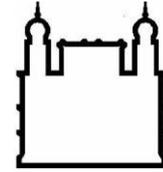




UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ



Curso de Pós-Graduação em Patologia

TESE DE DOUTORADO

**UM MÉTODO DE CONTAGEM DE PONTOS ADAPTADO COMO UMA
ESTRATÉGIA PRÁTICA DE QUANTIFICAÇÃO DO VOLUME DO TUMOR E
PERCENTAGEM DE ENVOLVIMENTO DA PRÓSTATA POR CARCINOMA,
EM PRODUTOS DE PROSTATECTOMIA**

PAULO ROBERTO FONTES ATHANAZIO

**Salvador – Bahia
2014**

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

Curso de Pós-Graduação em Patologia

**UM MÉTODO DE CONTAGEM DE PONTOS ADAPTADO COMO UMA
ESTRATÉGIA PRÁTICA DE QUANTIFICAÇÃO DO VOLUME DO TUMOR E
PERCENTAGEM DE ENVOLVIMENTO DA PRÓSTATA POR CARCINOMA,
EM PRODUTOS DE PROSTATECTOMIA**

PAULO ROBERTO FONTES ATHANAZIO

Orientador: Prof Dr Luiz Antônio Rodrigues de Freitas

Tese apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Patologia
para a obtenção do grau de
Doutor.

**Salvador – Bahia
2014**

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

A865u Athanzio, Paulo Roberto Fontes
Um método de contagem de pontos adaptado como uma estratégia prática de
quantificação do volume do tumor e percentagem do envolvimento da próstata
por carcinoma, em produtos de prostatectomia radical / Paulo Roberto Fontes
Athanzio. - 2014.
21 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Luis Antonio Rodrigues de Freitas, Laboratório de
Patologia e Biointervenção.

Tese (doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz,
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2014.

1. Neoplasias da Próstata. 2. Patologia. 3. Volume do Tumor. 4. Antígeno
prostático específico. I. Título.

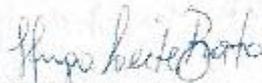
CDU 616-006.6-66

"UM MÉTODO DE CONTAGEM DE PONTOS ADAPTADO COMO UMA ESTRATÉGIA PRÁTICA DE QUANTIFICAÇÃO DO VOLUME DO TUMOR E PERCENTAGEM DE ENVOLVIMENTO DA PRÓSTATA POR CARCINOMA, EM PRODUTOS DE PROSTATECTOMIA".

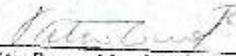
PAULO ROBERTO FONTES ATHANAZIO

FOILHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA



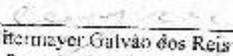
Dr. Hugo Leite de Farias Brito
Professor Adjunto
UFS



Dra. Kátia Ramos Moreira Leite
Professora Associada
USP



Dr. Luiz Eduardo Café Cardoso Pinto
Professor Adjunto
FBMS



Dr. Mittermayer Galvão dos Reis
Pesquisador Titular
CPqGM/FIOCRUZ



Dr. Luiz Antonio Rodrigues de Freitas
Pesquisador Titular
CPqGM/FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Universidade Federal da Bahia pela oportunidade do Doutorado Especial.

Agradeço ao Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz (FIOCRUZ-BA) pela análise ética do projeto.

Ao meu orientador Luiz Freitas

Aos coautores do trabalho desenvolvido: Andréia Carvalho dos Santos e Daniel Abensur Athanazio

Aos meus colegas do Departamento de Patologia e Medicina Legal pelo incentivo

ATHANAZIO, Paulo Roberto Fontes. Um método de contagem de pontos adaptado como uma estratégia prática de quantificação do volume do tumor e percentagem do envolvimento da próstata por carcinoma, em produtos de prostatectomia radical. 22 f. il. Tese (Doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2014.

RESUMO

Introdução. É consenso que o laudo anatomopatológico de produtos de prostatectomia radical deve relatar de forma quantitativa a extensão do carcinoma prostático, mas qual o método a ser usado não é consensual. **Objetivos.** Relatar a experiência de um método de contagem de pontos adaptado em produtos de prostatectomias (n= 143) adaptado de Billis et al., Int Braz J Urol. 2003.29:113-120. **Material e métodos.** As margens basal e apical foram processadas pelo método do cone. O restante da próstata foi dividido em 12 regiões em forma de quadrantes: cada uma representada com duas secções. Em cada fragmento, oito pontos equidistantes foram marcados diretamente sobre a lamínula com caneta permanente. Os pontos presentes dentro da área do tumor foram contados e expressos na forma de percentagem de envolvimento por carcinoma (PEC) ou como volume do tumor (VT). Estes foram comparados com o método quantitativo mais usual de número de secções envolvidas (NSE). **Resultados.** Os três métodos apresentaram correlação moderada significativa com níveis pré-operatórios de PSA, mas esta foi maior para os métodos baseados na contagem de pontos: NSE (r = 0.32), PEC (r = 0.39) e VT (r = 0.44). Quando estratificados em três categorias, os três métodos mostraram associação com escore de Gleason ≥ 7 , Gleason primário ≥ 4 , invasão angiolinfática e perineural, extensão extraprostática, envolvimento de vesículas seminais e margens positivas. **Conclusão.** Os três métodos quantitativos estão associados a marcadores morfológicos de progressão do carcinoma da próstata. Os métodos baseados na contagem de pontos proposta apresentam mais forte correlação com níveis pré-operatórios de PSA sérico.

Palavras-chave: Neoplasia da Próstata, Antígeno Prostático Específico, Volume do tumor, Patologia.

ATHANAZIO, Paulo Roberto Fontes. A modified point count method as a practical approach to assess the tumor volume and the percent gland involvement by prostate carcinoma. 22 f. il. Tese (Doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2014.

ABSTRACT

Objective: To evaluate a modified point-count method for quantifying carcinoma in prostatectomy specimens (n=143), adapted from Billis et al., *Int Braz J Urol.* 2003.29:113-120. **Methods:** The basal/apical margins were sampled using the cone method. The remainder of the gland was divided into 12 quadrant-shaped regions which had two slices sampled. Eight equidistant points were marked directly on the coverslip over each fragment. The points inside the tumoral areas were counted and expressed as the percentage of prostate gland involvement by carcinoma (PGI) and as the tumor volume (TV). **Results:** A significant correlation between the preoperative PSA level and each of the three quantitative estimations was found, but it was higher for both values (PGI and TV) obtained using the point-count method, viz.: number of slices involved (NSI) ($r = 0.32$), PGI ($r = 0.39$) and TV ($r = 0.44$). When the data sets were stratified into three categories, all three methods correlated with Gleason scores ≥ 7 , primary Gleason scores ≥ 4 , perineural / angiolymphatic invasion, extraprostatic extension, seminal vesicle invasion and positive margins. **Conclusion:** All three quantitative methods were associated with morphologic features of tumor progression. The results obtained using the modified point-count method correlated better with the preoperative PSA levels.

Keywords: Prostatic neoplasms, Pathology, Prostate-specific antigen, Tumor burden

LISTA DE ABREVIATURAS

CAP	Câncer de Próstata
ISUP	Sociedade Internacional de Patologia Urológica
NSE	Número de secções envolvidas
PEC	Percentagem de envolvimento por carcinoma
PSA	Antígeno Prostático Específico
VT	Volume do Tumor

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

1	INTRODUÇÃO	08
1.1	O carcinoma da próstata	08
1.2	Como examinar uma peça de prostatectomia radical e relatar os achados morfológicos	08
1.3	O sistema de contagem de pontos	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo geral	12
2.2	Objetivos específicos	12
3	METODOLOGIA E RESULTADOS	13
4	MANUSCRITO PUBLICADO	
4.1	Manuscrito I	
5	DISCUSSÃO	14
6	CONCLUSÕES	18
7	REFERÊNCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

1.1 O carcinoma da próstata

O câncer de próstata (CAP) é a neoplasia maligna mais incidente em homens de países desenvolvidos e, nestes países, em 2008, a OMS registrou 643 mil novos casos, o que correspondeu a 20,2 % do total de neoplasias malignas em homens. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2011) estimou para o ano de 2012, 60.180 novos casos de CAP, ou seja, um risco estimado de 62 casos novos por 100 mil homens. Refletindo uma tendência mundial, a incidência de CAP tem aumentado no Brasil, nas últimas décadas, especialmente pela maior expectativa de vida da população mundial e brasileira. Estima-se um aumento na incidência desta neoplasia em até 60%, até o ano de 2015 (INCA, 2011).

No que se refere aos dados fornecidos pelo exame patológico de produtos de prostatectomia destacam-se: 1) Grau de Gleason, 2) extensão extraprostática, 3) infiltração da vesícula seminal, 4) comprometimento das margens de ressecção, 5) infiltração perineural (presente em 75-84% das prostatectomias radicais), 6) volume do tumor, e 7) metástase para linfonodos (Eble *et al.*, 2004).

1.2 Como examinar uma peça de prostatectomia radical e relatar os achados morfológicos

A forma de se examinar um produto de prostatectomia radical varia em diferentes escolas. Numa tentativa de obter um consenso mínimo sobre os procedimentos necessários, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) reuniu seus membros chegando a algumas recomendações consensuais (Samaratunga *et al.*, 2011), entre as quais:

1. Os três diâmetros da próstata devem ser medidos.
2. As margens cirúrgicas devem ser pintadas.
3. Representação em cone da margem vesical, que deve ser seccionada sagitalmente.
4. A inclusão da próstata por inteiro não foi consensual. Entretanto, foi consenso de que, se um método de inclusão parcial será usado, este deve ser documentado e feito de forma sistemática para todos os casos.

O uso de lâminas com secções transversais inteiras da próstata, com a justificativa de avaliar o maior diâmetro do carcinoma na próstata, não foi consenso.

O volume do carcinoma da próstata em prostatectomias já foi previamente associado a menor sobrevida e presença de marcadores morfológicos de mau prognóstico tais como alto grau histológico e estadiamento patológico avançado (Mcneal *et al.*, 1986; Epstein *et al.*, 1988; Partin *et al.*, 1989; Humphrey e Vollmer, 1990; Quintal *et al.*, 2006). Em alguns estudos, a percentagem de tumor na próstata foi um indicador prognóstico mais importante que o volume total do tumor (Epstein *et al.*, 1988; Mcneal *et al.*, 1988; Partin *et al.*, 1989). Diversos outros estudos não acharam associação entre volume do tumor e prognóstico (Van Der Kwast *et al.*, 2011). Uma provável explicação para essa falta de associação, e da melhor performance prognóstica da percentagem de tumor na próstata, é que tumores relativamente grandes podem ter um curso indolente quando confinados a uma próstata aumentada pela hiperplasia nodular. Outros estudos avaliam a importância prognóstica da medida do maior diâmetro de tumor detectado (Dvorak *et al.*, 2005; Eichelberger *et al.*, 2005).

A forma de quantificação do carcinoma da próstata em prostatectomias radicais é um tema controverso e não há consenso sobre qual método usar. Algumas instituições usam métodos morfométricos computadorizados, que não são acessíveis para a maioria dos laboratórios dedicados à rotina da Patologia Cirúrgica. Entre outros métodos, destacam-se o número de secções envolvidas (NSE), medida do maior foco de carcinoma, contagem de pontos (ver adiante) e estimativas “a olho nu” após análise das lâminas (com ou sem marcação dos focos de câncer). Foi consenso na última reunião da ISUP que o laudo anatomopatológico deve incluir alguma estimativa de tamanho ou volume do tumor da próstata e esta estimativa deve ser numérica (e não subjetiva como “pequeno ou grande”). Há atualmente um debate considerável em quanto o patologista deve investir em tempo e trabalho para alcançar esta estimativa, desde a discussão sobre inclusão total ou parcial da próstata, até método de quantificação. Foi uma recomendação da ISUP que cada laboratório adote um protocolo bem definido e padronizado para quantificação do carcinoma da próstata em peças de prostatectomia radical (Van Der Kwast *et al.*, 2011).

1.3 O sistema de contagem de pontos

Na visão dos proponentes do projeto, um grande avanço no campo do método de quantificação do carcinoma da próstata em peças de prostactomia radical foi a proposta apresentada pelo Prof. Athanase Billis e colaboradores (Billis *et al.*, 2003; Billis *et al.*, 2004). Segundo a proposta, as margens vesical e uretral são seccionadas em cones e cortadas no sentido sagital. O restante da próstata é seccionado em cortes transversais. Tais cortes são subdivididos em quadrantes e assim processados. As lâminas coradas em hematoxilina-eosina dos quadrantes são examinadas, e o tumor marcado com caneta na lâmina histológica. Posteriormente, o patologista desenha a marcação da lâmina num quadrante desenhado em papel onde já estão desenhados oito pontos equidistantes. Se a área do desenho atinge um dos pontos, este ponto é contado para o volume total. Tal proposta foi apresentada como um método simples e prático, capaz de ser usado em qualquer laboratório de anatomia patológica (dispensando, por exemplos, métodos morfométricos computadorizados). No entanto, após dez anos de sua proposta inicial, não se tornou popular como forma de manejo e relato da quantificação do carcinoma da próstata.

Os proponentes do projeto observam algumas limitações do método proposto na sua forma original:

1. Apesar de muito mais simples que os métodos morfométricos, e mais informativo que estimativas “a olho nu” ou de “número de secções contendo câncer”, o método aparentemente pode ainda ser visto como trabalhoso pela necessidade de exaustiva marcação em lâmina e posterior transferência do desenho marcado para uma folha de papel com quadrantes e pontos diagramados.
2. O patologista ao transferir sua marcação da lâmina para a folha de papel com quadrantes e pontos diagramados pode ser subjetivamente influenciado pela observação dos pontos sendo que pode artificialmente “escolher” se a área do desenho envolve ou não um determinado ponto.
3. A proposta original não é clara no sentido de se o método pressupõe sempre a inclusão do produto de prostatectomia total ou parcial. De qualquer forma, o número de secções transversais variou de 3 a 14 (12 a 56 quadrantes) (Billis *et al.*, 2003). Não fica claro em que medida a contagem de pontos pode ser influenciada pela espessura dos cortes realizados, ou pelo tamanho total da próstata.

4. O resultado expresso pelo método é de total de pontos contados (extensão do tumor) que não é tão simples de ser compreendido por urologistas e oncologistas não familiarizados com o protocolo realizado. Outras formas de expressar a extensão do tumor tais como percentagem de carcinoma na próstata ou volume absoluto do tumor são de interpretação mais óbvia e, portanto, facilmente compreendidas.

O carcinoma da próstata é doença prioritária do Ministério da Saúde em nosso país e constitui-se num problema de saúde pública, especialmente no que se refere às altas taxas e morbi-mortalidade para os pacientes acometidos pela doença. Há consenso internacional sobre a necessidade de relatar no laudo anatomopatológico de prostatectomias radicais alguma medida referente ao tamanho ou extensão do tumor na próstata. Recomenda-se que cada laboratório utilize uma metodologia padronizada para tal. Não há consenso na literatura sobre o melhor método de quantificação de tumor na próstata. O fato de que, em geral, ele não tem tradução macroscópica resultou em várias propostas, nenhuma sendo amplamente assumida como padrão. Algumas propostas, tais como a de Billis e colaboradores, acrescentam confiabilidade e simplicidade ao procedimento, sem aumentar custos com base em métodos morfométricos dependentes de softwares. Neste trabalho, propomos modificações ao método previamente proposto acreditando que este permitirá ganho em simplicidade e clareza na expressão dos resultados, sendo uma alternativa viável como metodologia que pode ser amplamente adotada em qualquer laboratório de anatomia patológica.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar um método de contagem de pontos modificado para quantificação do carcinoma da próstata em prostatectomias radicais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS/ METAS

- Comparar a estimativa de percentagem de tumor na próstata com parâmetros clínico-patológicos associados ao pior prognóstico dos carcinomas da próstata;
- Comparar a estimativa do volume total de e tumor na próstata com parâmetros clínico-patológicos associados ao pior prognóstico dos carcinomas da próstata;

3 METODOLOGIA E RESULTADOS

4 MANUSCRITO PUBLICADO

4.1 MANUSCRITO I

A modified point count method as a practical approach to assess the tumor volume and the percent gland involvement by prostate carcinoma.

Athanazio PR, dos Santos AC, de Freitas LA, Athanazio DA.

Pathol Res Pract. 2014 May;210(5):312-7.

doi: 10.1016/j.prp.2014.02.002.

O trabalho referenciado acima, e anexo a esta tese, apresenta a metodologia e os resultados referentes ao projeto de pesquisa aqui exposto. O objetivo principal foi relatar a experiência de um método de contagem de pontos adaptado em produtos de prostatectomias (n= 143) adaptado de Billis et al., Int Braz J Urol. 2003.29:113-120. As margens basal e apical foram processadas pelo método do cone. O restante da próstata foi dividido em 12 regiões em forma de quadrantes: cada uma representada com duas secções. Em cada fragmento, oito pontos equidistantes foram marcados diretamente sobre a lamínula com caneta permanente. Os pontos presentes dentro da área do tumor foram contados e expressos na forma de percentagem de envolvimento por carcinoma (PEC) ou como volume do tumor (VT). Estes foram comparados com o método quantitativo mais usual de número de secções envolvidas (NSE). Resultados. Os três métodos apresentaram correlação moderada significativa com níveis pré-operatórios de PSA, mas esta foi maior para os métodos baseados na contagem de pontos: (NSE) ($r = 0.32$), PEC ($r = 0.39$) e VT ($r = 0.44$). Quando estratificados em três categorias, os três métodos mostraram associação com escore de Gleason ≥ 7 , Gleason primário ≥ 4 , invasão angiolinfática e perineural, extensão extraprostática, envolvimento de vesículas seminais e margens positivas. Conclusão. Os três métodos quantitativos estão associados a marcadores morfológicos de progressão do carcinoma da próstata. Os métodos baseados na contagem de pontos proposta apresentam mais forte correlação com níveis pré-operatórios de PSA sérico.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033814000429>

5 DISCUSSÃO

O aumento na incidência do carcinoma da próstata e o uso disseminado de triagem com PSA sérico resultou num aumento considerável de prostatectomias radicais. A maioria dos tumores nestas peças cirúrgicas não é macroscopicamente identificável. Tanto a quantidade de amostragem quanto o método de estimar a extensão do tumor em produtos de prostatectomia radical representam uma considerável parte do trabalho e tempo dispensado por patologistas em laboratórios de Patologia Cirúrgica. Alguns métodos recomendados por especialistas incluem morfometria baseada em softwares, uso de grades microscópicas ou demarcação de todo o tumor por caneta permanente nas lâminas histológicas. Até o momento, continua em discussão o quanto que o patologista deve investir de tempo e trabalho para determinar a extensão/volume do adenocarcinoma num laudo anatomopatológico de prostatectomia.

Nosso método proposto parte da premissa que a amostragem de 12 regiões da próstata representa todo o volume da glândula. Estudos prévios sugerem que métodos de inclusão parcial não modificam a quantificação do tumor na próstata, quanto comparados com a inclusão total (Vainer *et al.*, 2011a). Num estudo que inclui 447 pacientes submetidos à prostatectomia, Vollmer concluiu que a inclusão parcial, se feita por um método sistematizado e sem seleção preferencial de uma zona prostática, pode de modo acurado estimar a percentagem de envolvimento da próstata por carcinoma (Vollmer, 2009).

Esta proposta de contagem baseada em 12 regiões da próstata pode ser prontamente adotada em outros laboratórios de Anatomia Patológica, como fizemos no Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Mesmo naqueles que usam a inclusão completa, o método poderia ser adaptado para que a contagem de pontos seja feita numa das secções que representam cada uma das 12 regiões. No nosso trabalho definimos arbitrariamente que cada região seria amostrada com duas secções e os pontos seriam contados na secção com maior comprometimento. Acreditamos que o método proposto neste trabalho é prático, fácil de ser adotado em laboratórios de Patologia Cirúrgica não acadêmicos, e dispensa a complexidade ou o tempo consumido por métodos baseados em montagem de secções inteiras (Eichelberger *et al.*, 2005), grades microscópicas (Humphrey e Vollmer, 1990), morfometria baseadas em softwares (Noguchi *et al.*,

2000) ou demarcação da área do tumor transferida para desenhos de quadrantes com pontos numa folha de papel (Billis *et al.*, 2003). Em sua série que inclui 447 produtos de prostatectomia, Vollmer concluiu que a estimativa visual da percentagem de carcinoma na próstata não requer mais de cinco minutos. Acreditamos que o método aqui proposto mostra um equilíbrio adequado entre a praticidade e a confiabilidade, oferecendo um método de quantificação que não seria dependente apenas da estimativa visual ou do grau de experiência em uropatologia do patologista em questão.

De acordo com a *American Society of Clinical Pathologists*, apenas 12% de todos os patologistas adotam a inclusão total da próstata como método de rotina para exame de produtos de prostatectomia radical (True, 1994). Mais recentemente, a *International Society of Urologic Pathology* realizou um consenso sobre como realizar o exame anatomopatológico de produtos de prostatectomia radical. Algumas condutas amplamente usadas como a marcação das margens de ressecção com tinta nanquim, e as secções em separadas pelo método do cone das extremidades basal (margem vesical) e apical (da uretra distal) foram consensuais. Na conferencia de consenso, de modo interessante, a inclusão total e parcial da próstata receberam o voto de 62% e 63% dos participantes, respectivamente. Aparentemente, porque alguns uropatologistas acreditam que ambos os métodos podem ser aceitáveis a depender da situação. Definiu-se que a inclusão parcial é aceitável desde que (94% de acordo o método seja padronizado no laboratório e explicitado como foi realizado (Samaratunga *et al.*, 2011).

Epstein e colaboradores avaliaram retrospectivamente nove estratégias de inclusão parcial de produtos de prostatectomias. De 380 pacientes com carcinomas de próstata com estadiamento clínico T1c (não palpáveis, diagnosticados por biópsia de agulha), presumivelmente com menor possibilidade de ser reconhecido macroscopicamente, 75 casos foram selecionados por conter pelo menos um dos três achados adversos: escore de Gleason ≥ 7 , margens comprometidas e extensão extraprostática. As próstatas foram incluídas em sua totalidade (média de 34 lâminas por caso) e as estratégias foram testadas para avaliar a capacidade de detecção destes achados adversos. A detecção do escore de Gleason alto variou de 83% a 98% no diferentes métodos, no entanto, a detecção de margens positivas (71-100%) e extensão extraprostática (62-96%) apresentou variações consideráveis. Ao final, dois métodos foram recomendados: 1) inclusão de toda metade posterior da próstata e uma secção da região média e anterior de cada lado, com inclusão de todo o lado médio e anterior na eventualidade de

detecção de tumor de tamanho considerável na secção desta região; e 2) um método similar ao 1 sendo que apenas o lado da região posterior com biópsia prévia positiva era incluído totalmente. Estas duas estratégias detectaram escore de Gleason ≥ 7 , margens positivas e extensão extraprostática em 98%, 100% e 96%; e 92%, 93% e 85% dos casos, respectivamente (Sehdev *et al.*, 2001).

Outros autores sugerem que a perda de informações relevantes pode ser bem menor. Vainer e colaboradores relataram que a estratégias de incluir secções alternadas da próstata (quando comparadas com a inclusão total) resultou em não detecção de extensão extraprostática em dois casos e de margens positivas em um caso numa série de 238 prostatectomias consecutivas (Vainer *et al.*, 2011a). Numa série de 148 prostatectomias, Kim e colaboradores avaliaram cinco estratégias de inclusão parcial. A detecção de margens positivas e extensão extraprostática foi de: 83% e 84% para secções alternadas; 87% e 88% para secções alternativas mais a inclusão de todos os quartos posteriores com biópsias positivas; 89% e 88% para inclusão total dos dois quartos posteriores; 91% e 90% para inclusão total dos dois quartos posteriores mais uma secção da região média e anterior de cada lado; e 100% e 100% para secções alternadas mais inclusão de toda a periferia (orla de 3mm de espessura) incluindo a superfície externa (margem de ressecção pintada em tinta nanquim) (Kim *et al.*, 2009). Ainda neste trabalho, os autores observaram que adoção na quarta estratégia da mesma metodologia descrita por Epstein e colaboradores em 2001 (Sehdev *et al.*, 2001), ou seja, inclusão numa segunda etapa de todo o lado da região média e anterior quando a secção única deste lado mostrou tumor de tamanho considerável, resultavam também na detecção de todos os casos de margens positivas e extensão extraprostática (Kim *et al.*, 2009). No entanto, a maioria dos autores provavelmente concordaria que a estratégia em duas etapas demanda mais tempo, acaba resultando num número de secções quase equivalente à inclusão total, e exige controle da posição anatômica do material mantido na reserva/arquivo do exame macroscópico. Ou seja, não é um método aplicável à rotina diagnóstica (Vainer *et al.*, 2011b).

Mais recentemente, na maior série dedicada ao assunto (618 produtos de prostatectomia radical), os resultados foram desencorajadores para o uso de estratégias de inclusão parcial. Quando comparados com a inclusão total, a detecção de margens positivas e extensão extraprostática foi de: 87% e 72% para secções alternadas, 79% e 53% para

secções alternadas mais uma secção média e anterior de cada lado, e 95% e 93% para o método previamente recomendado por Epstein e colaboradores (Iremashvili *et al.*, 2013). Nesta série mais recente, o método de inclusão total da orla periférica não foi avaliado.

Após o fim deste estudo, passamos a combinar o método de amostragem de doze regiões da próstata com a inclusão de toda a orla periférica da próstata a fim de prevenir a subestimação de margens circunferenciais positivas e extensão extraprostática, conforme sugerido por Kim e colegas (Kim *et al.*, 2009).

Além disso, o método proposto facilita a discriminação rápida entre pontos envolvidos por áreas de neoplasia de baixo grau e outras com Gleason de alto grau (4 e 5). Alguns estudos prévios já sugeririam que a extensão do componente de alto grau é um importante fator independente de prognóstico (Cheng *et al.*, 2007). Por ser considerada laboriosa, a estimativa da percentagem de componente de alto grau não foi recomendada pelo consenso da gradação de Gleason elaborado pela Sociedade Internacional de Uropatologia (Epstein *et al.*, 2005). Após o fim deste estudo, começamos a acrescentar na rotina dos nossos laudos a estimativa de PEC e VT também do componente de alto grau, da mesma forma avaliada pela número de pontos contados. Assim, a descrição microscópica inclui para cada região a informação de quantas das duas secções estão envolvidas, quantos dos oito pontos estão envolvidos por carcinoma, e quantos dos oito pontos estão envolvidos por componente de alto grau (quando presente). Essa estratégia nos permite um método simples e rápido para acrescentar a informação de PEC e VT total de do componente de alto grau na conclusão do laudo.

6 CONCLUSÕES

Três métodos quantitativos para estimar a extensão do tumor em produtos de prostatectomia foram examinados: um incluindo a forma mais simples e comumente usada (número de secções envolvidas, NSE) e dois baseados num método adaptado de contagem de pontos (percentagem de envolvimento da próstata por carcinoma, PEC; e volume do tumor, VT). Os três métodos provaram associar-se com vários marcadores morfológicos de progressão tumoral. As duas estimativas obtidas pelo método de contagem de pontos apresentaram uma correlação mais forte com os níveis pré-operatórios de PSA.

7 REFERÊNCIAS

BILLIS, A. et al. Prostate cancer with bladder neck involvement: pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence-free survival after radical prostatectomy. **Int Urol Nephrol**, v. 36, n. 3, p. 363-8, 2004. ISSN 0301-1623 (Print) 0301-1623 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15783107> >.

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.**, v. 29, n. 2, p. 113-119, 2003.

CHENG, L. et al. Percentage of Gleason pattern 4 and 5 predicts survival after radical prostatectomy. **Cancer**, v. 110, n. 9, p. 1967-72, Nov 1 2007. ISSN 0008-543X (Print) 0008-543X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823907> >.

DVORAK, T. et al. Maximal tumor diameter and the risk of PSA failure in men with specimen-confined prostate cancer. **Urology**, v. 66, n. 5, p. 1024-8, Nov 2005. ISSN 1527-9995 (Electronic) 0090-4295 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286117> >.

EBLE, S. N.; EPSTEIN, S. G.; SESTERHENN, I. A. **Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.** IARC, 2004.

EICHELBERGER, L. E. et al. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. **Mod Pathol**, v. 18, n. 7, p. 886-90, Jul 2005. ISSN 0893-3952 (Print) 0893-3952 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15803186> >.

EPSTEIN, J. I. et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. **Am J Surg Pathol**, v. 29, n. 9, p. 1228-42, Sep 2005. ISSN 0147-5185 (Print) 0147-5185 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414> >.

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**, v. 139, n. 5, p. 980-4, May 1988. ISSN 0022-5347 (Print) 0022-5347 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3361676> >.

HUMPHREY, P. A.; VOLLMER, R. T. Intraglandular tumor extent and prognosis in prostatic carcinoma: application of a grid method to prostatectomy specimens. **Hum Pathol**, v. 21, n. 8, p. 799-804, Aug 1990. ISSN 0046-8177 (Print) 0046-8177 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2387573> >.

INCA. **Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. 2011** 2011.

IREMASHVILI, V. et al. Partial sampling of radical prostatectomy specimens: detection of positive margins and extraprostatic extension. **Am J Surg Pathol**, v. 37, n. 2, p. 219-25, Feb 2013. ISSN 1532-0979 (Electronic) 0147-5185 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095506> >.

KIM, K. et al. Limited sampling of radical prostatectomy specimens with excellent preservation of prognostic parameters of prostate cancer. **Arch Pathol Lab Med**, v. 133, n. 8, p. 1278-84, Aug 2009. ISSN 1543-2165 (Electronic) 0003-9985 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653726> >.

MCNEAL, J. E. et al. Patterns of progression in prostate cancer. **Lancet**, v. 1, n. 8472, p. 60-3, Jan 11 1986. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2867314> >.

MCNEAL, J. E. et al. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. **J Urol**, v. 139, n. 1, p. 61-5, Jan 1988. ISSN 0022-5347 (Print) 0022-5347 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336108> >.

NOGUCHI, M. et al. Assessment of morphometric measurements of prostate carcinoma volume. **Cancer**, v. 89, n. 5, p. 1056-64, Sep 1 2000. ISSN 0008-543X (Print) 0008-543X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10964336> >.

PARTIN, A. W. et al. Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. **J Urol**, v. 141, n. 2, p. 341-5, Feb 1989. ISSN 0022-5347 (Print) 0022-5347 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2913356> >.

QUINTAL, M. M. et al. Prostate cancer pathologic stage pT2b (2002 TNM staging system): does it exist? **Int Braz J Urol**, v. 32, n. 1, p. 43-7, Jan-Feb 2006. ISSN 1677-5538 (Print) 1677-5538 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519827> >.

SAMARATUNGA, H. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. **Mod Pathol**, v. 24, n. 1, p. 6-15, Jan 2011. ISSN 1530-0285 (Electronic) 0893-3952 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20834234> >.

SEHDEV, A. E.; PAN, C. C.; EPSTEIN, J. I. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. **Hum Pathol**, v. 32, n. 5, p. 494-9, May 2001. ISSN 0046-8177 (Print) 0046-8177 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381367> >.

TRUE, L. D. Surgical pathology examination of the prostate gland. Practice survey by American society of clinical pathologists. **Am J Clin Pathol**, v. 102, n. 5, p. 572-9, Nov 1994. ISSN 0002-9173 (Print) 0002-9173 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7942619> >.

VAINER, B. et al. Handling of radical prostatectomy specimens: total or partial embedding? **Histopathology**, v. 58, n. 2, p. 211-6, Jan 2011a. ISSN 1365-2559 (Electronic) 0309-0167 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323948> >.

EGEVALD, L. Response to: Handling of radical prostatectomy specimens: total or partial embedding? **Histopathology**, v. 59, n. 5, p. 1012-1013, 2011b.

VAN DER KWAST, T. H. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. **Mod Pathol**, v. 24, n. 1, p. 16-25, Jan 2011. ISSN 1530-0285 (Electronic) 0893-3952 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818340> >.

VOLLMER, R. T. Percentage of tumor in prostatectomy specimens: a study of American Veterans. **Am J Clin Pathol**, v. 131, n. 1, p. 86-91, Jan 2009. ISSN 1943-7722 (Electronic) 0002-9173 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095570> >.