical evolution of prostate cancer en patients submitted to radical prostatectomy. **Int. Braz. J. Urol.**, **32**:48-55, 2006.
- BARRY, M. J.; ALBERTSEN, P. C.; BAGSHAW, M. A.; BLUTE, M. L.; COX. R.; MIDDLETON, R. G.; GLEASON. D. F.; ZINCKE, H.; BERGSTRALH, E. J.; JACOBSEN, S. J. Outcomes for men with clinically nometastatic prostate carcinoma managed with radical prostactectomy, external beam radiotherapy, or expectant management. **Am. Cancer Soc.**, 2302-14, 2001.
- BETTENCOURT, M.C.; BAUER, J.J.; SESTERHENN, I.A.; MOSTOFI, F.K.; MCLEO, D.G.; MOUL, J.W. Ki-67 expression is a prognostic marker of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. **J. Urol.**, **156**:1064-68, 1996.

BILLIS, A.; FREITAS, L. L. L.; MAGNA, L. A.; SAMARA, A. B.; FERREIRA, U. Prostate cancer 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**:363-68, 2004.

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.; SOUZA, C. A. F.; PIOVESAN, H. Histologic carcinoma of the prostate in autopsies: frequency, origin, extension, grading and terminology. **Braz. J. Urol.**, **28**: 197-206, 2002.

BILLIS, A. Latent carcinoma and atypical lesions of prostate, an autopsy study. **Urology**, **4**:324-29, 1986.

BILLIS, A. Graduação histological do carcinoma de próstata – correlação com o estadiamento clínico. **J. Bras. Urol.**, **9**:88-92, 1983.

BOSTWICK, D.G. **Neoplasms of the prostate, Urological Surgical Pathology.** St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc., 1997. p.343-421.

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

BUBENDORF, L; SAUTER, G.; MOCH, H.; SCHMID, H – P.; GASSER, T. C.; JORDAN, P. MIHASTSCH, M. J. Ki67 labelling index: in independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy: **J. Pathol.**, **178**:437–41, 1996.

BUBENDORF, L.; TAPIA, C.; GASSER, T. C.; CASELLA, R.; GRINDER, B.; MOCH, H.; MIHATSCH, M. J.; SAUTER, G. Ki67 labeling index in core needle biopsies independently predicts tumor – specific survival in prostate cancer: **Human Pathol.**, **29**:949–55, 1998.

BRAWER, M. K.; DEERING, R. E.; BROWN, M. PRESTON, S. D.; BIGLER, S. A. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. **Cancer**, **73**:678–87, 1994.

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, 1980.

CAPPELLO, F.; PALMA, A.; MARTORANA, A.; RAPPA, F.; CABIBI, D.; BARRESI, E.; MELLONI, D.; FARINA, F.; ARAGONA, F. Biological aggressiveness evaluation in prostate carcinomas: immunohistochemical analysis of PCNA and p53 in a series of Gleason 6(3+3) adenocarcinomas. **Eur. J. Histochem.**, **47**(2):129-32, 2003.

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**:1308–18, 2000.

CHAN, T. Y.; PARTIN, A. W.; WALSH, P. C.; EPSTEIN, J. I. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. **Urology**, **56**:823–27, 2000.

CHENG, L.; PISANSKY, T. M.; SEBO, T. J.; LEIBOVICH, B. C.; RAMMANI, D. M.; WEAVER, A. L.; SCHERER, B. G.; BLUTE, M. L.; ZINCKE, H. BOSTWICK, D. G. Cell proliferation in prostate cancer patients with lymph node metastasis: a marker for progression. **Clin. Cancer Res.**, **5**:2820–23, 1999.

COHEN, R. J.; COOPER, K.; HAFFEJEE, Z.; ROBINSON, E.; BECKER, P.J. Immunohistochemical detection of oncogene proteins and neuroendocrine differentiation in different stages of prostate cancer. **Pathology**, 27(3):229-32, 1995.

COOPER, E. H.; ROBINSON, M. R. G.; WHELAN, P.; FERRO, M. A. Tumor markers in prostate cancer. **Cancer**, 70(Suppl.):225-29, 1992.

CRAWFORD, E. D. Epidemiology of prostate cancer. **Urology**, 62:3-12, 2003.

DALL'OGGIO, M.F; SANT'ANNA, A.C; ANTUNES, A.A; NESRALLAH, L.J; LEITE, K.R; SROUGI, M; Analysis of risk factors of involvement seminal vesicles in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. **Int. Braz. J. Urol.**, 30:472-78, 2004.

D'AMICO, A. V.; CHANG, H.; HOLUPKA, E.; RENSHAW, A.; DESJARDEN, A.; CHEN, M.; LOUGHLIN, K. R.; RICHIE, J. P. Calculated prostate cancer volume: the optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage. **Urology**, 49(3): 385-91, 1997.

DRACHENBERG, D.E. Radical prostatectomy may improve disease-specific mortality, but not overall survival compared with watchful waiting in early prostate cancer. **Cancer Treat. Rev.**, 29:231-33, 2003.

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.**, 139:980-84, 1988.

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 followup. **J. Urol.**, **149**:1478-81, 1993.

EPSTEIN, J.I. The prostate and seminal vesicles. In: STERNBERG, J.S. (Ed.). **Diagnostic surgical Pathology**. New York: Raven Press, 1994.

EPSTEIN, J. I.; CHAN, D. W.; SOKOLL, L. J.; WALSH, P. C.; COX, J. L.; RITTENHOUSE, H.; WOLFERT, R.; CARTER, H. B. No palpable 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.; PARTIN, A. W.; POTTER, S.R.; WALSH, P. C. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. **Urology**, **56**:283-88, 2000.

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

EPSTEIN, J. I.; AMIN, M.; BOCCON – GIBOD, L.; EGEVAD, L.L.; HUMPHREY, P.A.; MIKUS, G.; NEWLING, D.; NILSSON, S.; SAKR, W.; SRIGLEY, J. R.; WHEELER, T.M.; MONTIRONI, R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, **216**(Suppl.):34-63, 2005.

EPSTEIN, J. I.; ALLSBROOKS, W.C.; AMIN, M.B.; EGEVAD, L.L. AND THE ISUP GRADING COMMITTEE. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. **Am. J. Surg. Pathol.**, **9(29)**:1228-42, 2005.

ERBERSDOBLER, A.; FRITZ, H.; SCHNOGER, S.; GRAEFEN, M.; HAMMERER, P.; HULAND, H.; HENKE, R.P. Tumor grade, proliferation, apoptosis, microvessel density, p53, and bcl-2 in prostate cancers: Differences between tumours located in the transition zone and in the peripheral zone. **Eur. Urol.**, **41**:40-6, 2002.

FASSOLAS, G.; SHIGUEMATSU, A. J.; RUANO, T.; BILLIS, A. Adenocarcinoma da próstata, estudo anatomopatológico de 22 prostatectomias radicais. **J. Bras. Méd.**, **78**:76-88, 2000.

FERREIRA, U.; D'ANCONA, C. A. L.; LAVOURA JR., N.; BILLIS, A.; RODRIGUES NETTO JR., N. Qual o significado de margem cirúrgica comprometida na prostatectomia radical? **Próstata News**, **4**:18-23, 1996.

FORMAN, J. D. The metamorphosis of postprostatectomy patient: from curable to palliative. **Urol. Oncol.: Sem. Orig. Investig.**, **22**:48-9, 2004.

GASPARINI, G.; WEIDNER, N.; BEVILACQUA, P.; MALUTA, S.; PALMA, P. D.; CAFFO, O.; BARBARESCHI, M.; BARACCHI, P.; MARUBINI, E.; POZZA, F. Tumor micro vessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognóstic markers in node – negative breast carcinoma. **J. Clin. Oncol.**, **12**:454–66, 1994.

GLEASON, D.F.; MELLINGER, G.T. The veterans' administration cooperative urological research group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **J. Urol.**, **111**:58-64, 1974.

GREEN, G. A.; HANLON, A. L.; AL – SALEEM, T.; HANKS, G. E. A Gleason score of 7 predicts a worse outcome for prostate carcinoma patients treated with radiotherapy. **Am. Cancer Soc.**, **83**:971–76, 1998.

GROSSFELD, G. D.; OLUMI, A. F.; CONNOLLY, J. A.; CHEW, K.; GIBNEY, J.; BHARGAVA, V.; WALDMAN, F. M.; CARROL, P. R. Locally recurrent prostate tumors following either radiation therapy or radical prostatectomy have changes in KI – 67 labeling index, P53 and BCL – 2 immunoreactivity. **J. Urol.**, **159**:1437– 43, 1998.

GUPTA, A.; ROEHRBORN, C. G. Verification and incorporation biases in studies assessing screening tests: prostate – specific antigen as an example. **Urology**, **64**: 106-11, 2004.

HAN, M.; SNOW, M. H. P. B.; EPSTEIN, J. I.; CHAN, T. Y.; JONES. K. A. WALSH, P. C.; PARTIN, A. W. A neural network predicts progression for men with gleason score 3+4 versus 4+3 tumors after radical prostatectomy. **Urology**, **56**:994–99, 2000.

HAN, M. PERTIN, A. W.; POUND, C. R.; EPSTEIN, J. I.; WALSH, P. C. Long – term biochemical disease – free and cancer – specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. **Urol. Clin. North Am.**, **28**:555–65, 2001.

HERMAN, C. M.; KATTAN, M. W.; OHORI, M.; SCARDINO, P.T.; WHEELER, T. M. Primary Gleason pattern as a predictor of disease progression in Gleason score 7 prostate cancer. **Am. J. Surg. Pathol.**, **25**:657-60, 2001.

HOLMBERG, L.; BILL-AXELSON, A.; HELGESEN, F.; SALO, J. O.; FOLMERZ, P.; HÄGGMAN, M.; ANDERSSON, S. O.; SPÄNGBERG, A.; BUSCH, C.; NORDLING, S.; PALMGREN, J.; ADAMI, H.O.; JOHANSSON, J. E.; NORLÉN, B.J. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. **New Engl. J. Med.**, **347**:781-89, 2002.

HUMPHREY, P.A.; VOLLMER, R.T. Intraglandular tumor extent and prognosis in prostatic carcinoma: Application of a grid method to prostatectomy specimens. **Human Pathol.**, **21**(8):799-804, 1990.

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

KESHGEGIAN, A.A.; JOHNSTON, E.; CNAAN, A. Bcl-2 oncoprotein positivity and high MIB-1 (Ki-67) proliferative rate are independent predictive markers for recurrence in prostate carcinoma. **Am. J. Clin. Pathol.**, **110**:443-49, 1998.

KHAN, M. A; PARTIN, A. W.; MANGOLD, L. A.; EPSTEIN, J. I.; WALSH, P. C. Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score and margin status for localized prostate cancer. **Urology**, **62**(5):866-71, 2003.

LAU, W. K.; BLUTE, M. L.; BOSTWICK, D. G.; WEAVER, A. L.; SEBO. T. J. Prognostic factors for survival of patients with pathological gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary gleason grades 3 and 4. **J. Urol.**,**166**:1692-97, 2001.

LEITE, K.R.M.; SROUGI, M.; KAUFFMANN, J.R.; BEVILACQUA, R.G.; NESRALLAH, A.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**:329–33, 2005.

LINTON, K.D.; HAMDY, F.C. Early diagnosis and surgical management of prostate cancer. **Cancer Treat. Rev.**, **29**:151–60, 2003.

MCNEAL, J. E.; PRICE, H. M.; REDWINE, E. A.; FREIHA, F. S.; STAMEY, T. A. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. **J. Urol.**, **139**:61–5, 1988.

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

MOUL, J. W. Angiogenesis, p53, bcl – 2 and ki – 67 in the progression of prostate cancer after radical prostatectomy. **Eur. Urol.**, **35**:399–407, 1999.

MOSTOFI, F.K.; PRICE, E.B.Jr. Tumors of male genital system. In: **Atlas of Tumors Pathology**. Washington, DC.: Armed Forces Institute of Pathology, 1973. p.196-252.

MOSTOFI, F.K.; DAVIS JR., C. J.; SESTERHENN, I. A. Pathology of carcinoma of the prostate. **Cancer**, **70**(Suppl.):235-23, 1992.

MOSSE, C. A.; MAGI – GALLUZZI, C.; TSUZUKI, T.; EPSTEIN, J. I. The

prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. **Surg. Pathol.**, **28**:394-98, 2004.

NAKASHIMA, J.; TANIMOTO, A.; IMAI, Y.; MUKAI, M.; HORIGUCHI, Y.; KEN NAKAGAWA, K.; OYA, M.; OHIGASHI, T.; MARUMO, K.; MURAI, M. Endorectal mri for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. **Urology**, **64**:102-05, 2004.

OHORI, M. GOAD, J. R.; WHEELER, T. M.; EASTHAM, J.A.; THOMPSON, T. C.; SCARDINO, P. T. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? **J. Urol.**, **152**:1843–49, 1994.

OHORI, M.; KATTAN, M.; SCARDINO, P.T.; WHEELER, T. M. Radical Prostatectomy for carcinoma of the prostate. **Mod. Pathol.**, **17**:346-59, 2004.

PARTIN,A.W.;EPSTEIN,J.I.;CHO,K.R.;GITTELSON,A.M.;WALSH,P.C. Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. **J. Urol.**, **141**:341-45, 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**:110–14, 1993.

PARTIN, A. W.; MARKS, L.S. Prostate-specific antigen and new serum

biomarkers for evaluation of chemopreventive agents. **Urology**, **57**:132-36, 2001.

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**:843–48, 2001.

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**:704-08, 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. **Am. J. Clin. Pathol.**, **111**:641–44, 1999.

SAKR, W.A.; GRIGNON, D.J. Practice Parameters, Pathologic Staging, and Handling Radical Prostatectomy Specimens. In: BOSTWICK, D.G. (Ed.). **Urologic Clinics of North America**. Pennsylvania: Saunders Company, 1999.

SAKR, W. A.; TEFILLI, M. V.; GRIGNON, D. J.; BANERJEE, M.; DEY, J.; GHEILER, E. L.; TIGUERT, R.; POWELL, I. J.; WOOD JR., D. P. Gleason score 7 prostate cancer: A heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. **Urology**, **56(5)**:730–34, 2000.

SALOMON, L.; ANASTASIADIS, A.G.; JOHNSON, C. W.; MCKIERNAN, J. M.;

GOLUBOFF, E. T.; ABBOU, C. C.; et al. Seminal vesicle involvement after radical Prostatectomy: predicting risk factors for progression. **Urology**, **62**:304-09, 2003.

SCALZO, D.A.; KALLAKURY, B.V.S.; GADDIPATI, R.V.; SHEEHAN, C.E.; KEYS, H.M.; SAVAGE, D.; ROSS, J.S. Cell proliferation rate by MIB-1 immunohistochemistry predicts postradiation recurrence in prostatic adenocarcinomas. **Am. J. Clin. Pathol.**, **109**:163-68, 1998.

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**:153-56, 2003.

STAMEY, T.A.; MCNEAL, J.E.; FREIHA, F.S.; REDWINE, E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. **J. Urol.**, **139**:1235-41, 1988.

STATTIN, P.; DAMBER, J – E.; KARLBERG, L.; BERGH, A. Cell proliferation assessed by ki – 67 immunoreactivity on formalin fixed tissues is a predictive factor for survival in prostate cancer. **J. Urol.**, **157**:219–22, 1997.

TEFILLI, M. V.; GHEILER, E. L.; TIGUERT, R.; SAKR, W.; GRIGNON, D. J.; BANERJEE, J.M.; PONTES, E.; WOOD JR, D. P. Should gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category? **Urology**, **53**:372–77, 1999.

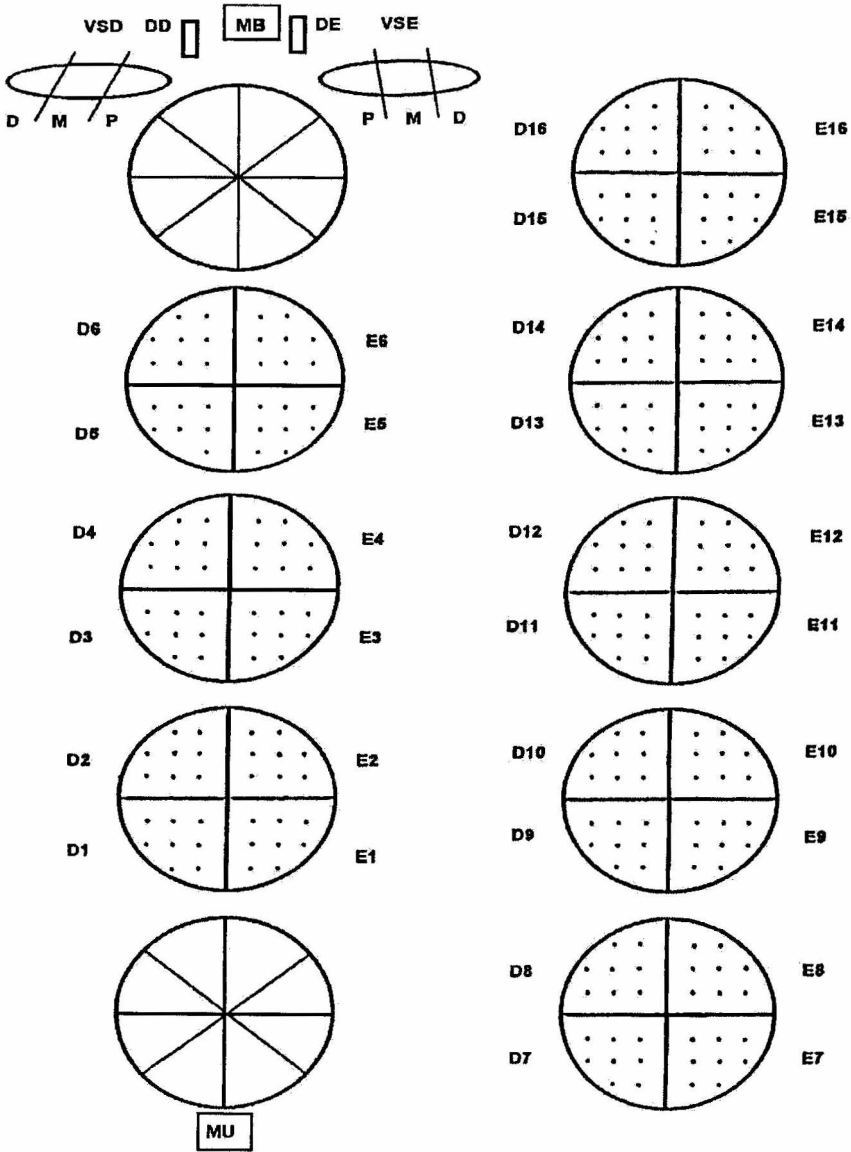
TEFILLI, M. V.; GHEILER, E. L.; TIGUERT, R.; BANERJEE, M.; SAKR, W.;

GRIGNON, D. J.; et al. Prognostic indicators in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. **J. Urol.**, **160**:802-06, 1998.

WALSH, P. C. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. **New Engl. J. Med.**, **347**:839-40, 2002.

ZINCKE, H.; OESTERLING, J. E.; BLUTE, M. L.; BERGSTRALH, E. J.; MYERS, R. P.; BARRETT, D. M. Long-Term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. **J. Urol.**, **152**:1850-57, 1994.

Anexo 1: Método semiquantitativo representando os quadrantes da próstata nas diferentes fatias obtidas, contendo oito pontos equidistantes em cada quadrante.



Anexo 2: Tabela 1-Número de pontos ocupados pelo tumor (numerador), número total de pontos (denominador) e percentual correspondente à extensão tumoral em 48 prostatectomias radicais.

| Biópsia n | n de pontos | porcentagem | Biópsia n | n de pontos | porcentagem |
|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|
| 1 | 35/216 | 16,20 | 25 | 3/256 | 1,17% |
| 2 | 53/176 | 31,11 | 26 | 18/224 | 8,03% |
| 3 | 31/272 | 11,39 | 27 | 48/224 | 21,42% |
| 4 | 75/224 | 33,48 | 28 | 46/192 | 23,95% |
| 5 | 31/224 | 13,83 | 29 | 99/160 | 61,87% |
| 6 | 29/192 | 15,10 | 30 | 150/192 | 78,12% |
| 7 | 25/224 | 11,16 | 31 | 70/184 | 38,04% |
| 8 | 53/192 | 27,6% | 32 | 6/256 | 2,34% |
| 9 | 50/192 | 26,04% | 33 | 22/192 | 11,45% |
| 10 | 89/224 | 39,73% | 34 | 69/224 | 30,80% |
| 11 | 14/256 | 5,46% | 35 | 18/192 | 9,37% |
| 12 | 29/208 | 13,94% | 36 | 17/128 | 13,28% |
| 13 | 79/216 | 36,57% | 37 | 11/320 | 3,43% |
| 14 | 48/224 | 21,42% | 38 | 7/160 | 4,37% |
| 15 | 120/160 | 75,0% | 39 | 9/272 | 3,30% |
| 16 | 165/256 | 64,45% | 40 | 2/192 | 1,04% |
| 17 | 51/224 | 22,76% | 41 | 24/128 | 18,75% |
| 18 | 42/192 | 21,87% | 42 | 36/256 | 14,06% |
| 19 | 5/192 | 2,6% | 43 | 59/224 | 26,33% |
| 20 | 34/160 | 21,25% | 44 | 20/160 | 12,50% |
| 21 | 4/224 | 1,78% | 45 | 35/160 | 21,87% |
| 22 | 6/224 | 2,67% | 46 | 202/256 | 78,90% |
| 23 | 3/192 | 1,56% | 47 | 13/192 | 6,77% |
| 24 | 65/168 | 38,69% | 48 | 10/128 | 7,81% |

Anexo 3: PROTOCOLO KI67

1 – Desparafenização

Xilol 3 × 10 mm.

Acetona – 5min

Álcool absoluto - 2 × 30 Seg.

Álcool 70% - 30 Seg.

Álcool 50% - 30 Seg.

Álcool 30% - 30 Seg.

Lavar em água corrente (3 lavagens).

Lavar em água destilada (3 lavagens).

2 – Recuperação Antigênica:

Tampão citrato, PH 6.0, por 40min/ 97°C, em banho Maria. Após 40min, deixar resfriar por 20min a T/A.

Lavar em água corrente (3 lavagens).

Lavar em água destilada (3 lavagens).

3 – Bloqueio da peroxidase endógena:

Metanol + Peróxido de Hidrogênio a 3% - 20min a T/A.

Lavar em água corrente (3 lavagens)

PBS 2×5min lavar em água destilada – (3 lavagens).

4 – AC Primário: KI67

Diluição: 1 :50 (Diluyente DAKO cod: S 3022)

Overnght 4°C

Retirar da geladeira e deixar chegar à temperatura ambiente.

PBS 2×5min.

5 – AC Secundário: KIT DAKO LSAB 30min a T/A.

PBS 2×5min.

6 – Streptoavidina: KIT DAKO LSAB 30min a T/A

7 – Revelação:

DAB – 24

DMSO – 10

H2O2 – 1

PBS – 1000

Lavar em água corrente e destilada, 5min cada.

Contra corar em hematoxilina de Harris 3 min.

Lavar em água corrente e destilada (2 lavagens cada).

Álcool absoluto 2×3min.

Acetona 1min.

Xilol 2×3 min.

Montar com bálsamo e lamínula.