

Sérgio Geraldo Veloso

Correlação anatomopatológica entre a amostragem por agulha e a amostragem cirúrgica no câncer de próstata: variabilidade interobservador

Belo Horizonte, MG
Faculdade de Medicina - UFMG
2007

Sérgio Geraldo Veloso

Correlação anatomopatológica entre a amostragem por agulha e a amostragem cirúrgica no câncer de próstata: variabilidade interobservador

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências (área de concentração – Patologia Geral).

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Alves Bambirra
Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Francisco de Souza

Belo Horizonte, MG
Faculdade de Medicina - UFMG
2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**REITOR**

Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL

Profa. Dra. Ana Margarida Miguel Ferreira Nogueira

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Prof. Dr. Geovani Dantas Cassali (Coordenador)

Profa. Dra. Ana Margarida Miguel Ferreira Nogueira (Subcoordenadora)

Profa. Dra. Silvana Elói Santos

Profa. Dra. Helenice Gobbi

Prof. Dr. Anilton César Vasconcelos

Prof. Dr. Wagner Luiz Tafuri

Rafael Malagoli Rocha (Representante Discente)

SECRETÁRIA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Sra. Egly da Conceição Vieira

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a dissertação intitulada: “CORRELAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA ENTRE A AMOSTRAGEM POR AGULHA E A AMOSTRAGEM CIRÚRGICA NO CÂNCER DE PRÓSTATA: VARIABILIDADE INTEROBSERVADOR” apresentada em sessão pública por SÉRGIO GERALDO VELOSO, aluno do curso de Pós-Graduação em CIÊNCIA – Área de concentração PATOLOGIA GERAL do Departamento de PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIA, realizada em 15 de fevereiro de 2007.

Prof. Dr. Eduardo Alves Bambirra (Orientador)
Faculdade de Medicina da UFMG

Prof. Dr. Humberto Elias Lopes
Faculdade de Medicina da UFJF

Prof. Dr. Antônio Francisco de Souza
Instituto de Ciências Biológicas da UFMG

Dedico este trabalho aos meus pais Júlio e Maria José. Eles fizeram de cada dia de suas vidas uma luta para que eu pudesse receber uma formação mais completa que a que tiveram. Sem o amor irrestrito dos quais eu jamais teria sonhado chegar neste dia de hoje.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador Prof. Eduardo Alves Bambirra que prontamente aceitou meu convite e foi o norteador dos meus passos nesta caminhada científica, com certeza muito frutífera.

A meu co-orientador Prof. Antônio Francisco de Souza que ajudou no preparo das peças e disponibilizou grande parte do material necessário para esta pesquisa.

A minha amiga e mãe científica, Profa. Virginia Hora Rios Leite, que abriu minha mente em busca do saber e da pesquisa, cujo caráter e companheirismo tentarei repetir com meus futuros alunos ao longo da vida.

Aos patologistas e amigos Mário Félix Richard de Lima, Paulo Guilherme de Oliveira Salles e Cynthia Koepfel Berenstein, cuja paciência e dedicação para o árduo e penoso trabalho de analisar todo o vasto material permitiu, em tempo hábil, concluir esta pesquisa.

Aos preceptores, funcionários e residentes da clínica urológica da Fundação Mário Penna, que muito ajudaram na coleta e orientação dos pacientes.

Aos pacientes que acreditando em nós e na medicina entregaram-se a seu tratamento e aceitaram participar desta pesquisa, disponibilizando seus dados e suas biopsias.

Ao Prof. Dr. João Domingos Scalon, novo colega e excelente estatístico, que auxiliou na análise dos dados.

A tantos outros que direta e indiretamente ajudaram, ocasionalmente com dicas e conselhos, permitindo que este trabalho pudesse ser concluído.

RESUMO

O adenocarcinoma da próstata apresenta evolução clínica variável, sendo a classificação de Gleason seu principal fator prognóstico. O diagnóstico e a classificação são realizados mediante exame anatomopatológico, que, embora utilizado para se diagnosticar a neoplasia, deve relatar outras lesões histológicas presentes. Quanto exame, necessita de confiabilidade que é avaliada pela concordância interobservador. Neste estudo, três patologistas examinaram as lâminas de biopsias por agulha e peças cirúrgicas prostáticas de 110 pacientes com diagnóstico prévio de câncer de próstata, encaminhados para prostatectomia radical. Os três observadores preencheram um protocolo histológico que abordava diferentes lesões prostáticas. As informações colhidas foram analisadas quanto à concordância interobservador e à concordância entre ambos os espécimes pelo mesmo observador, através da estatística Kappa (K). A reprodutibilidade do método foi variável. Na biopsia, boa concordância foi encontrada no diagnóstico do câncer (K=0,75). Regular concordância esteve no grau mais agressivo de Gleason (K=0,45), na proporção de extensão tumoral (K=0,44), na presença de invasão perineural dos tumores (K=0,42), de infiltrado inflamatório (K=0,44) e de uma biopsia significativa (K=0,43). O grau primário de Gleason apresentou reprodutibilidade ruim (K=0,37). Pior concordância ficou com o diagnóstico de NIP de alto grau (K=0,11) e do grau secundário de Gleason (K=0,20). Na peça cirúrgica, a melhor reprodutibilidade esteve no diagnóstico de câncer (K=0,59), seguido do grau primário (K=0,47) e do mais agressivo de Gleason (K=0,45), da presença de invasão perineural (K=0,52) e de NIP de alto grau (K=0,36). Concordância ruim esteve no grau secundário de Gleason (K=0,25), sendo pior no diagnóstico de infiltrado inflamatório (K=0,08) e de hiperplasia prostática benigna (K=-0,05). Na peça cirúrgica, o escore de Gleason (K=0,46) obteve melhor concordância que o escore de Gleason modificado (K=0,36). Na biopsia por agulha, ambos os escores foram semelhantes (K=0,36 e K=0,35 respectivamente). Ao se comparar as três regiões das biopsias por agulha (ápice, terço médio e base) com as respectivas regiões da peça cirúrgica têm-se boa concordância do grau primário e do mais agressivo de Gleason. Fica claro que a análise morfológica isolada de critérios específicos apoia-

se em critérios de baixa reprodutibilidade. Componentes subjetivos utilizados numa análise histopatológica não podem ser adequadamente avaliados por métodos estatísticos. Melhorias não apenas na metodologia, mas também nos critérios anatomopatológicos adotados mundialmente devem ser realizados.

Palavras-chave: concordância interobservador, biopsia prostática por agulha, prostatectomia radical, câncer de próstata.

ABSTRACT

Prostatic adenocarcinoma has variable clinical evolution and the Gleason grading is its main prognostic factor. Diagnosis and classification are done through anatomic pathological testing which, although used to diagnose the neoplasia, can also show other present histological lesions. As a test, it needs reliability which is evaluated by the interobserver agreement. In the study, three pathologists reviewed the biopsy slides and prostatic surgical specimens of 110 patients previously diagnosed as suffering from prostate cancer and who were referred to radical prostatectomy. All three observers filled in a histological protocol which dealt with prostatic neoplastic lesions and benign ones. Data were analyzed as for the interobserver agreement and as for the agreement between both specimens by the same observer, by the Kappa statistic. The reproducibility of the method was variable. In the biopsy, good agreement was found in the diagnosis of cancer ($K=0,75$). Moderate agreement was found in the most aggressive Gleason grade ($K=0,45$), in the tumor tissue proportion ($K=0,44$), in the presence of perineural invasion in the tumors ($K=0,42$), in inflammatory infiltration ($K=0,44$) and in a significant biopsy ($K=0,43$). The primary Gleason grade showed bad reproducibility ($K=0,37$). The worst agreement was in the diagnosis of PIN of high grade ($K=0,11$) and in the secondary Gleason grade ($K=0,20$). In the surgical tissue, the best reproducibility was in the cancer diagnosis ($K=0,59$), followed by the primary grade ($K=0,47$) and the most aggressive Gleason grade ($K=0,45$), the presence of perineural invasion ($K=0,52$) and NIP of high grade ($K=0,36$). The secondary Gleason grade had a bad agreement ($K=0,25$) and the agreement was even worse in the diagnosis of inflammatory infiltration ($K=0,08$) and in the presence of benign prostatic hyperplasia ($K=-0,05$). In the surgical specimen, the Gleason score ($K=0,46$) obtained a better agreement than the modified Gleason score ($K=0,36$). In the needle biopsy, both scores were similar ($K=0,36$ and $K=0,35$, respectively). Comparing the three areas of the needle biopsies (apex, mid-prostate and base) with the respective areas of the surgical tissue, there is a good agreement between the primary and the most aggressive Gleason grade. It is clear that the isolated morphological analysis of specific criteria is based on low reproducibility criteria. Subjective components used in an anatomic pathological evaluation are not

efficiently assessed by statistic methods. Improvement, not only in the methodology but also in the anatomic pathological criteria adopted worldwide, urges to be carried out systematically.

Keywords: interobserver agreement, prostatic needle biopsy, radical prostatectomy, prostate cancer.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Revisão da literatura abordando a reprodutibilidade interobservador da classificação de Gleason.....	61
TABELA 2 – Correlação entre o escore de Gleason da biopsia por agulha com o da peça cirúrgica encontrada em diferentes trabalhos.....	63
TABELA 3 - Média, desvio padrão, mediana e valores mínimo e máximo da idade, PSA, peso prostático ao ultra-som transretal e da peça cirúrgica dos pacientes.....	88
TABELA 4 - Distribuição do estadió clínico dos pacientes segundo o toque retal, em números absolutos e porcentagem.....	88
TABELA 5 – Distribuição do estadió anatomopatológico dos pacientes segundo o laudo da peça cirúrgica inicial, em números absolutos e porcentagem	88
TABELA 6 – Número de biopsias por agulha e prostatectomias radicais examinadas semanalmente pelos três observadores e o tempo de formado, segundo relato pessoal.....	88
TABELA 7 – Número de biopsias por agulha consideradas significativas por área biopsiada e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	89
TABELA 8 – Concordância interobservador quanto às biopsias consideradas significativas.....	89
TABELA 9– Número de áreas da próstata com hiperplasia nodular prostática e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	89
TABELA 10 – Concordância interobservador quanto à hiperplasia prostática benigna, considerando cada região da próstata na peça como um evento independente	89
TABELA 11 – Número de biopsias por agulha com infiltrado inflamatório e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	89

TABELA 12 – Número de áreas da próstata com infiltrado inflamatório e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	90
TABELA 13 – Concordância interobservador quanto à presença de infiltrado inflamatório na biopsia por agulha e na peça cirúrgica, considerando cada região como um evento independente	90
TABELA 14 – Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo a presença de infiltrado inflamatório para os observadores	90
TABELA 15 – Número de biopsias por agulha com NIP de alto grau e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	90
TABELA 16 – Número de áreas da peça cirúrgica com NIP de alto grau e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	90
TABELA 17 – Concordância interobservador quanto à presença de NIP de alto grau nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada região como um evento independente	91
TABELA 18 – Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo a presença de NIP de alto grau para os observadores	91
TABELA 19 – Número de biopsias por agulha com câncer e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	91
TABELA 20 – Número de biopsias por agulha com ASAP e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	91
TABELA 21 – Número de áreas da peça cirúrgica com câncer e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	91

TABELA 22 – Concordância interobservador quanto à presença de câncer nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada região como um evento independente.....	92
TABELA 23 – Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo a presença de câncer para os observadores..	92
TABELA 24 – Número de biopsias por agulha com invasão perineural e sua proporção em relação às biopsias por agulha com câncer. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição..	92
TABELA 25 – Número de áreas da peça cirúrgica com invasão perineural e sua proporção em relação às áreas com câncer. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	92
TABELA 26 – Concordância interobservador quanto à presença de invasão tumoral perineural nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada região como um evento independente.....	93
TABELA 27 – Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo a presença de invasão tumoral perineural para os observadores	93
TABELA 28 – Concordância interobservador quanto a extensão tumoral nas biopsias por agulha, considerando cada região como um evento independente	93
TABELA 29 – Concordância interobservador quanto ao padrão de Gleason primário, secundário e mais agressivo nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada região como um evento independente	94
TABELA 30 –Distribuição dos diferentes graus primário e secundário de Gleason segundo cada observador em número absoluto e porcentagem, na biopsia por agulha e na peça cirúrgica, considerando cada paciente como um evento independente. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição	94
TABELA 31 –Distribuição do escore de Gleason segundo cada observador em número absoluto e porcentagem, na biopsia por agulha e na peça cirúrgica,	

considerando cada paciente como um evento independente. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição.....	95
TABELA 32 – Concordância interobservador quanto ao padrão de Gleason primário, secundário e mais agressivo nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada paciente como um evento independente.....	95
TABELA 33 – Concordância interobservador quanto ao escore de Gleason (tradicional) e o escore de Gleason modificado nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada paciente como um evento independente	95
TABELA 34 – Comparação do escore de Gleason (tradicional) com o escore de Gleason modificado nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas pelos observadores	96
TABELA 35 – Concordância entre o escore de Gleason tradicional e o modificado na biopsia por agulha e na peça cirúrgica segundo os observadores, considerando cada paciente como um evento independente. Número de biopsias por agulha cujo escore de Gleason foi sub ou supraestadiado em relação à peça cirúrgica.....	96
TABELA 36 – Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo o padrão primário de Gleason para os observadores	96
TABELA 37 – Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo o padrão mais agressivo de Gleason para os observadores	97

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Proporção de biopsias por agulha consideradas significativas segundo a região biopsiada para cada observador	24
GRÁFICO 2- Concordância entre os observadores através do valor Kappa analisando-se as biopsias por agulha	25
GRÁFICO 3 – Proporção de peças cirúrgicas com hiperplasia nodular segundo a região amostrada para cada observador	26
GRÁFICO 4 – Concordância entre os observadores através do valor Kappa analisando-se as peças cirúrgicas	26
GRÁFICO 5 – Proporção de biopsias por agulha com infiltrado inflamatório segundo a região biopsiada para cada observador	27
GRÁFICO 6 – Proporção de peças cirúrgicas com infiltrado inflamatório segundo a região amostrada para cada observador.....	28
GRÁFICO 7 – Concordância entre as amostras por agulha e cirúrgica quanto à presença de infiltrado inflamatório das regiões para cada observador	28
GRÁFICO 8 – Proporção de biopsias por agulha com NIP de alto grau segundo a região biopsiada para cada observador.....	29
GRÁFICO 9 – Proporção de peças cirúrgicas com NIP de alto grau segundo a região amostrada para cada observador	30
GRÁFICO 10 – Concordância entre as amostras por agulha e cirúrgica quanto à presença de NIP nas regiões para cada observador	31
GRÁFICO 11 – Proporção de biopsias por agulha com câncer segundo a região biopsiada para cada observador.....	32
GRÁFICO 12 – Proporção de biopsias por agulha inconclusivas para câncer (ASAP) segundo a região biopsiada para cada observador	32
GRÁFICO 13 – Proporção de peças cirúrgicas com câncer segundo a região amostrada para cada observador	33

GRÁFICO 14 – Concordância entre amostras por agulha e cirúrgica quanto à presença de câncer nas regiões para cada observador	34
GRÁFICO 15 – Proporção de invasão tumoral perineural das biopsias por agulha com câncer segundo a região biopsiada para cada observador	35
GRÁFICO 16 – Proporção de invasão tumoral perineural nas peças cirúrgicas com câncer segundo a região amostrada para cada observador	35
GRÁFICO 17 – Concordância entre as amostras por agulha e cirúrgica quanto a presença de invasão perineural nos pacientes com câncer nas regiões para cada observador	36
GRÁFICO 18 – Distribuição do grau primário de Gleason em porcentagem segundo cada observador, nas biopsias por agulha e peças cirúrgicas	38
GRÁFICO 19 – Distribuição do grau secundário de Gleason em porcentagem segundo cada observador, nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas ..	38
GRÁFICO 20 - Distribuição do escore de Gleason em porcentagem segundo cada observador, nas biopsias por agulha e peças cirúrgicas.....	39
GRÁFICO 21 – Concordância entre os observadores através do valor Kappa analisando-se os pacientes.....	40
GRÁFICO 22 – Concordância entre biopsia por agulha x peça cirúrgica para cada observador através do valor Kappa analisando-se os escores de Gleason para cada paciente	41

LISTA DE FOTOGRAFIAS

FOTOGRAFIA 1 - Biopsia por agulha contendo infiltrado inflamatório (HE, aumento de 10x)	98
FOTOGRAFIA 2- Peça cirúrgica contendo NIP de alto grau (HE, aumento de 40x)	98
Fotografia 3- Biopsia por agulha contendo câncer de próstata com padrão 3 de Gleason (HE, aumento de 10x)	99
FOTOGRAFIA 4- Biopsia por agulha contendo câncer de próstata com padrão 4 de Gleason (HE, aumento de 40x)	99
FOTOGRAFIA 5- Peça cirúrgica contendo câncer de próstata com padrão 5 de Gleason (HE, aumento de 40x)	100
FOTOGRAFIA 6- Peça cirúrgica contendo câncer de próstata e invasão tumoral perineural (HE, aumento de 40x)	100

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

>	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual a
≤	menor ou igual a
=	igual a
%	porcentagem/ proporção por cem
4x, 10x, 40x	aumento à microscopia de 4, 10 e 40 vezes, respectivamente
1x2	entre os observadores 1 e 2
1x3	entre os observadores 1 e 3
2x3	entre os observadores 2 e 3
1x2x3	entre os observadores 1, 2 e 3
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASAP	proliferação atípica de pequenos ácinos
cm ³	centímetros cúbicos
EUA	Estados Unidos da America
FOTO.	fotografia
g	gramas
G	Gauge (unidade de medida de calibre)
GRAF.	gráfico
H0	hipótese nula
H1	hipótese alternativa
HE	hematoxilina-eosina
ng/dl	nanograma por decilitro
K	teste Kappa

KS	teste de Kolmogorov-Smirnov (no caso, para cálculo de uniformidade da distribuição de uma amostra)
mm	milímetros
µm	micrômetros
NIP	neoplasia intra-epitelial
obser	observador
PSA	antígeno prostático específico
SPSS	programa computacional estatístico
Stata	programa computacional estatístico
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	estadiamento tumoral para câncer de próstata preconizado pela American Joint Committee on Cancer, 2002 (ANEXO A)
TAB.	tabela
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USA	United States of American
USTR	ultra-som transretal
W	teste W de Kendall
Windows	sistema computacional operacional multitarefa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 METODOLOGIA.....	11
3.1 Análise estatística	20
4 RESULTADOS	23
4.1 Caracterização dos casos	23
4.2 Caracterização dos observadores.....	23
4.3 Biopsia significativa	24
4.4 Hiperplasia nodular prostática.....	25
4.5 Infiltrado inflamatório	26
4.6 NIP	29
4.7 Câncer e ASAP	31
4.8 Invasão perineural.....	34
4.9 Extensão tumoral	36
4.10 Gleason.....	36
5 COMENTÁRIOS.....	42
5.1 A amostra.....	44
5.2 Os observadores	44
5.3 Biopsia significativa	45
5.4 Hiperplasia nodular prostática	46
5.5 Infiltrado inflamatório	47
5.6 NIP	49

5.7 Câncer e ASAP	53
5.8 Invasão perineural.....	55
5.9 Extensão tumoral	56
5.10 Gleason.....	58
6 EPICRISE.....	67
7 CONCLUSÕES	69
8 REFERÊNCIAS	70
9 APÊNDICES.....	81
APÊNDICE A- Termo de consentimento livre e esclarecido	81
APÊNDICE B- Protocolo para coleta de dados clínicos	83
APÊNDICE C- Protocolo para a observação das biopsias prostáticas por agulha	84
APÊNDICE D- Protocolo para a observação das amostras cirúrgicas de próstata	86
APÊNDICE E- TABELAS	88
APÊNDICE F- FOTOGRAFIAS.....	98
10 ANEXO.....	101
ANEXO A- Sistema de estadiamento TNM para câncer de próstata, preconizado pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002.....	101

1 INTRODUÇÃO

No desejo de longevidade o homem tem se deparado com os mais diversos problemas. Doenças, outrora pouco freqüentes, passam a ter grande impacto pela elevada prevalência. Doenças crônico-degenerativas e neoplasias tornam-se o foco das políticas de saúde. Aumentam-se os gastos públicos e privados no tratamento destes problemas.

O câncer de próstata é um bom exemplo deste momento. A neoplasia, que só era encontrada em idosos e como doença avançada, usualmente com metástases, passou a ser diagnosticada precocemente. Isto mudou o perfil dos pacientes. Passou-se a diagnosticar o problema em homens mais jovens e com maior expectativa de vida. Aumentou-se o número de pacientes doentes e com maior tempo de sobrevida após o diagnóstico. O tratamento, que outrora era paliativo, adquiriu finalidade curativa.

Das neoplasias malignas da próstata, o adenocarcinoma representa a quase totalidade dos casos (>95%), sendo a maioria constituída por histologia microacinar, chamados de adenocarcinoma convencional ou microacinar.¹ A maioria das neoplasias é diagnosticada na zona periférica de McNeal.² Neste trabalho, a definição “câncer de próstata” é tomada como sinônimo de adenocarcinoma prostático. Atualmente, de cada seis homens um terá câncer de próstata ao longo da vida, correspondendo ao segundo tipo de câncer em prevalência nos homens, perdendo apenas para os tumores de pele.³

Esta é uma neoplasia peculiar. Geralmente possui um ritmo de crescimento muito lento, demorando anos para metastatizar e outro longo período para que o paciente venha a falecer da doença. Outro fato interessante é que o número de óbitos em decorrência da neoplasia é bem menor que o número de pacientes acometidos.⁴ Estudos em autópsias demonstraram que a prevalência histológica é bem maior que a prevalência clínica. O câncer histológico não corresponde ao câncer clínico.⁵ Nem todos os pacientes que têm câncer irão falecer em decorrência dele. Por outro lado,

ocasionalmente nos deparamos com pacientes cujos exames sugerem uma doença de evolução favorável, mas que rapidamente apresenta desfecho fatal. Diante disto buscam-se marcadores que permitam discernir quais pacientes terão um bom prognóstico, podendo adotar uma conduta expectante, e quais necessitarão de tratamento imediato.⁶ Ainda há muito a se avançar nesta área de pesquisa.

Não existem meios de se prever qual comportamento a doença seguirá. À exceção dos pacientes idosos, em que se pode adotar uma conduta expectante, geralmente todos os pacientes recebem algum tipo de tratamento. Compreendendo melhor a doença e os mecanismos envolvidos na geração de metástases, o tratamento poderá ser otimizado. Necessita-se de novos marcadores tumorais que possam indicar qual evolução a doença apresentará.

Sem dúvida o marco na história do câncer prostático foi a incorporação do antígeno prostático específico (PSA) na prática clínica, ocorrido nos anos oitenta do século passado.^{7,8} O diagnóstico das doenças que só ocorria em estágios avançados, com grandes alterações ao toque retal, passou a ser feito em pacientes assintomáticos e em doenças localizadas. Rapidamente o teste foi incorporado para o diagnóstico precoce e campanhas de rastreamento surgiram.^{9,10} O PSA, como teste de rastreamento, possui alta sensibilidade, mas baixa especificidade. Não possui valor diagnóstico.

Qualquer tratamento para o câncer de próstata só é possível mediante confirmação diagnóstica, que é feita por exame anatomopatológico. Não se aceita o tratamento baseado apenas no diagnóstico clínico. Diante de evidências de câncer de próstata, encontradas através do toque retal e PSA, indica-se a biopsia prostática por agulha guiada por ultra-som transretal.¹¹ Geralmente retiram-se doze fragmentos, sendo dois de cada sextante da próstata e eventualmente de alguma outra área suspeita.¹²

Como todo método diagnóstico, a sensibilidade e a especificidade variam conforme o ponto de corte do PSA que for adotado. Normalmente aceita-se o valor de 4 ng/dl como referência, indicando-se a biopsia por agulha em valores maiores que este, independente do toque retal.¹³ A taxa de detecção de câncer encontrada, levando-se em conta apenas o PSA, foi 18% para valores entre 2,5 e 4 ng/dl, 31% entre 4 e 10 ng/dl e 50% entre 10 e 20ng/dl.¹⁴ Existem artifícios para se tentar aumentar a

acurácia do método, como o PSA livre, a relação de PSA, densidade de PSA e velocidade de elevação do PSA.¹⁵ Mesmo adotando-se o ponto de corte de 4 ng/dl, que alguns consideram elevado, a quantidade de biopsias com resultado negativo (benignidade) é grande.^{12,16}

A indicação da biopsia prostática por agulha tornou-se freqüente. Estima-se que sejam realizadas mais de 600.000 biopsias prostáticas por ano nos EUA, com 25% a 30% de diagnóstico de neoplasias.¹⁷ Os patologistas atualmente deparam-se com uma grande quantidade de amostras por agulha.¹⁸ Alguns fatores ajudam a entender este aumento:

- a) Uso em larga escala do PSA como método de rastreamento,^{9,10}
- b) Melhoria técnica do ultra-som transretal que identifica áreas suspeitas cada vez menores;
- c) Utilização de agulhas mais finas, de 18G, com menor morbidade e possibilidade de maior número de fragmentos por caso, comparadas com as agulhas de 14G,^{17,19}
- d) Maior empenho dos urologistas em diagnosticar o câncer de próstata mais inicial, confiantes nos benefícios da terapêutica, sendo preconizadas biopsias por agulha cada vez mais precoces diante da suspeita,¹⁴
- e) Aumento da vida média da população.

É através da análise de pequenos fragmentos de tecido prostático que metas de tratamento são criadas. De uma forma geral, não há outra especialidade médica em que a manutenção de elevados padrões na acuracidade e reprodutibilidade diagnóstica seja de importância mais fundamental do que na histopatologia. É verdadeiro se afirmar que o relatório desenvolvido pelo anatomopatologista inclui o diagnóstico a partir do qual muitos dos cuidados médicos ao paciente se desenvolverão.

Mesmo diante da ausência de neoplasia na amostra biopsiada por agulha, a mesma deve ser descrita quanto a seus aspectos morfológicos. Uma biopsia rica em estroma fibroso pode corresponder a uma área mais endurecida ao toque,

justificando o endurecimento sem que exista neoplasia naquela região. Apesar de controversa, a presença de infiltrado inflamatório pode ser a explicação para a elevação do PSA, não tendo relação direta com neoplasia.²⁰ O encontro histológico de nódulos hiperplásicos em pacientes, cujo toque revelou uma próstata mais volumosa, corrobora o diagnóstico de hiperplasia nodular prostática.²¹ Outros sinais aumentam a suspeita de malignidade como o encontro de neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grau ou áreas suspeitas, mas não diagnósticas de câncer, também chamadas de proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP).¹ Embora não seja consenso, o conhecimento e as orientações ainda vigentes indicam que diante de um diagnóstico de NIP e/ou ASAP, mantido após revisão por outro patologista, uma nova amostragem por agulha deverá ser solicitada. A proporção de neoplasia numa rebiopsia, cuja biopsia inicial foi NIP ou ASAP, é elevada.^{22,23,24} Para o urologista, a presença destas informações apóia as decisões e norteia o tratamento.

A finalidade da biopsia prostática por agulha não é outra se não confirmar ou afastar o diagnóstico de câncer. Diante de um resultado positivo para neoplasia, outras informações sobre aspectos da mesma necessitam ser relatadas. As neoplasias possuem diferentes comportamentos biológicos, indo desde uma lesão considerada insignificante, até lesões com indícios de acometimento extraprostático.²⁵ A extensão tumoral na biopsia tem implicação com o risco de invasão local e de metástases. De forma similar há trabalhos mostrando a associação de invasão perineural no câncer de próstata com a presença de doença sistêmica.²⁶

O patologista deve não apenas identificar a neoplasia, mas também classificá-la. Vários sistemas de classificação são disponíveis, possuindo aceitação variável.^{4,5,27}

a) Sistema da Clínica Mayo:²⁸ proposto por Utz e Farrow em 1969, que utilizando sete características patológicas (estrutura acinar, estrutura celular individualmente, características nucleares individuais, presença de nucléolo, características citoplasmáticas, atividade mitótica e grau de invasão) classifica o câncer em quatro graus. Foi pouco adotado.

b) Sistema Mostofi:²⁹ proposto por Mostofi em 1975. Constitui-se num sistema de graduação baseado na anaplasia nuclear e no grau de diferenciação glandular,

classificando-os em três graus. Ele não considera o arranjo cribriforme como de grau especial, sendo a classificação final baseada no grau predominante.

c) Sistema da Organização Mundial de Saúde:³⁰ baseia-se no sistema de Mostofi, considerando a anaplasia e a diferenciação glandular. O grau final vem da soma do valor da anaplasia (de 1 a 3) e da diferenciação nuclear (de 1 a 5), portanto vai de 2 a 8.

d) Sistema de Gaeta:³¹ proposto por Gaeta e Gardner em 1979 que criaram um sistema baseado em características arquiteturais e citológicas, sendo agrupado em quatro graus.

e) Sistema de Böcking:³² proposto em 1982. Baseia-se na anaplasia nuclear e na diferenciação glandular, indo de 2 a 7. A pontuação deve ser realizada segundo as áreas mais indiferenciadas da neoplasia.

f) Sistema de Gleason que é, atualmente, a classificação mais aceita.^{33,34,35} Em 1966, Donald F. Gleason publicou sua classificação que diferia das anteriores por se basear nas características arquitetônicas da neoplasia e não na morfologia celular.^{33,36} Ganhou grande aceitação nos Estados Unidos e em diversos países do mundo. Avaliam-se as glândulas e o relacionamento das mesmas entre si e com o estroma adjacente. Existem cinco padrões morfológicos, chamados de graus de Gleason. A classificação final é obtida através da soma dos dois padrões mais freqüentes e vai de 2 a 10, sendo chamada de escore de Gleason. Percebeu-se que o comportamento neoplásico tendia mais para a média dos dois padrões mais freqüentes do que para o padrão mais prevalente isoladamente.³⁷ Entre as vantagens do sistema de Gleason está a facilidade de aprendizado e sua posterior utilização. Baseia-se no reconhecimento de padrões histológicos a baixa varredura microscópica, gastando menos tempo no diagnóstico ao se comparar com outros sistemas em que se deve fazer uma avaliação citológica.^{18,27} Muito prático, ganhou aceitação também por apresentar correspondência clínica, sendo um dos principais fatores prognósticos.^{38,39} Neoplasias com escore baixo são ditas bem diferenciadas e têm longa sobrevida. Já naquelas com escore alto, indiferenciadas, apresentam maior recorrência e mortalidade.^{40,41} Como crítica, cita-se o fato de se considerar unicamente o padrão glandular, desconsiderando a anaplasia. Outras críticas são o

baixo poder preditivo no prognóstico de pacientes com escore de Gleason intermediário (7) e a baixo grau de associação entre o escore da amostra por agulha e do espécime cirúrgico.²⁷

As biopsias por agulha permitem a identificação da neoplasia e sua classificação. Orientam as diversas formas de tratamento disponíveis, otimizando-o, reduzindo a morbi-mortalidade inerente ao tratamento.⁴² Nos pacientes, cujo escore de Gleason é alto, maior ou igual a 8 (tumores indiferenciados), é maior o risco de metástases e piores são os resultados cirúrgicos. Nestes casos, pode-se iniciar tratamento hormonal isoladamente ou adjuvante a outras modalidades terapêuticas.³⁶ Pacientes com escore de Gleason baixo (tumores diferenciados), provavelmente terão a cura ou um bom controle da doença, independente do tratamento adotado. Fernandes demonstrou que o câncer indiferenciado na biopsia por agulha é preditivo de extensão extracapsular, o contrário não ocorrendo no câncer bem diferenciado.⁴³ O escore de Gleason é o principal orientador na escolha da terapêutica apropriada para os pacientes.⁴⁴

A prostatectomia radical constitui-se, no Brasil e no mundo, na principal forma de tratamento para o câncer de próstata. Através da cirurgia, a peça cirúrgica extirpada é enviada para exame anatomopatológico. Na peça, a neoplasia é identificada e as classificações são refeitas. Como a amostragem é muito maior do que aquela alcançada com a agulha de 18G ou 14G e envolve todo o órgão, consegue-se a classificação de Gleason definitiva.^{42,45}

Além do escore de Gleason, outra classificação muito útil é o estadiamento tumoral que se baseia na extensão tumoral (por contigüidade ou à distância), através da invasão capsular e do acometimento de outros órgãos.^{1,4} (ANEXO A) O adequado estadiamento na peça cirúrgica é um guia para o tratamento adjuvante dos pacientes prostatectomizados, com ou sem sinais de recidiva.

Apesar de muito aceita e de grande utilidade, a classificação de Gleason apresenta pontos de controvérsia. Pensando nos diversos graus de Gleason como uma escala contínua, existem padrões considerados limítrofes de um grau para outro, o que dificulta seu enquadramento numa das categorias, havendo variação na interpretação entre diferentes patologistas.⁴⁶ Outro ponto, próprio das amostras por

agulha, é o reduzido volume sob análise, permitindo que a biopsia represente uma porção mais diferenciada da neoplasia, dando a falsa idéia de que a doença possui comportamento favorável. Cerca de 50% das prostatectomias apresentam ao menos três graus de Gleason diferentes, que podem não estar representados nas biopsias por agulha.^{47,48} Isto gera um viés na classificação de Gleason, já que uma classificação morfológica com baixa reprodutibilidade perde em utilidade prática.

Todo método diagnóstico deve apresentar validade e confiabilidade suficientes para ser usado com segurança. Entenda-se por validade a capacidade que o teste possui de reproduzir o problema em toda sua magnitude, ou seja, de descrever ou medir corretamente o evento em observação. Já por confiabilidade, entenda-se a capacidade que o teste tem de, uma vez repetido, dar os mesmos resultados.⁴⁹ Estas definições aplicam-se para testes, exames e classificações.

O exame anatomopatológico, quanto exame que é, está sujeito à validade e à confiabilidade. Deve ter validade, descrevendo o tecido analisado no estado em que se apresentava quando foi fixado. As colorações adotadas devem salientar as diferentes estruturas, permitindo a diferenciação das mesmas e o correto diagnóstico. Diferenciar o normal do patológico e suas variações determina a validade, que pode ser aumentada através de técnicas especiais. Em geral, o material incluído pode ser submetido a outras colorações diferentes da hematoxilina-eosina (HE), salientando características peculiares de cada coloração. No diagnóstico do câncer de próstata a imunoistoquímica está presente e se mostra ainda promissora.⁵⁰ Já é empregada, no dia-a-dia, quando há dúvida da existência de células basais num grupo de glândulas suspeitas. Marcadores para citoqueratinas de alto peso molecular coram as células basais excluindo o diagnóstico de câncer naquelas glândulas suspeitas. São técnicas mais caras, só aplicadas em ocasiões especiais. É possível que no futuro, novos anticorpos e novas colorações possam ser mais específicas, práticas e com menor custo, aumentando a validade do método.

A confiabilidade do exame anatomopatológico relaciona-se com a capacidade de ter seus resultados reproduzidos. Diferentes patologistas observando o mesmo material precisam concordar em suas observações. O ideal seria que se repetindo o exame,

o mesmo observador ou outros observadores, analisando o mesmo material, nas mesmas condições, obtivessem o mesmo resultado: é a variabilidade inter e intra-observador. Isto pode ser medido e mudanças podem ser planejadas no intuito de se conseguir melhorias.

A interpretação de um exame histopatológico depende da interação do estado cognitivo do patologista (conhecimento, estado emocional e estado de atenção) com os dados fornecidos pela própria imagem.⁵¹ Se as informações presentes na imagem não são classicamente características, ao se realizar mentalmente o cruzamento entre as diferenças presentes no material suspeito com aquelas disponíveis num padrão mental interno, leves variações no estado cognitivo do examinador podem alterar sua interpretação. Participam desta etapa diagnóstica, na rotina de trabalho do patologista, as informações clínicas fornecidas na solicitação do exame. Diante da variabilidade, que é inata à observação humana, tem-se desenvolvido programas computacionais que visam graduar corretamente as neoplasias, sem variações.⁵²

Na literatura médica existem muitos estudos sobre a variabilidade histopatológica inter e intra-observador em diversas entidades nosológicas. Em tais estudos é fácil se demonstrar e perceber as inconsistências em comparações de análise inter e intra-observador. Deve-se reforçar que tais inconsistências demonstradas não devem ter sua importância exagerada. O que se revela em estudos desta natureza, de uma forma geral, são que os detalhes do diagnóstico anatomopatológico não suportam testes estatísticos mais rigorosos. Tal fato deixa claro que algumas áreas da anatomia patológica são carentes de critérios mais consistentes. Devem ser considerados os fatores de “confundimento”, que não são exatos, matemáticos, e que tornam os critérios mais “fracos”, possuindo um elevado índice de subjetividade na elaboração da conclusão final de um laudo, o que pode ou não comprometer o resultado final de determinado caso.

Sem dúvida o diagnóstico de maior valor na amostra por agulha é o câncer e suas características. A maioria dos trabalhos que abordam este assunto enfatiza aspectos referentes à classificação de Gleason. Pouco se fala da concordância no diagnóstico

do câncer, da extensão tumoral ou da presença de infiltrado perineural e muito menos é dito das informações não oncológicas presentes no material.

Apesar de não ganharem importância na literatura, características benignas não relacionadas diretamente com a neoplasia necessitam ter confiabilidade para adquirirem aplicação prática. A presença de infiltrado inflamatório e de características histológicas de hiperplasia nodular prostática pode ter valor clínico, necessitando do esmero dos patologistas para que possa ganhar maior credibilidade no diagnóstico. Necessita ser reproduzível.

Avaliar o exame anatomopatológico nas amostras por agulha e cirúrgica, em especial no que se refere ao câncer de próstata cria a possibilidade de se identificar problemas e buscar caminhos para solucioná-los. Medir a concordância é aferir a confiabilidade e quantificar as imperfeições do método. A avaliação da confiabilidade abre espaço para se pesquisar os motivos da discordância. Como o exame anatomopatológico é o padrão-ouro e, por enquanto, único método disponível, ele deve ser constantemente melhorado. Aliás, este é um paradigma que deve ser avaliado: será o exame anatomopatológico superior aos demais exames e realmente digno de ser considerado padrão-ouro?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o exame anatomopatológico em amostras prostáticas por agulha e cirúrgica de pacientes com câncer de próstata, quanto método diagnóstico, testando-se sua confiabilidade através da avaliação da concordância interobservador.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o grau de concordância interobservador na biopsia prostática por agulha, quanto à presença de infiltrado inflamatório, NIP, ASAP, câncer, infiltração perineural, grau de Gleason, incluindo o padrão mais agressivo e extensão tumoral.

Avaliar o grau de concordância interobservador na peça cirúrgica da prostatectomia radical, quanto à presença de hiperplasia nodular prostática, NIP, câncer, infiltração perineural, grau de Gleason, incluindo o padrão mais agressivo.

Comparar a concordância interobservador do escore de Gleason e do escore de Gleason modificado nas amostras por agulha e nas amostras cirúrgicas, e a concordância entre os dois espécimes.

Comparar as características anatomopatológicas encontradas nas regiões da biopsia por agulha com as respectivas regiões da peça cirúrgica.

3 METODOLOGIA

Foram selecionados pacientes já com o diagnóstico de adenocarcinoma prostático, mas ainda sem tratamento, que procuraram os hospitais Mário Penna e Luxemburgo, da Fundação Mário Penna, em Belo Horizonte, referências no tratamento oncológico em Minas Gerais. Foram considerados candidatos ao projeto, pacientes com diagnóstico recente de adenocarcinoma prostático, que procuraram os dois hospitais no período de março de 2004 a junho de 2005. Utilizaram-se lâminas com cortes rotineiros corados por HE e microscopia óptica convencional, metodologia acessível a todo laboratório de Anatomia Patológica.

Previamente o projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Fundação Mário Penna e pelo comitê de ética e pesquisa da UFMG. Só participaram do estudo os pacientes que após orientação concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, elaborado segundo as determinações da resolução número 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.⁵³ (APÊNDICE A)

Todos os pacientes já possuíam o diagnóstico de câncer de próstata através de uma amostra prostática por agulha positiva para neoplasia. Assim, os pacientes, cujo tratamento seria a prostatectomia radical, foram orientados dos propósitos do estudo. Foi-lhes solicitado o envio das lâminas da biopsia prostática arquivadas em outras instituições, a fim de que fossem protocoladas e analisadas. Não se trabalhou com os blocos de parafina e não foram confeccionadas novas lâminas além daquelas utilizadas na rotina pelos laboratórios. Todo o material recolhido estava corado por HE. Esta etapa de coleta de lâminas das amostras prostáticas constituiu trabalho retrospectivo.

Critérios de inclusão dos pacientes:

- a) Concordância escrita em participar do estudo;
- b) Pacientes submetidos à biopsia prostática por agulha sextante,⁵⁴

- c) Pacientes com alterações histológicas de adenocarcinoma prostático na amostra por agulha;
- d) Pacientes submetidos a prostatectomia radical como forma de tratamento.

Critérios de exclusão dos pacientes:

- a) Pacientes que se recusaram a participar do estudo ou a assinar o Termo de Consentimento e Participação Livre e Esclarecido;
- b) Biopsia prostática por agulha sem neoplasia;
- c) Pacientes submetidos à biopsia prostática em outro serviço, cujo material não foi disponibilizado para avaliação, mesmo que operados posteriormente no serviço;
- d) Pacientes que receberam outra forma de tratamento prévio para o câncer de próstata, como hormonioterapia, radioterapia, quimioterapia, ou outras modalidades de tratamento;
- e) Cirurgias prévias sobre a próstata, como ressecção transuretral e outros tipos de prostatectomia.

Os dados clínicos dos pacientes fizeram parte de um protocolo, que registrou nome, idade, estadió clínico (toque retal), PSA, peso e alterações da próstata ao ultra-som transretal, escore de Gleason da biopsia por agulha, dentre outras informações. (APÊNDICE B)

Todos os pacientes receberam tratamento adequado, conforme os protocolos da instituição, independente de sua participação na pesquisa, sendo tratados com recursos provenientes do Sistema Único de Saúde – SUS, como usualmente ocorre. A todos os pacientes ofereceram-se os dois tratamentos disponíveis pelo SUS: cirurgia e radioterapia. Aqueles que optaram pela operação foram submetidos a prostatectomia radical por via suprapúbica sendo geralmente acompanhada de linfadenectomia pélvica (ilíaca-obturatória) bilateral.

A etapa de coleta do espécime cirúrgico ocorreu de forma prospectiva. Este material foi processado obedecendo-se uma padronização.²³ A peça foi tingida a fresco com

tinta nanquim, para avaliação das margens. O cone apical e o colo vesical foram seccionados na sala cirúrgica, com uma espessura aproximada de 5 mm, e encaminhados em frascos separados. A vesícula seminal direita foi marcada com um fio cirúrgico. Todo o material foi fixado em formalina a 10%. As peças foram encaminhadas para um único laboratório de patologia em cinco frascos distintos com a seguinte identificação: 1- cone apical, 2- próstata e vesículas seminais, 3- colo vesical, 4- linfonodos pélvicos direitos; e 5- linfonodos pélvicos esquerdos.²⁵

No laboratório o processamento do material ocorreu seguindo outra padronização.^{46,55,56,57} Foi pesado numa balança (que não faz medidas com precisão) antes de ser seccionado. A próstata (frasco 2) foi seccionada transversalmente em três terços (distal, médio e proximal), sendo cada uma destas três regiões seccionadas em cortes de aproximadamente 3mm e amostradas separadamente. Cada fatia de próstata, então dividida em quadrantes, recebeu exame minucioso, com amostragem de áreas suspeitas de câncer. Não se separou o lado direito do esquerdo. As vesículas seminais foram seccionadas longitudinalmente, amostrando a transição com a próstata, sendo os dois lados processados separadamente. O cone apical e o colo vesical, enviados em frascos separados, receberam secção longitudinal em quatro a oito fragmentos e inclusão na íntegra. Pelo exposto, a próstata não foi examinada na totalidade, mas por amostragem, conforme ocorre na rotina do laboratório.^{18,55,56,58,59} Após exame microscópico, a não identificação da neoplasia no material amostrado implicou no processamento de todo o espécime.²⁵

O processamento das amostras seguiu o processamento automático dos tecidos, submetendo-se à desidratação pelo álcool, diafanização em xilol e inclusão em blocos de parafina. Dos blocos obtiveram-se múltiplos microcortes de três a cinco micrômetros de espessura, em micrótomo rotativo adaptado para cortes em parafina. Os cortes parafinados foram submetidos à coloração de rotina por HE, desenvolvendo-se, a seguir, procedimentos de desparafinização, hidratação, coloração, desidratação e montagem.

Um único patologista em um único laboratório examinou todas as lâminas do espécime cirúrgico para elaboração do laudo anatomopatológico sem prejuízo de

tempo para o tratamento dos pacientes. Este examinador estava ciente dos propósitos do estudo e das características sob análise, mas não foi um dos observadores.

No período de coleta de dados aproximadamente 400 pacientes com câncer de próstata foram tratados com prostatectomia radical. Os principais motivos que levaram a exclusão de pacientes foram a não disponibilização das lâminas da biopsia prostática por agulha pelo paciente ou pelo laboratório onde a mesma fora realizada, ou ainda, a ausência de uma amostragem sextante da próstata. Um total de 110 pacientes preencheu os critérios de inclusão, constituindo-se no grupo de estudo desta pesquisa. Trabalhos similares na literatura escolheram de forma arbitrária suas amostras, aqui relatadas conforme o espécime informado nos respectivos trabalhos: Glasessgen escolheu 69 lâminas; Lessells 100 casos; Allsbrook em dois trabalhos escolheu 38 e 46 biopsias; McLean 71 lâminas; Díaz trabalhou com 30 biopsias; Oyama com 46 lâminas; e Sooriakumaran estudou 83 casos, sendo utilizados como um referencial.^{27,36,42,60,61,62,63,64}

As lâminas das biopsias por agulha receberam numeração e designação da respectiva região da próstata a que correspondiam. De maneira similar, as lâminas das peças cirúrgicas foram nomeadas por duas letras seguidas da designação indicadora da região prostática amostrada. Deste modo o patologista observador sabia qual conjunto de lâminas de biopsia por agulha pertenciam a um mesmo paciente, mas não sabia quais eram as lâminas da peça cirúrgica correspondente, e vice-versa. Para avaliação utilizou-se microscópio binocular equipado com luz convencional e objetivas de 4X, 10X e 40X. Todas as lâminas foram checadas para remover artefatos que pudessem estar assinalando alguma região suspeita, para não induzirem os observadores no diagnóstico.

Cada paciente possuía em geral seis lâminas de biopsia por agulha e ao menos sete lâminas de peça cirúrgica. Na eventualidade de mais de uma lâmina da mesma região, a análise da referida região deveria ser realizada pelo conjunto de todas as lâminas. As observações seriam da região e não da lâmina. Amostras em agulha dirigidas por ultra-som para nódulos ou zona de transição foram avaliadas, mas não

entraram nas análises posteriormente realizadas, assim como segmentos chamados de margens nas peças.

As lâminas das amostras por agulha e cirúrgica destes 110 pacientes foram divididas em onze caixas constituídas por lâminas de dez biopsias por agulha e dez peças cirúrgicas de diferentes pacientes, tomando-se o cuidado para que biopsia por agulha e peça cirúrgica de um mesmo paciente não permanecessem juntas numa mesma caixa. Estas caixas foram distribuídas aleatoriamente entre os três patologistas convidados, tendo um prazo médio de sete dias para observação do material e preenchimento do protocolo, com registro caso a caso dos achados morfológicos. O patologista recebia outra caixa após a devolução da anteriormente examinada.

A partir de informações histopatológicas arquivadas, geralmente relevantes na prática urológica, estabelecemos um protocolo de perguntas e respostas.^{37,38} (APÊNDICES C e D) Nas amostras por agulha, o questionário abordava a existência de infiltrado inflamatório, NIP, ASAP, câncer, invasão perineural, extensão tumoral além do padrão primário, secundário e mais agressivo de Gleason. Questionamento a respeito da significância da biopsia também foi realizado. Já nas peças o interesse voltou-se para a presença de hiperplasia nodular prostática, infiltrado inflamatório, NIP, câncer, invasão perineural e padrão primário, secundário e mais agressivo de Gleason.

Antes do início da fase de observação, cada examinador recebeu um exemplar do protocolo de avaliação da biopsia prostática por agulha e da peça cirúrgica, bem como orientações de como preenchê-lo. Padronizaram-se os conceitos e definições.

As seguintes perguntas que se seguem e suas definições constituíram o protocolo para biopsia prostática por agulha:(APÊNDICE C)

1- A biopsia é significativa?

Opções de resposta: 1- Sim e 2-Não

Nesta pergunta não se definiu um conceito do que é necessário para uma biopsia por agulha ser considerada significativa. Cada observador utilizou suas definições pessoais.

2- Existe infiltrado inflamatório?

Opções de resposta: 1- Sim, mononuclear; 2- Sim, polimorfonuclear; 3- Sim, mononuclear e polimorfonuclear; e 4- Não (FOTO. 1 – APÊNDICE F).

A pergunta formulada deste modo objetivou fugir da definição de prostatite, já que houve divergência entre os observadores quanto ao seu conceito.⁸ A resposta seria assinalada conforme a presença de células inflamatórias mono e/ou polimorfonucleares.

3- Existe NIP (Neoplasia Intraepitelial Prostática)?

Opções de resposta: 1- Sim e 2- Não (FOTO. 2 – APÊNDICE F).

A definição de NIP foi proliferação do epitélio secretor de ácinos ou ductos, mostrando atipias citológicas com núcleos volumosos e nucléolos proeminentes de intensidade variável.^{65,66} Não é necessária a hiperplasia celular. Não há desarranjo arquitetural. Sempre estão presentes as células basais.

4- Qual o grau da NIP?

Opções de resposta: 1- Baixo grau (1) e 2- Alto grau (2 e 3) (FOTO. 2 – APÊNDICE F).

A NIP se classifica segundo Bostwick em três graus: NIP 1- atipias menos acentuadas e presentes somente em algumas células do epitélio de revestimento; NIP 2- atipias mais acentuadas e presentes em maior número de células; e NIP 3- atipias muito acentuadas presentes em todas as células.⁶⁷

Para fins práticos divide-se a NIP em baixo grau, correspondendo ao tipo 1 e alto grau correspondendo aos tipos 2 e 3.⁶⁶

Diante da inexistência de NIP esta resposta seria deixada em branco.

5- Existe câncer?

Opções de resposta: 1- Sim; 2- Não e 3- ASAP (proliferação atípica de pequenos ácinos = suspeito, mas não diagnóstico) (FOTO. 3, 4 e 5 – APÊNDICE F).

Como definição microscópica de câncer prostático utilizaram-se três características: presença de desarranjo arquitetural dos ácinos, infiltração glandular do estroma e ausência de células basais. A presença de núcleos volumosos, ovalados, vesiculosos e com nucléolo proeminente era também um sinal indicativo, bem como a presença de padrão glomerulóide, infiltração perineural circunferencial, micronódulos de colágeno e fibroplasia mucinosa.^{1,67}

ASAP seria assinalada diante de uma suspeita de câncer, mas sem a existência de critérios que fossem conclusivos para seu diagnóstico.

As perguntas de número 6, 7 e 8 abordaram a classificação de Gleason.³⁴ As definições de cada grau foram:^{1,4}

GRAU 1- Não há caráter infiltrativo. A neoplasia é bem delimitada sendo diagnosticada pelo desarranjo arquitetural. Possui margens precisas e pouco espaço entre os ácinos neoplásicos, que geralmente são arredondados ou ovalados sendo bem individualizados e sem caráter infiltrativo no estroma;

GRAU 2- Difere do Grau 1 pela menor delimitação da neoplasia e a maior distância entre os ácinos neoplásicos;

GRAU 3- Há nítido caráter infiltrativo com presença de glândulas neoplásicas entre glândulas normais. A presença de arranjo cribriforme determina que a neoplasia seja no mínimo grau 3 (FOTO. 3 – APÊNDICE F);

GRAU 4- Além do caráter infiltrativo os ácinos estão muito próximos resultando em fusão dos mesmos. Arranjo cribriforme em áreas extensas resultam desta fusão de ductos ou ácinos (FOTO. 4 – APÊNDICE F);⁶⁸

GRAU 5- Arranjo sólido da neoplasia com células neoplásicas isoladas ou em arranjo trabecular. Inclui-se como grau 5 a presença de comedocarcinoma (FOTO. 5 – APÊNDICE F).⁶⁸

Cabe aqui fazer novamente a distinção entre grau de Gleason e escore de Gleason. Grau de Gleason refere-se a um dos cinco padrões (descritos acima) existentes. Já escore de Gleason refere-se a soma dos graus primário e secundário de Gleason, indo de dois a dez. Diante da inexistência de câncer as perguntas de 6 a 9 deveriam ser deixadas em branco.

6- Qual o Gleason primário (mais freqüente)?

Opções de resposta: 1, 2, 3, 4 e 5 (FOTO. 3, 4 e 5 – APÊNDICE F).

Como Gleason primário entendeu-se o padrão de Gleason que ocupasse uma maior extensão da área sob exame.

7- Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)?

Opções de resposta: 1, 2, 3, 4 e 5 (FOTO. 3, 4 e 5 – APÊNDICE F).

Como Gleason secundário entendeu-se o segundo padrão de Gleason em extensão, com mais de 5% da área neoplásica. Diante da inexistência de outro grau de Gleason ou existência de outro grau ocupando menos de 5% da extensão tumoral, dever-se-ia repetir o valor do grau primário como também sendo o grau secundário.³⁴

OBS: Existindo dois ou mais fragmentos com escores de Gleason diferentes adotar-se-ia o escore do fragmento que fosse mais agressivo como representativo de toda a região.³⁵ Neste caso, o segundo padrão mais freqüente do fragmento mais agressivo corresponde ao valor do grau secundário.

8- Qual o Gleason mais agressivo?

Opções de resposta: 1, 2, 3, 4 e 5 (FOTO. 3, 4 e 5 – APÊNDICE F).

Definido como o maior, ou seja, o pior grau de Gleason presente na amostra, independente de sua proporção tumoral.⁶⁹

9- Qual a proporção tumoral? Considerar os fragmentos da biopsia da área como um todo:

Opções de resposta: 1- <5%, 2- 6 a 20%, 3- 21 a 40% e 4- >40%.^{37,70,71,72,73}

A proporção de tumor seria enquadrada dentro de um dos intervalos anteriores. Para o cálculo da proporção tumoral a região de interesse deveria ser avaliada como um todo. Existindo dois ou mais fragmentos a área do conjunto é que deveria ser utilizada para se calcular a proporção de neoplasia.

10- Existe invasão perineural?

Opções de resposta: 1- Sim e 2- Não (FOTO. 6 – APÊNDICE F).

Para se caracterizar invasão perineural é necessário o encontro de ácinos neoplásicos ao redor dos feixes nervosos.

O protocolo para peça cirúrgica foi elaborado de forma similar ao da biopsia por agulha, a fim de se avaliar a associação das informações nos dois espécimes. A diferença entre os dois protocolos basicamente foi apenas na primeira pergunta, que abordou a hiperplasia nodular prostática na peça:(APÊNDICE D)

1- Existe hiperplasia nodular prostática?

Opções de resposta: 1- Sim e 2- Não

Uniformizou-se hiperplasia nodular prostática como sendo o crescimento que resulta em hiperplasia do estroma e do tecido glandular em diferentes graus, sempre se mantendo o arranjo arquitetural. Caracteriza-se pela presença de nódulos hiperplásicos.⁴

Nas opções de resposta para a presença de câncer excluiu-se o item referente a ASAP, deixando-se apenas as opções 1- Sim e 2- Não.

Não se elaborou pergunta sobre volume tumoral na peça cirúrgica.

Calculou-se o escore de Gleason de cada região definido como a soma do grau de Gleason primário com o grau de Gleason secundário, adotando-se como escore de Gleason do paciente aquele mais agressivo encontrado em qualquer região.^{34,74} De maneira similar, calculou-se o escore de Gleason modificado, definido como a soma

do Gleason primário com o Gleason terciário (terceiro padrão de Gleason, mais agressivo que o padrão secundário, quando este estivesse presente).⁶⁰

Nas avaliações iniciais de concordância interobservador considerou-se cada região analisada da biopsia (base direita, terço médio direito, ápice direito, base esquerda, terço médio esquerdo e ápice esquerdo) e da peça (ápice, terço distal, terço médio, terço proximal e colo vesical) como eventos independentes, apesar das várias regiões serem de um mesmo paciente. Nas análises dos graus primário ou secundário e mais agressivo de Gleason, bem como do escore (soma do grau primário com o secundário) e do escore modificado (soma do grau primário com o terciário), as regiões de cada paciente foram reunidas e cada paciente constituiu um evento independente. Nas comparações das biopsias por agulha versus peças cirúrgicas, as amostras do lado direito das biopsias foram reunidas às do esquerdo, formando-se três grupos: base, terço médio e ápice; que foram comparados com o terço proximal, terço médio e terço distal, respectivamente, da peça.

Ao final do preenchimento dos protocolos, os três patologistas responderam um questionário abordando sua rotina de trabalho, especificamente com biopsias prostáticas por agulha e prostatectomias radicais, além de suas qualificações relacionadas à uropatologia. Neste questionário informaram o conceito que adotaram para considerarem uma biopsia significativa.

As informações clínicas e as obtidas através dos protocolos de biopsia por agulha e peça cirúrgica constituíram a base de dados para as análises estatísticas, que utilizaram os programas estatísticos SPSS versão 12.0 for Windows (SPSS Inc, 233 S Wacker Dr, Chicago, USA) e Stata versão 9.1 (StatCorp, 4905 Lakeway Dr, College Station, USA). Nas inferências estatísticas, de uma maneira geral, adotou-se o nível de significância de 5% e, conseqüentemente, um nível de confiança de 95%.

3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Como teste de confiabilidade da análise histopatológica e para medir o grau de concordância interobservador na amostragem estudada, utilizou-se o coeficiente Kappa.⁷⁵ O teste Kappa é utilizado para se comparar a concordância entre dois ou mais observadores sem que se adote uma das observações como padrão-ouro, tendo as mesmas igual peso. Este teste leva em consideração a porcentagem de concordância encontrada e um fator de correção representado pela concordância esperada pela simples chance do acaso. O coeficiente Kappa é obtido através da fórmula:

$$Kappa = \frac{\text{concordância observada} - \text{concordância esperada}}{1 - \text{concordância esperada}}$$

Foi considerado como hipótese nula o valor $Kappa=0$ (observadores não concordam) e como hipótese alternativa $Kappa>0$.^{75,76} Seu resultado pode ir de -1 a $+1$. Rejeitar a hipótese nula é considerar que existe uma concordância entre os grupos maior que a simplesmente esperada pelo acaso. Para dados ordinais existe o Kappa ponderado que pontua dados discordantes, mas próximos da concordância.⁷⁷ A distribuição desta pontuação é arbitrária, o que é motivo de críticas.^{75,76} Neste trabalho o teste de Kappa ponderado foi utilizado para se avaliar a concordância relacionada ao escore de Gleason, adotando-se peso linear. É um teste que funciona bem para dois observadores, sendo menos eficaz para vários observadores. Os valores dos dois testes tendem a ser semelhantes, sendo o Kappa ponderado geralmente maior que o Kappa não ponderado.

Os valores calculados do teste Kappa foram interpretados segundo os respectivos intervalos abaixo e seu respectivo grau de concordância relacionado.⁷⁸

Kappa <0	- concordância fraca
Kappa 0 a 0,2	- concordância baixa
Kappa 0,2 a 0,4	- concordância razoável
Kappa 0,4 a 0,6	- concordância moderada
Kappa 0,6 a 0,8	- concordância substancial
Kappa 0,8 a 1	- concordância quase perfeita

Outro teste adotado foi teste W de Kendall, que serve para se avaliar a concordância entre vários observadores, a partir de dados ordinais.^{79,80} Varia de 0 a 1, sendo melhor a concordância quanto mais próximo de 1. A hipótese nula é definida como $W=0$, enquanto a hipótese alternativa é definida como sendo $W>0$. Assim, se $p<0,05$ então a hipótese nula, de que não há concordância, pode ser rejeitada ao nível de 5%.

Nas análises que se referem à distribuição das lesões segundo as regiões, utilizou-se a avaliação de uniformidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) para uma amostra. Este teste compara a distribuição dos dados com uma amostra de distribuição teórica, no caso distribuição uniforme, criada a partir dos dados iniciais. Define-se a hipótese nula (H_0) como sendo: a distribuição das lesões apresenta distribuição uniforme. Já hipótese alternativa (H_1) é a rejeição da H_0 e trata da não uniformidade da distribuição das lesões ($p<0,05$).⁸¹

4 RESULTADOS

Algumas lâminas foram consideradas por algum dos observadores como inadequadas para sua avaliação, geralmente por problemas relacionados com a coloração. Isto ocorreu principalmente nas amostras obtidas por agulha. Todas as lâminas, observadas e descritas, entraram para as análises, mesmo que eventualmente o paciente tenha contribuído com as lâminas da peça e não com as da biopsia por agulha, ou vice-versa. Estas lâminas consideradas inadequadas foram excluídas do estudo, para aquele observador específico, mas não para os outros que a examinaram. Deste modo o valor da amostra é diferente para cada característica e cada observador sob investigação.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS

O grupo de pacientes apresentou média etária de $63,5 \pm 7,7$ anos (variando de 44 a 79 anos) e PSA médio de $10,2 \pm 8,2$ ng/dl (variando de 1,2 a 53,4ng/dl). O ultra-som transretal pré-operatório demonstrava volume prostático médio de $38,6 \pm 26,56$ cm³ (variando de 13 a 212 cm³) e o peso prostático pós-operatório de $34,8 \pm 18,63$ g (variando de 20 a 180g). Havia predomínio do Gleason 6 (65,5%) e 7 (23.6%) no laudo da biopsia por agulha pré-operatória. O toque retal demonstrando estágio T1 em 46,7% e T2 em 47,5%. Exame anatomopatológico liberado para os pacientes com 71,8% de pT2, segundo a classificação TNM proposta pela AJCC em 2002. (TAB. 3, 4 e 5- APÊNDICE E)

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS OBSERVADORES

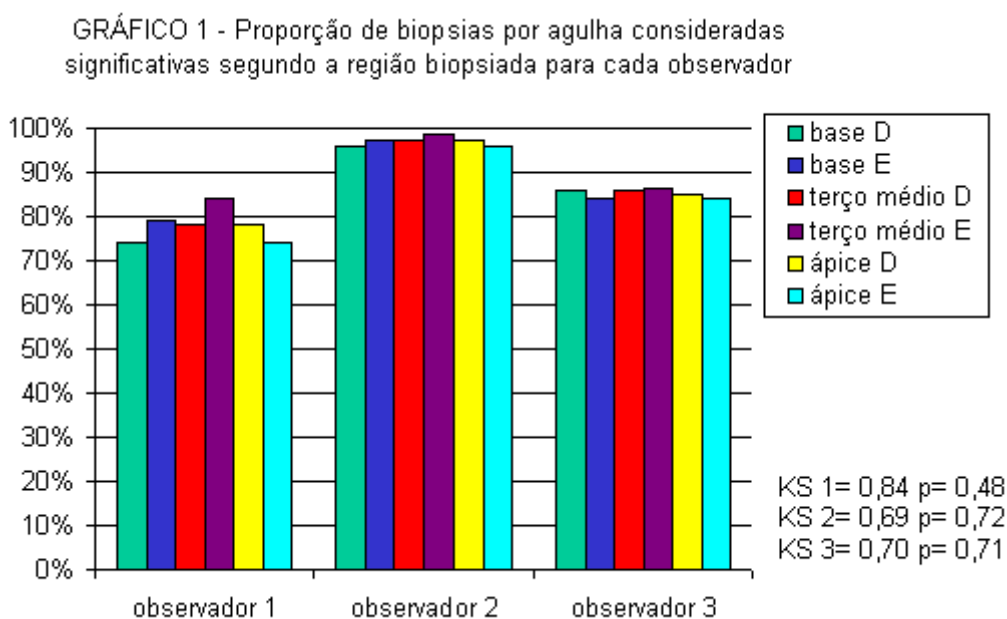
Os três patologistas possuem formação acadêmica muito semelhante. Formaram na mesma faculdade e fizeram sua residência na mesma instituição, ligada a um hospital universitário. Os patologistas 1 e 2 são mestres e cursaram a pós-

graduação no mesmo curso em que o patologista 3 é aluno. Atualmente, os três observadores trabalham em instituições diferentes, sem vínculo direto entre eles, seguindo caminhos profissionais distintos.

Pelo tempo de formação e pela experiência oriunda do volume diário de exames analisados, considerou-se os observadores 1 e 2 como experientes em uropatologia, sendo o observador 3 considerado menos experiente. Esta classificação baseia-se na média de biopsias por agulha e prostatectomias analisadas semanalmente pelos observadores, segundo relato pessoal. (TAB. 6- APÊNDICE E)

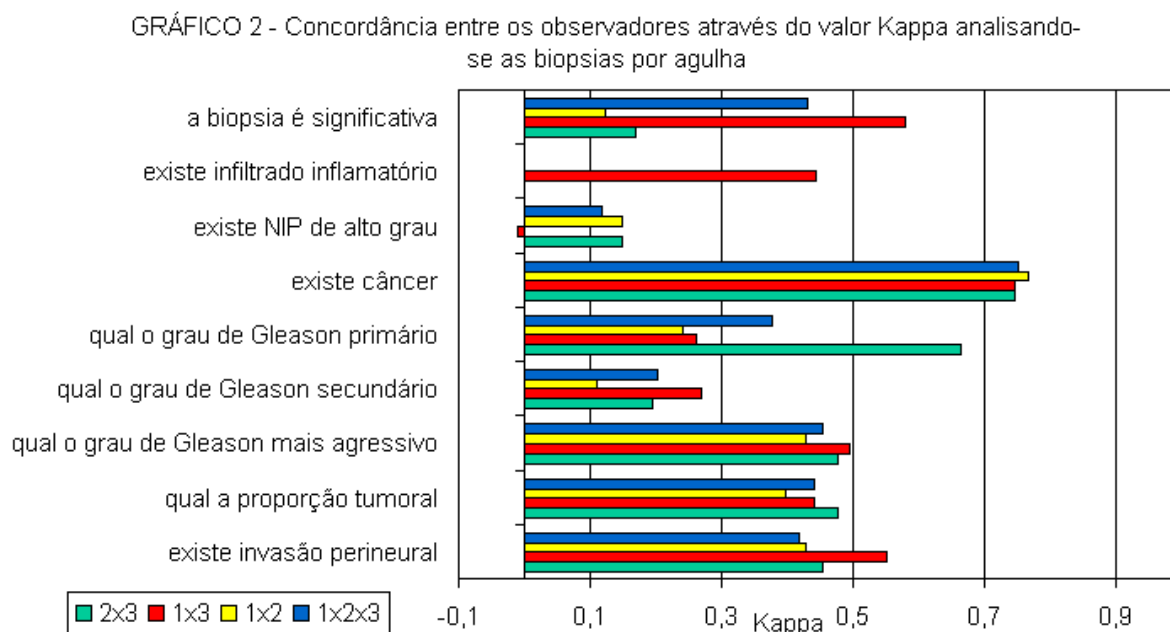
4.3 BIOPSIA SIGNIFICATIVA

O GRAF.1 e a TAB. 7 (APÊNDICE E) nos mostram a distribuição da proporção de biopsias por agulha consideradas significativas pelos observadores, segundo as seis regiões amostradas. O observador 1 foi mais rigoroso, que o observador 3, que por sua vez mais que o 2. Ao se aplicar o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) para uma amostra, avaliando-se a uniformidade das distribuições dentro de cada observador, encontramos nos três grupos o valor p muito alto, mantendo-se H0.



Na avaliação da concordância de biopsia significativa considerou-se cada região da próstata como um evento independente. A concordância entre os três observadores

e os observadores 1x3 foi considerada moderada (Kappa 0,43 e 0,58, respectivamente). Já entre os examinadores 1x2 e 2x3 foi fraca (Kappa 0,12 e 0,17, respectivamente). Todas as comparações apresentaram valor p muito baixo ($p < 0,05$) para a hipótese nula de Kappa=0, sendo a mesma rejeitada. (GRAF. 2 e TAB. 8- APÊNDICE E)



4.4 HIPERPLASIA NODULAR PROSTÁTICA

A distribuição de hiperplasia nodular prostática nas regiões da peça cirúrgica mostrou tendência de menor porcentagem no colo vesical e ápice. No entanto, através da análise de KS e do nível de significância adotado ($p < 0,05$), configura-se ainda a distribuição como uniforme. O examinador 3 encontrou hiperplasia nodular prostática em menos da metade das regiões encontradas pelo examinador 1. (GRAF. 3 e TAB. 9- APÊNDICE E)

Ao se verificar a concordância entre os três observadores, considerando cada região como um evento independente, temos que a concordância foi fraca ou baixa, embora não tenha sido significativa ($p > 0,05$). Exceção fica no Kappa obtido para os observadores 1x2, que foi razoável (0,25) e significativo ($p < 0,05$). (GRAF. 4 e TAB. 10- APÊNDICE E)

GRÁFICO 3 - Proporção de peças cirúrgicas com hiperplasia nodular segundo a região amostrada para cada observador

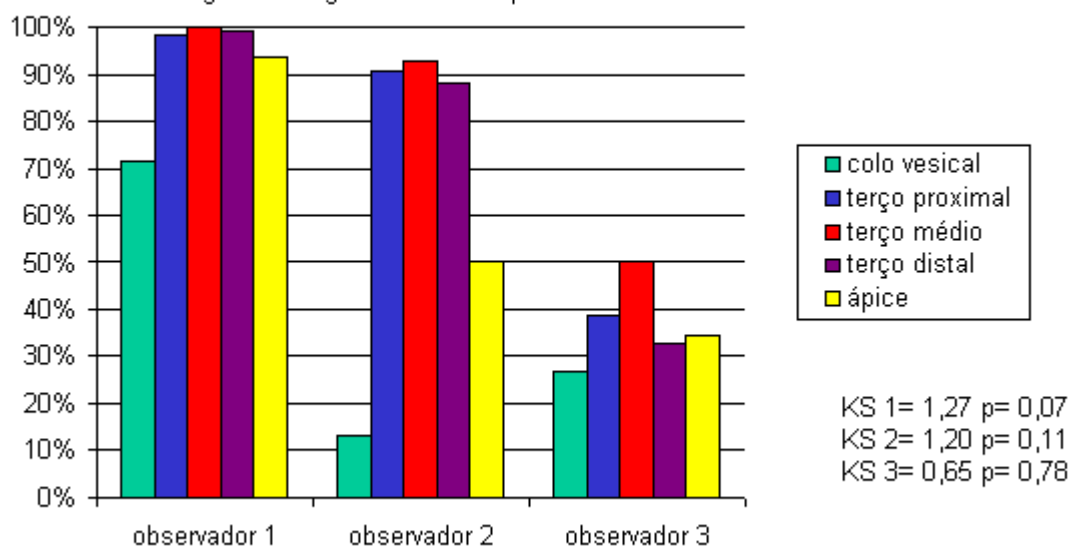
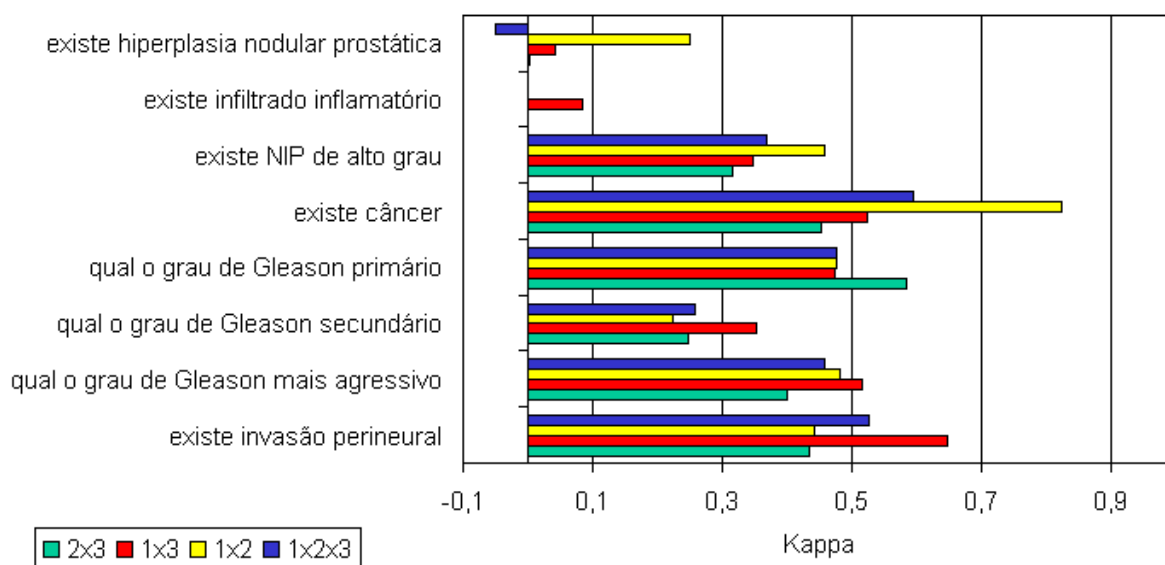


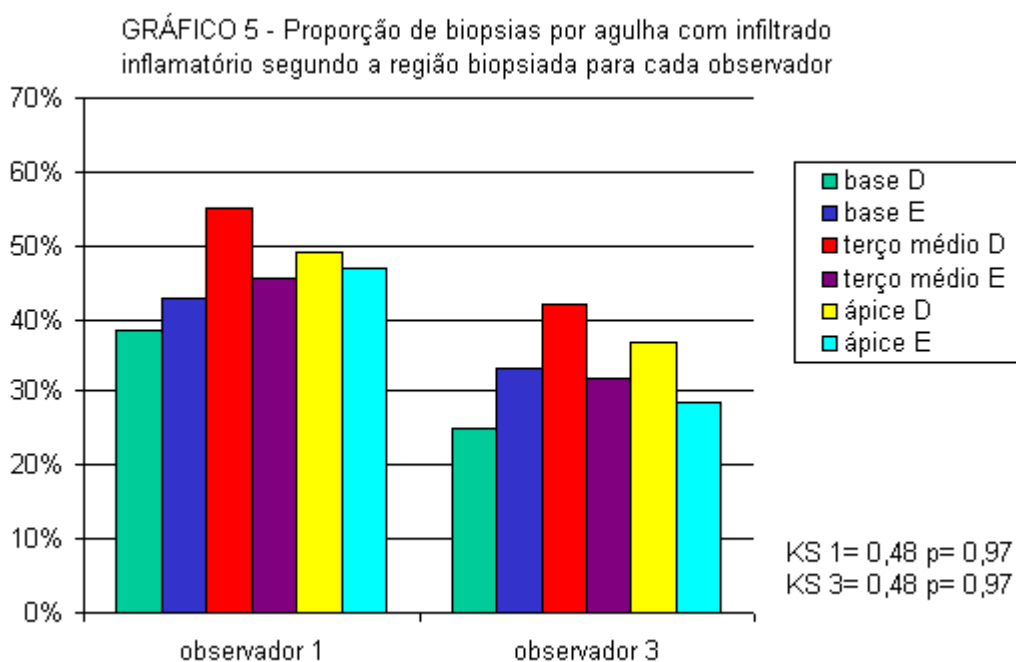
GRÁFICO 4 - Concordância entre os observadores através do valor Kappa analisando-se as peças cirúrgicas



4.5 INFILTRADO INFLAMATÓRIO

Os dois protocolos ofereciam aos observadores quatro opções de resposta, sendo: presença de infiltrado inflamatório mononuclear, presença de infiltrado polimorfonuclear, infiltrado mono e polimorfonuclear ou inexistência de ambos. Para efeito de análise, agruparam-se as três opções de infiltrado inflamatório, de modo a

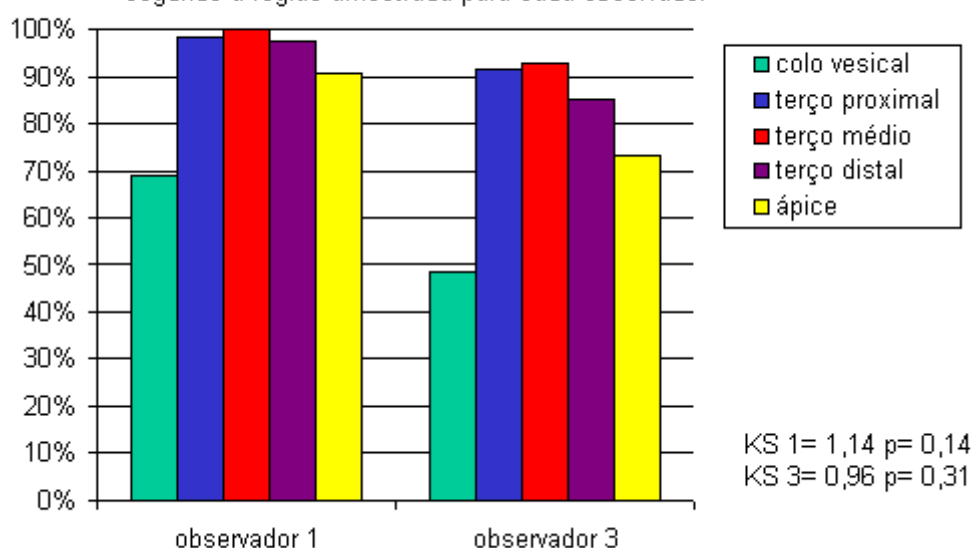
formar dois grupos: com infiltrado inflamatório e sem infiltrado inflamatório. O observador 2 considerou inexistente a presença de infiltrado inflamatório nas regiões analisadas, tanto na biopsia por agulha quanto na peça cirúrgica, sendo excluído das interpretações.



O GRAF. 5 e a TAB. 11 (APÊNDICE E) nos mostram a proporção de infiltrado inflamatório mono e/ou polimorfonuclear nas seis áreas amostradas. Testando-se a uniformidade pelo KS para uma amostra, temos que a mesma é uniforme. A distribuição do infiltrado inflamatório na peça segue uma tendência de se concentrar na região mais central da próstata, sendo menor no colo vesical e no ápice. Ainda assim, é considerada uniforme pelo KS ($p > 0,05$). (GRAF. 6 e TAB. 12- APÊNDICE E)

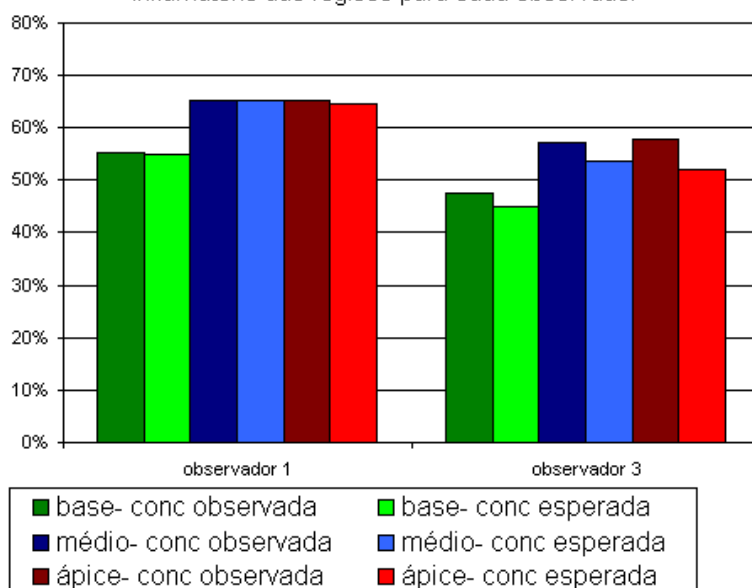
Para avaliar a concordância interobservador, considerou-se cada região da biopsia por agulha e da peça cirúrgica como eventos independentes. Os observadores 1 e 3 concordaram de modo a apresentar um coeficiente Kappa=0,44 na biopsia por agulha e Kappa=0,08 na peça cirúrgica, sendo ambos os valores significativos ($p < 0,05$). (GRAF. 2 e 4 e TAB. 13- APÊNDICE E)

GRÁFICO 6 - Proporção de peças cirúrgicas com infiltrado inflamatório segundo a região amostrada para cada observador



A avaliação da concordância biopsia versus peça fez-se para cada observador. Verificou-se a concordância na base, terço médio e ápice, isoladamente. (GRAF. 7 e TAB. 14- APÊNDICE E) A concordância observada foi muito semelhante à esperada segundo o examinador 1. Para o examinador 3 a concordância observada foi ligeiramente maior que a esperada, mas, ainda assim, o Kappa foi baixo ou não significativo ($p > 0,05$).

GRÁFICO 7 - Concordância entre as amostras por agulha e cirúrgica quanto à presença de infiltrado inflamatório das regiões para cada observador



obser	região	Kappa	p
1	base	0,00	0,44
1	médio	0,00	0,00
1	ápice	0,01	0,32
3	base	0,04	0,13
3	médio	0,08	0,07
3	ápice	0,12	0,04

4.6 NIP

No protocolo da amostra por agulha e da peça cirúrgica duas perguntas abordaram a neoplasia intra-epitelial prostática. A primeira se existia NIP. A segunda pergunta se a NIP era de baixo ou de alto grau, a ser respondida apenas diante da existência de NIP. Os observadores 2 e 3 assinalaram apenas a presença de NIP de alto grau. Os cálculos e análises realizados foram feitos segundo a presença de NIP de alto grau. No GRAF. 8 e na TAB. 15 (APÊNDICE E) está a distribuição de NIP de alto grau em frequência, nas seis áreas amostradas. O observador 2 encontrou oito NIP de alto grau em terço médio esquerdo o que foi estatisticamente significativo ($KS=1,6$ e $p=0,01$), no entanto esta predominância não ocorreu com os outros dois observadores que apresentaram amostras com distribuição uniforme. Na peça cirúrgica ocorreu o predomínio de NIP de alto grau no terço médio da próstata, sendo baixa prevalência em colo vesical e ápice, sem que exista significância estatística, vista ao KS ($p>0,05$), portanto, são uniformes. (GRAF. 9 e TAB. 16-APÊNDICE E)

GRÁFICO 8 - Proporção de biopsias por agulha com NIP de alto grau segundo a região biopsiada para cada observador

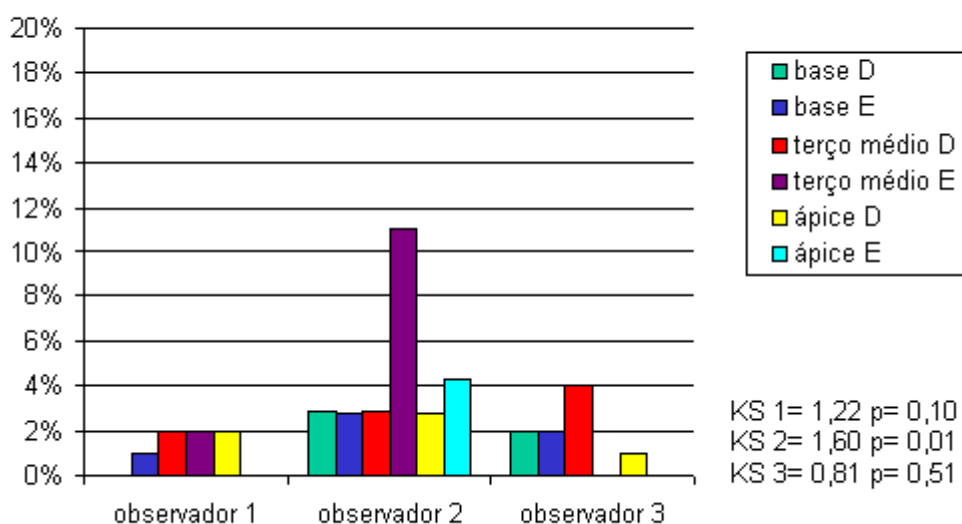
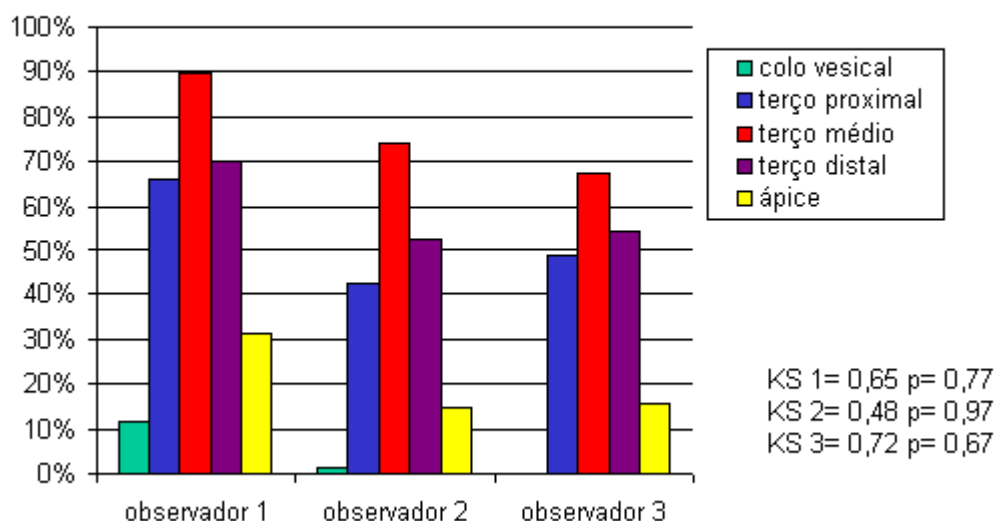


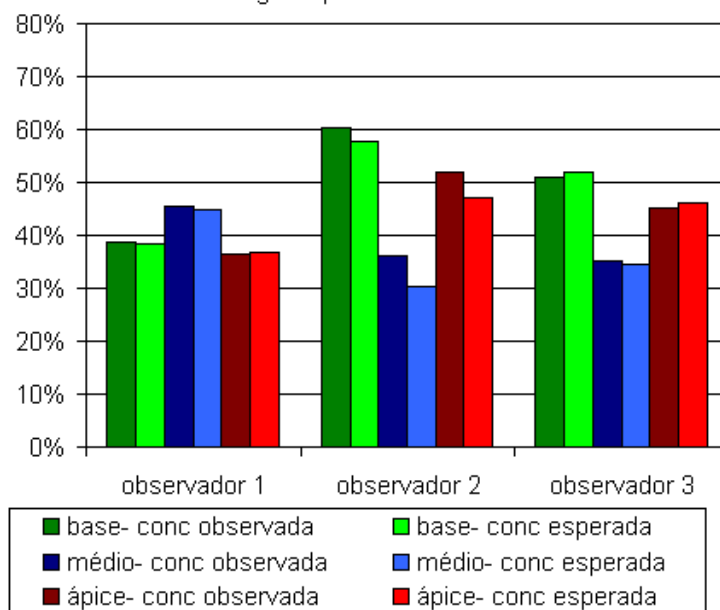
GRÁFICO 9 - Proporção de peças cirúrgicas com NIP de alto grau segundo a região amostrada para cada observador



Para se verificar a concordância dos examinadores quanto à presença de NIP de alto grau, todas as regiões foram consideradas como eventos independentes. Na biopsia prostática por agulha, considerando-se os três observadores juntos, o Kappa obtido foi 0,11, e dos observadores 1x2 e 2x3 foi 0,15, todos com valor $p < 0,05$. Já o Kappa dos observadores 1x3 obteve $K = -0,01$, com $p = 0,59$. Na peça cirúrgica, a concordância observada foi bem superior, com $K = 0,36$ para os três observadores e sempre com $K > 0,30$ comparando-se os observadores dois-a-dois. (GRAF. 2 e 4 e TAB. 17- APÊNDICE E)

A presença de NIP de alto grau em amostras por agulha e peças cirúrgicas foi comparada para cada observador, segundo as regiões base, terço médio e ápice. A concordância observada foi muito similar a concordância esperada. O valor Kappa encontrado variou de $-0,01$ a $0,09$ tendo $p \geq 0,05$. (GRAF. 10 e TAB. 18- APÊNDICE E)

GRÁFICO 10 - Concordância entre as amostras por agulha e cirúrgica quanto à presença de NIP nas regiões para cada observador



obser	região	Kappa	p
1	base	0,00	0,42
1	médio	0,04	0,05
1	ápice	-0,00	0,57
2	base	0,06	0,18
2	médio	0,08	0,05
2	ápice	0,09	0,10
3	base	-0,01	0,69
3	médio	0,01	0,35
3	ápice	-0,01	0,86

4.7 CÂNCER E ASAP

O GRAF. 11 e TAB. 19 (APÊNDICE E) mostram a proporção de tumor nas áreas biopsiadas por agulha. Através do teste KS para uma amostra e para uniformidade, constata-se que a distribuição das lesões é uniforme segundo os três examinadores ($p > 0,05$), não podendo ser rejeitada a hipótese nula. Do mesmo modo o diagnóstico de ASAP não apresentou diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos, sendo uniforme. (GRAF. 12 e TAB. 20) O examinador 2 classificou todas as biopsias por agulha quanto a presença ou não de câncer, não necessitando do diagnóstico de ASAP. Quando analisamos a proporção média de ASAP nas regiões em conjunto (e não por pacientes), o observador 1 teve uma média de ASAP de 4,8% e o observador 3 de 4,6%.

GRÁFICO 11 - Proporção de biopsias por agulha com câncer segundo a região biopsiada para cada observador

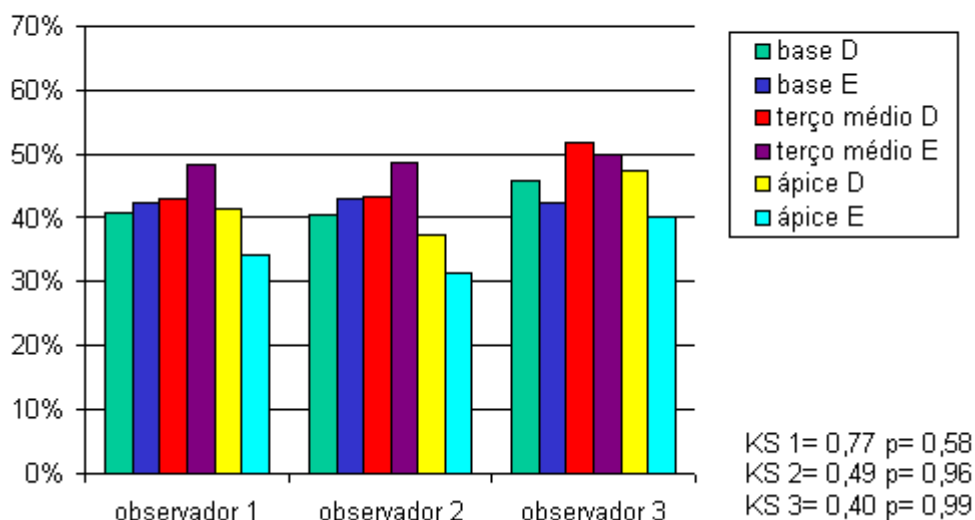
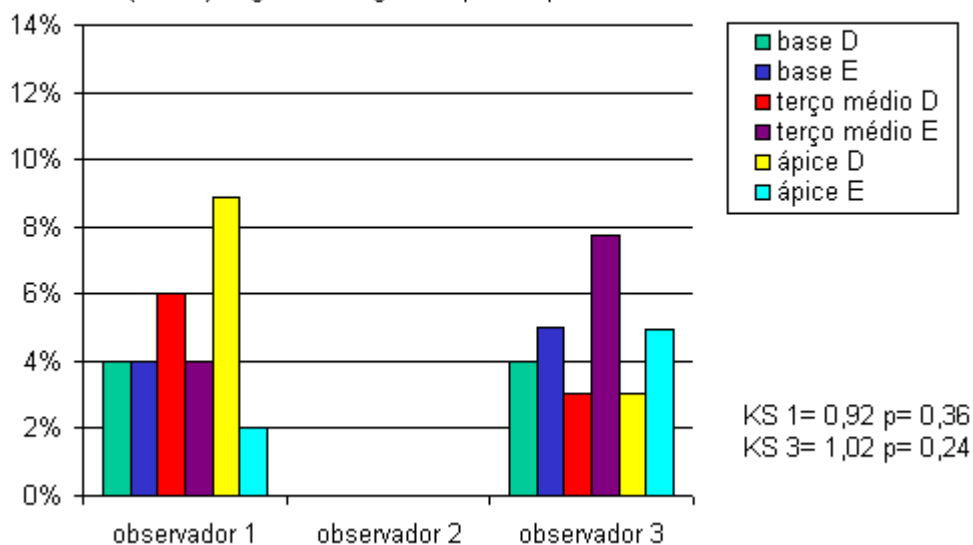
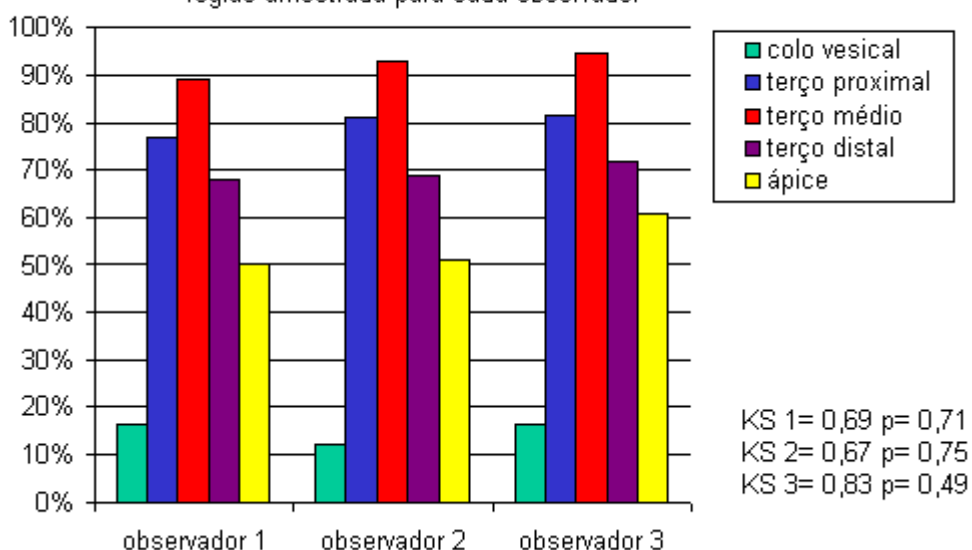


GRÁFICO 12 - Proporção de biopsias por agulha inconclusivas para câncer (ASAP) segundo a região biopsiada para cada observador



Na peça cirúrgica a proporção de câncer nas regiões obedece a seguinte ordem: terço médio, terço proximal, terço distal, ápice e colo vesical. Apesar de graficamente formar uma parábola, com predomínio do diagnóstico na região central da peça, não se preencheu critérios para se rejeitar a hipótese nula, valor $p > 0,05$, portanto, a distribuição é uniforme. (GRAF. 13 e TAB. 21- APÊNDICE E)

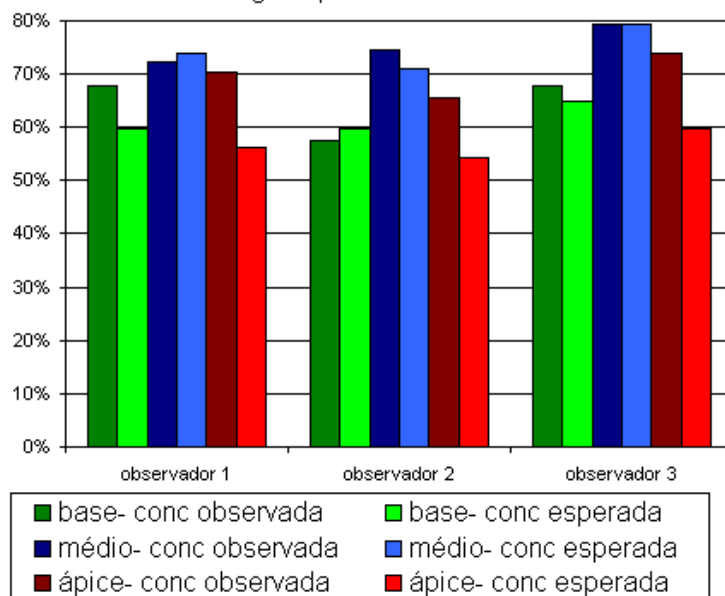
GRÁFICO 13 - Proporção de peças cirúrgicas com câncer segundo a região amostrada para cada observador



Na determinação do grau de concordância interobservador quanto ao diagnóstico de câncer de próstata nas biopsias prostáticas por agulha, cada região foi considerada como um evento independente. Alcançou-se coeficiente Kappa superior a 0,74 ($p < 0,05$), para os três observadores juntos e nas avaliações dois-a-dois. Na avaliação das peças estes números foram um pouco menores. O Kappa dos três observadores juntos foi 0,59; dos observadores 1x2 foi 0,82; entre 1x3 foi 0,52; e entre 2x3 foi 0,45. Todos possuíam $p < 0,05$. (GRAF. 2 e 4 e TAB. 22- APÊNDICE E)

A análise da concordância biópsia versus peça foi realizada para cada observador e por regiões (base, terço médio e ápice). O valor Kappa obtido foi significativo ($p < 0,05$) apenas na região apical. Na região média e basal a concordância encontrada foi semelhante à esperada e o Kappa foi muito baixo ou não significativo ($p > 0,05$). (GRAF. 14 e TAB. 23- APÊNDICE E)

GRÁFICO 14 - Concordância entre amostras por agulha e cirúrgica quanto a presença de câncer nas regiões para cada observador



obser	região	Kappa	p
1	base	0,19	0,02
1	médio	-0,06	0,76
1	ápice	0,32	0,00
2	base	-0,06	0,68
2	médio	0,12	0,12
2	ápice	0,24	0,03
3	base	0,07	0,21
3	médio	0,00	0,49
3	ápice	0,35	0,00

4.8 INVASÃO PERINEURAL

A presença de invasão perineural segundo os observadores 1, 2 e 3 nas amostras por agulha foi 12,1%, 28,6% e 10,3% respectivamente, e na peça cirúrgica, 46,1%, 64,6% e 39,4%, considerando-se cada uma das regiões como um evento independente. A invasão perineural foi pesquisada nas biopsias prostáticas por agulha com diagnóstico de câncer procurando-se identificar sua freqüência. (GRAF. 15 e TAB. 24- APÊNDICE E) Apesar da distribuição das lesões se fazer de forma irregular nas áreas amostras por agulha com câncer, manteve-se a uniformidade da distribuição através do KS para os três observadores, não existindo uma região prevalente estatisticamente ($p > 0,05$). A invasão perineural na peça cirúrgica obedece à mesma distribuição da NIP e do câncer, sendo maior nas regiões mais centrais da próstata e menor no colo e no ápice, sem, no entanto, ser estatisticamente significativa ($p > 0,05$). (GRAF. 16 e TAB. 25- APÊNDICE E)

GRÁFICO 15 - Proporção de invasão tumoral perineural das biopsias por agulha com câncer segundo a região biopsiada para cada observador

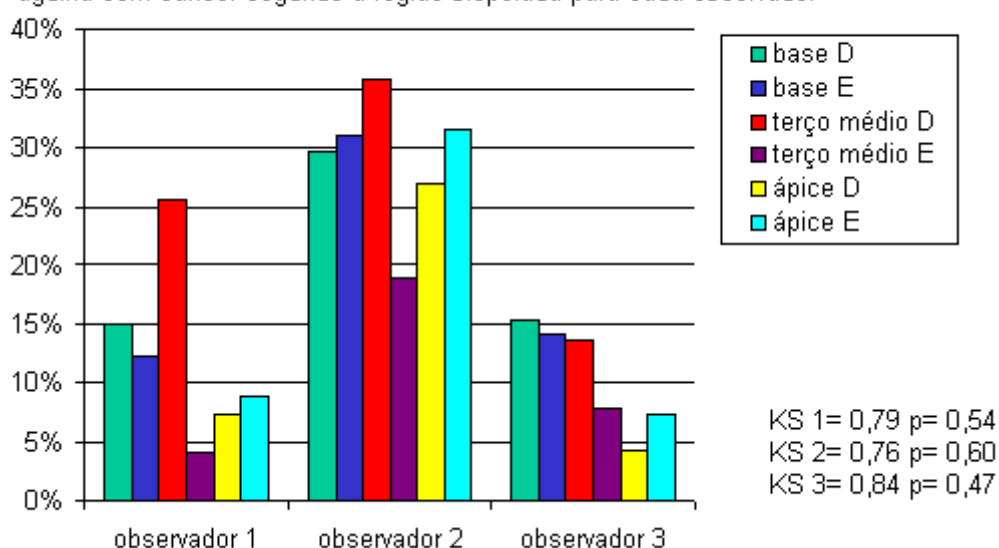
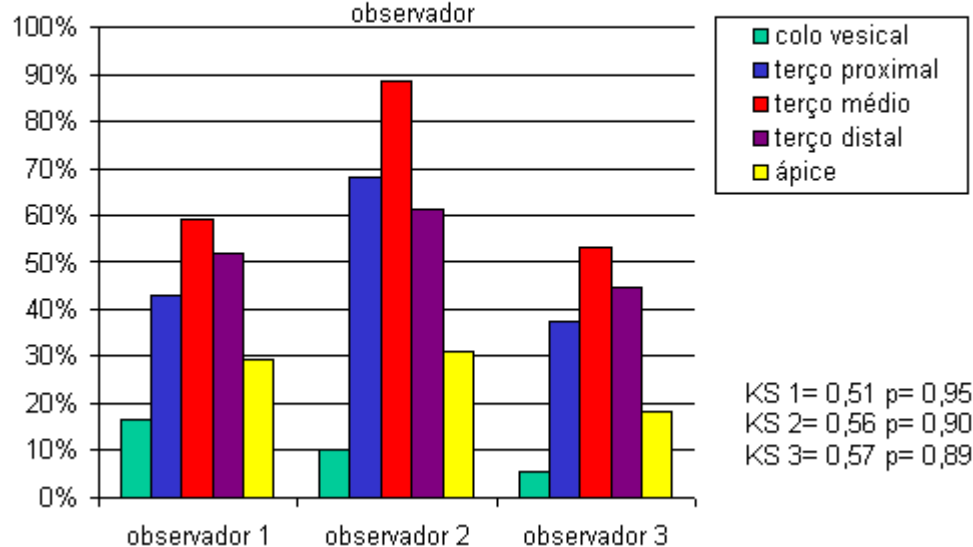
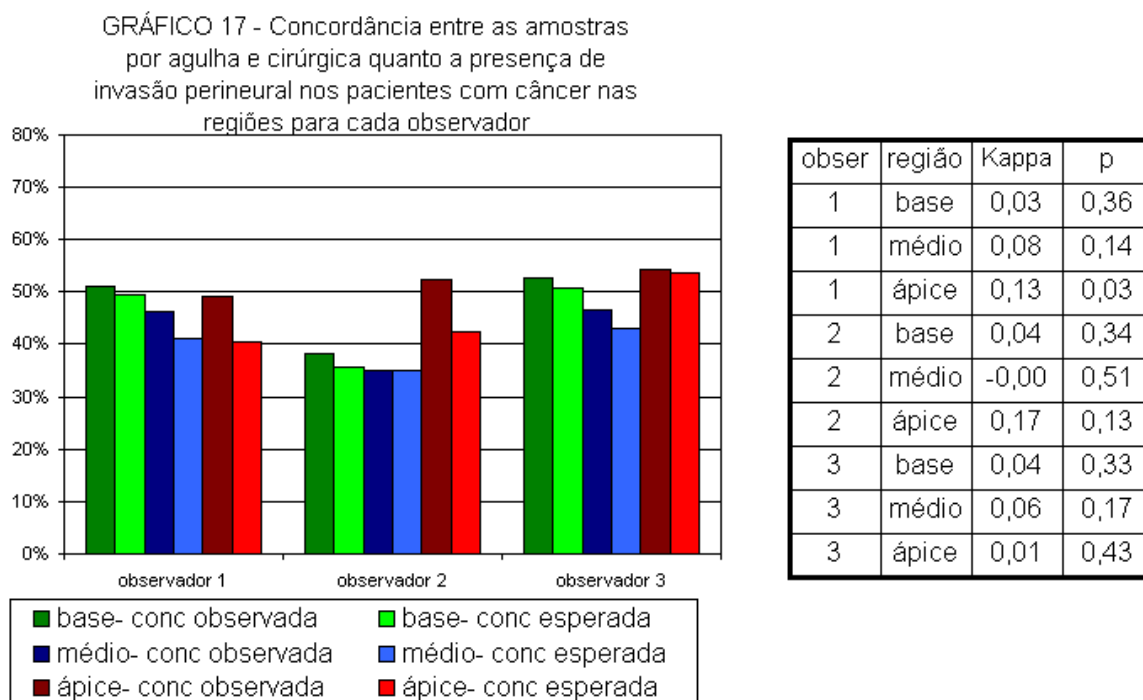


GRÁFICO 16 - Proporção de invasão tumoral perineural das peças cirúrgicas com câncer segundo a região amostrada para cada observador



Para se avaliar a concordância do diagnóstico de invasão perineural, considerou-se cada região como um evento independente. O grau de concordância interobservador tanto na biopsia por agulha quanto na peça alcançou valores de Kappa maiores que 0,40, com $p < 0,05$. Isto foi verificado na análise para três observadores e nas análises dois-a-dois. A concordância entre os observadores 1 e 3 foi maior que nos outros pares. (GRÁF. 2 e 4 e TAB. 26- APÊNDICE E)

A concordância entre biópsia e peça, para cada examinador, no que se refere à presença de invasão perineural, nas três regiões (base, terço médio e ápice) apresentou valor de $p > 0,05$, mantendo-se a hipótese nula, não sendo possível determinar a existência de associação topográfica. (GRAF 17 e TAB. 27- APÊNDICE E)



4.9 EXTENSÃO TUMORAL

Nas biópsias por agulha analisou-se a concordância da extensão tumoral, para isto participaram apenas as biópsias com diagnóstico de câncer. Cada avaliador, após identificar o câncer, deveria enquadrar sua quantidade dentro de uma das seguintes categorias: <5%, 6%-20%, 21%-40% e >41%.^{37,70,71,72,73} As concordâncias dos três examinadores entre si e juntos demonstraram valor de Kappa > 0,4, com $p < 0,05$, sendo significativo. (GRAF. 2 e TAB. 28)

4.10 GLEASON

Os graus de Gleason primário, secundário e mais agressivo foram determinados nas amostras por agulha e nas peças cirúrgicas. Nas análises iniciais que se seguem

considerou-se cada região como um evento independente. Através do coeficiente Kappa (não ponderado) fez-se a avaliação da concordância exata. Através do Kappa ponderado e do W de Kendall, usados para dados ordinais, calculou-se a concordância com valorização da aproximação.

Nos GRAF. 2 e 4 e na TAB. 29 (APÊNDICE E) temos a avaliação da concordância interobservador para o grau primário de Gleason. Na biopsia por agulha, o Kappa para os três examinadores foi 0,37 e em análise dois-a-dois variou de 0,24 a 0,66, tendo $p < 0,05$. Já ao se avaliar a concordância dos três através do teste W de Kendall, mais indicado para dados ordinais, tem-se $W = 0,07$ e $p < 0,05$, que foi considerado como concordância significativa. Na peça, a concordância através do Kappa esteve entre 0,47 e 0,58, com valor $p < 0,05$. O teste W de Kendall na avaliação dos três examinadores foi 0,03, com $p < 0,05$, também uma concordância significativa.

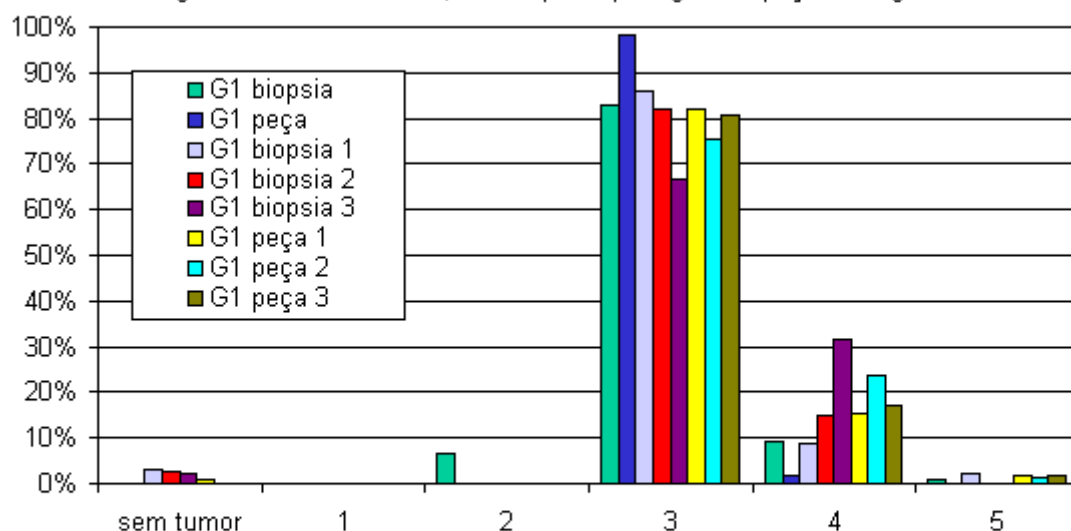
Ainda nos GRAF. 2 e 4 e na TAB. 29 (APÊNDICE E), ao se pesquisar o padrão secundário na biopsia por agulha, houve queda do coeficiente Kappa. Na interpretação dos três avaliadores obteve-se $Kappa = 0,20$ e o teste W de Kendall não alcançou um valor significativo ($p > 0,05$). O Kappa dos examinadores 1x2 não foi significativo ($p > 0,05$) e o maior valor foi entre 1x3, sendo 0,27, com $p < 0,05$. Na peça, situação similar ocorreu. O Kappa para os três examinadores foi 0,25 e o teste W de Kendall não foi significativo ($p > 0,05$). Nas observações pareadas, também a maior concordância esteve entre os examinadores 1x3, sendo 0,35, com $p < 0,05$.

Na interpretação do grau de Gleason mais agressivo os examinadores obtiveram maior grau de concordância, com valor de Kappa entre 0,40 e 0,51 na amostra por agulha e na peça cirúrgica, sendo considerados significativos. Exceção ocorreu no teste W de Kendall para a concordância entre os três observadores na peça, que não atingiu nível para ser considerado significativo, estando em $p = 0,45$. (GRAF. 2 e 4 e TAB. 29- APÊNDICE E)

Até então, as comparações feitas dos graus de Gleason envolviam cada região como um evento independente, obtido pelas respostas de cada lâmina. As comparações que se seguem consideram cada paciente como um evento independente e foram obtidas como resultado do conjunto de lâminas de cada

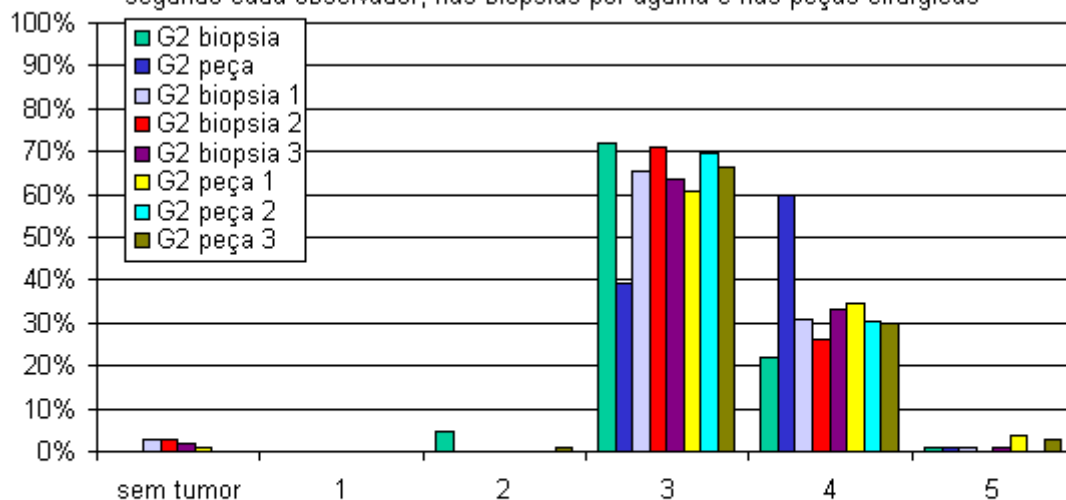
paciente. Considerando-se cada paciente como um evento isolado e a distribuição do grau de Gleason primário (mais freqüente) e secundário (segundo mais freqüente) em porcentagem, tem-se os GRAF. 18 e 19 e a TAB. 30 (APÊNDICE E)

GRÁFICO 18 - Distribuição do grau primário de Gleason em porcentagem segundo cada observador, nas biopsias por agulha e peças cirúrgicas



Nota: G1 biopsia= grau de Gleason primário da biopsia por agulha; G1 peça= grau de Gleason primário da peça cirúrgica; 1, 2 e 3= número correspondente a cada um dos observadores; (sem número)- corresponde às informações originais da biopsia por agulha e da peça cirúrgica.

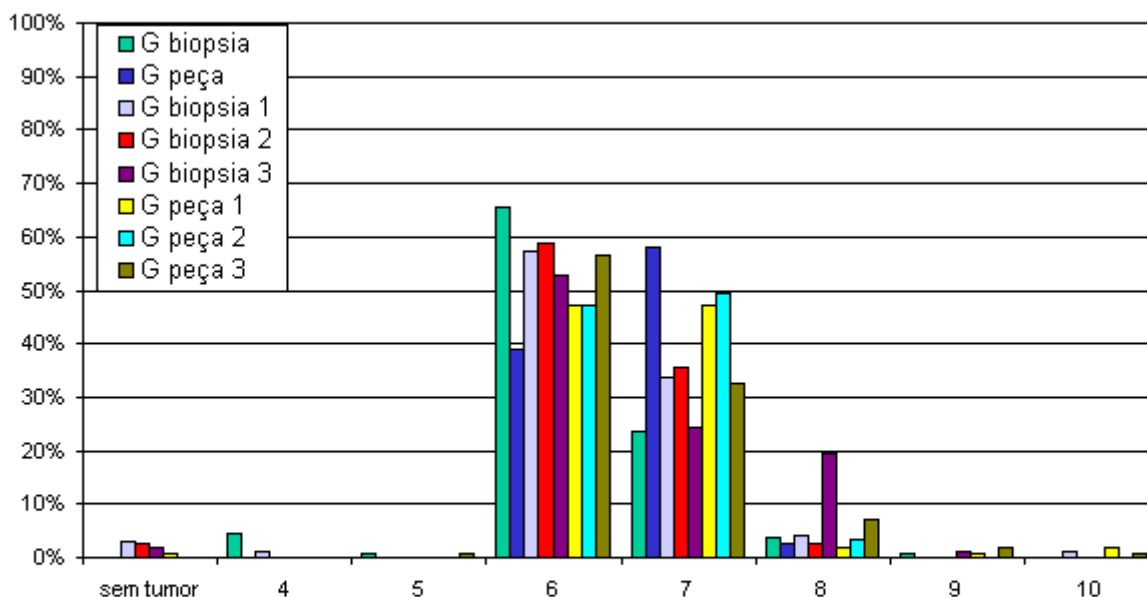
GRÁFICO 19 - Distribuição do grau secundário de Gleason em porcentagem segundo cada observador, nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas



Nota: G2 biopsia= grau de Gleason secundário da biopsia por agulha; G1 peça= grau de Gleason secundário da peça cirúrgica; 1, 2 e 3= número correspondente a cada um dos observadores; (sem número)- corresponde às informações originais da biopsia por agulha e da peça cirúrgica.

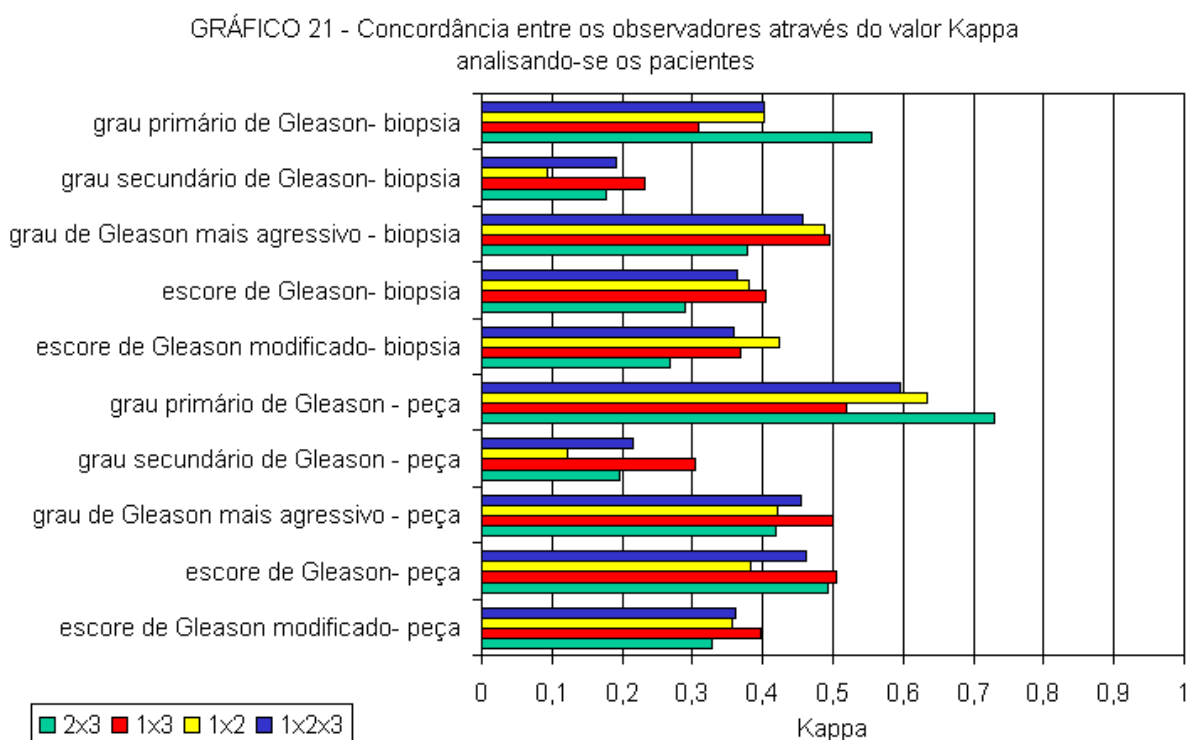
Percebe-se um predomínio absoluto do padrão 3 de Gleason como padrão primário na biopsia por agulha e na peça cirúrgica avaliada pelos três observadores, bem como no laudo da biopsia pré-operatória e no laudo original da peça. De forma similar, o padrão 3 é predominante no Gleason secundário, excetuando-se no laudo original da peça, em que houve um predomínio do padrão 4. Quanto à distribuição do escore de Gleason (GRAF. 20 e TAB. 31- APÊNDICE E), predominou o escore 6 nas biopsias prostáticas por agulha dos três observadores e no laudo da biopsia pré-operatória, bem como na peça segundo o observador 3. Já na peça, segundo os examinadores 1 e 2 e no laudo original da mesma, predominou o padrão 7. Analisando-se estatisticamente a distribuição dos dados da tabela através da uniformidade pelo teste KS para uma amostra, temos que o valor p dos mesmos é bem menor que 0,05, rejeitando-se a hipótese nula, assumindo-se a hipótese alternativa, de que a distribuição dos dados não é uniforme, ou seja, o predomínio da distribuição não foi obra do acaso.

GRÁFICO 20 - Distribuição do escore de Gleason em porcentagem segundo cada observador, nas biopsias por agulha e peças cirúrgicas



Nota: G biopsia= escore de Gleason da biopsia por agulha; G peça= escore de Gleason da peça cirúrgica; 1, 2 e 3= número correspondente a cada um dos observadores; (sem número)- corresponde às informações originais da biopsia por agulha e da peça cirúrgica.

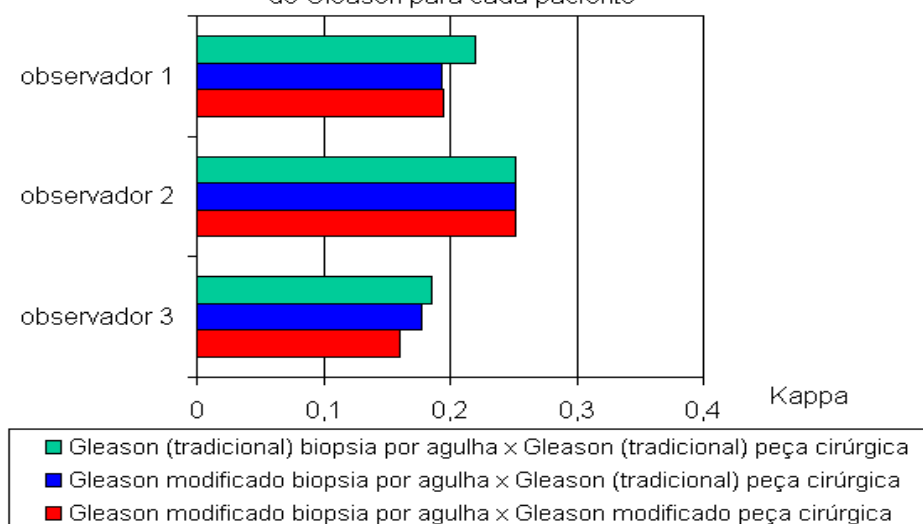
A concordância em relação ao padrão de Gleason primário por paciente, na biopsia por agulha, teve Kappa variando de 0,30 a 0,55, com $p < 0,05$. Já a concordância na peça cirúrgica foi bem maior, indo de 0,52 a 0,73, também com $p < 0,05$. No grau de Gleason secundário a divergência foi maior entre os examinadores. Isto ocorreu similarmente na biopsia por agulha e na peça cirúrgica. O valor Kappa esteve entre 0,09 a 0,30, mas nem sempre alcançou nível de significância ($p > 0,05$). As observações referentes ao Gleason mais agressivo do paciente apresentaram Kappa entre 0,37 e 0,50, similares na biopsia por agulha e na peça cirúrgica. O teste W de Kendall adotado para se avaliar a concordância entre os três observadores obteve valores muito baixos, geralmente não significativos ($p > 0,05$). (GRAF. 21 e TAB. 32- APÊNDICE E)



Analisando-se a concordância no escore de Gleason (tradicional: padrão primário + secundário) em amostras por agulha, este demonstrou Kappa de 0,29 a 0,40, sendo que nas peças os valores foram maiores, entre 0,38 e 0,50, tendo $p < 0,05$. O escore de Gleason modificado (padrão primário + terciário) em biopsias por agulha e peças cirúrgicas apresentou concordância similar, com Kappa entre 0,26 e 0,42. Os valores referentes ao Kappa ponderado com escala linear foram muito similares aos do Kappa não ponderado. O teste W de Kendall calculou a concordância entre os três

observadores, demonstrando não haver significância ($p > 0,05$) ao se adotar o escore tradicional na peça. O GRAF. 21 e as TAB. 33 e 34 (APÊNDICE E) mostram a proporção de mudanças ocorridas no escore de Gleason ao se adotar o escore modificado. Os escores tradicionais e modificados foram utilizados para se avaliar associação entre seus valores nos dois espécimes para cada observador. (GRAF. 22 e TAB. 35- APÊNDICE E) Para o observador 1, o escore tradicional na biopsia por agulha e na peça cirúrgica apresentou $K=0,24$. Quando utilizado o escore modificado na biopsia e o tradicional na peça, obteve-se Kappa de 0,21, o mesmo ao se utilizar o escore modificado em biopsia e peça. Para o examinador 2, as observações da biopsia por agulha versus peça cirúrgica com os dois escores de Gleason sob avaliação mantiveram $K=0,26$, com $p < 0,05$. Para o examinador 3, maior concordância ocorreu ao se utilizar o escore tradicional na biopsia por agulha e na peça cirúrgica ($K=0,18$) do que ao se adotar o Gleason modificado. A biopsia prostática por agulha subgraduou o escore de Gleason entre 20% e 34% e supragraduou entre 11% e 29%. Adotando-se o escore modificado houve pouca alteração na sub e supragraduação. (TAB. 35- APÊNDICE E)

GRÁFICO 22 - Concordância entre biopsia por agulha x peça cirúrgica para cada observador através do valor Kappa analisando-se os escores de Gleason para cada paciente



5 COMENTÁRIOS

O estudo teve a característica de ser prospectivo na coleta do espécime cirúrgico, permitindo a mesma padronização de processamento de todo material. Manteve-se a rotina do laboratório de não se incluir a peça na íntegra.²³ Existem trabalhos que demonstram ser a inclusão por amostragem equivalente ao processamento da peça cirúrgica na totalidade, não havendo superioridade desta.^{46,58,82} Perde-se a capacidade de se calcular o volume tumoral na peça, que não foi objeto de estudo neste trabalho. Hollenbeck relatou que a amostragem realmente na íntegra de uma peça com cortes de 5 µm gastaria cerca de 2500 lâminas.⁵⁸ A amostragem após cortes de 3 mm, utilizada por alguns laboratórios que informam incluírem toda a peça, a chamada amostragem completa, corresponderá a apenas 0,17% de todo o órgão. A amostragem parcial segundo padronização de Hollenbeck corresponde a apenas a 0,097% de toda a glândula. Quando comparou os dois grupos, amostragem parcial segundo sua padronização e amostragem completa com cortes de 3mm, não encontrou diferença estatística quanto à presença de margens acometidas, doença extraprostática, estadiamento ou classificação de Gleason. Concluiu que a inclusão da peça como amostragem completa dava a falsa impressão de que todo órgão está sendo incluído e que não existiu diferença entre as duas técnicas de amostragem.

Sendo todas as prostatectomias processadas no mesmo laboratório de patologia, manteve-se a uniformidade da técnica e das amostras. O mesmo não ocorreu com as amostras por agulha que vieram de diferentes laboratórios. Para o estudo, utilizaram-se lâminas já prontas, com o diagnóstico de câncer. A espessura do corte, o número de cortes por lâmina, a intensidade da coloração, o grau de hidratação do material, foram características que variaram conforme o laboratório. No entanto, como todos os observadores estavam sujeitos às mesmas variáveis, isto não chegou a constituir um viés, visto que o objetivo principal foi avaliar a concordância interobservador. Cookson trabalhou com material similar, revendo as biopsias por agulha de outros laboratórios, antes de compará-las com o exame de suas prostatectomias.¹⁹

As lâminas consideradas insatisfatórias foram excluídas pelos observadores e não entraram nas análises de concordância, isto fez com que o número de observações avaliadas varia-se entre os examinadores. Apesar desta exclusão de lâminas, não houve alteração no perfil inicial dos pacientes, nem na distribuição do Gleason segundo os diversos padrões e escores.

A maioria dos trabalhos existentes, que abordam este assunto, baseia-se na avaliação de concordância através de fotos ou de lâminas de amostras por agulha.^{61,62,63,64,83,84,85,86} Geralmente estes trabalhos dispõem de material sabidamente com câncer, apenas para os observadores determinarem o escore ou grau de Gleason. Poucos são os trabalhos que comparam os espécimes cirúrgicos.^{87,88} Isto tem uma grande importância, pois ao se utilizar peças não se foca uma área para análise, deixando uma grande área para ser avaliada e eventualmente várias lâminas, o que é muito diferente de se usar fotografias. Nem todas as lâminas amostradas apresentam câncer, o que aumenta o grau de discordância entre os observadores. A possibilidade de focos diminutos de alguma lesão passar despercebida é maior. Isto torna o trabalho mais prático e mais próximo da rotina. Reproduziu-se a realidade que um patologista encontra ao realizar um exame de revisão de lâminas, sem conhecer os informes clínicos, nem o laudo prévio e sem áreas assinaladas nas lâminas que direcionem a atenção.

Em geral, aceita-se a concordância como sinônimo da acurácia de um método. Parte-se do princípio que se vários observadores concordam na existência de um fenômeno, eles devem estar corretos. O principal meio de se medir a concordância neste trabalho foi através do coeficiente Kappa. Este teste sofre interferência da prevalência do evento em questão, da existência de viés entre os observadores e da não independência das observações.^{75,89} Em relação à prevalência, diante de um determinado evento raro ou muito prevalente, maior será a chance aleatória de concordância interobservador, portanto o Kappa tende a ser baixo. Já em relação ao viés, quando os valores divergentes são muito díspares, matematicamente, maior tenderá a ser o valor de Kappa. Por fim, sobre a independência das observações, tem-se que cada observação deve ser feita sem o prévio conhecimento da observação anterior, sendo independentes, caso contrário o Kappa será falseado, ficando muito alto. O coeficiente Kappa não permite definir se a discordância

observada ocorre pela diferença oriunda do acaso ou pela diferença sistemática, como ao se utilizar conceitos diagnósticos diferentes.⁷⁵

5.1 A AMOSTRA

O tamanho da amostra foi similar a de outros trabalhos.^{36,64,86,90,91,92} Em geral, trabalhos com amostras menores utilizam um maior número de observadores, o que permite manter seu poder estatístico. Este trabalho, que contou com a participação de três observadores, possui número de pacientes adequados para seus objetivos.

As características gerais dos pacientes mostram uma média etária baixa (63,5 anos), PSA médio de 10,2 ng/dl, escore de Gleason e estágio clínico (toque retal) favoráveis, incluindo-os num grupo de pacientes de baixo risco de doença extraprostática.⁹³ A amostragem dos pacientes é especializada constituindo-se de pacientes que procuraram um serviço oncológico referenciado e que foram escolhidos para receberem tratamento cirúrgico, a prostatectomia radical, como opção de tratamento curativo, explicando-se desta forma o baixo risco de doença extraprostática. Condiz também com o diagnóstico mais precoce conseguido com as campanhas de rastreamento.¹⁰ O valor de PSA apresentado deve ser avaliado com certa cautela já que é um dado retrospectivo, não existindo padronização para a coleta do mesmo, sendo realizado por diferentes laboratórios, sujeitando-se a variações técnicas e metodológicas. O mesmo se aplica no volume prostático medido ao ultra-som transretal.

5.2 OS OBSERVADORES

A classificação dos três observadores segundo o grau de experiência e o tempo de formado encontra respaldo no trabalho de La Taille.⁹² Este autor avaliando a concordância interobservador entre uropatologistas experientes relatou que os mesmos semanalmente avaliavam entre seis e quinze biopsias de próstata por agulha (média de 11,1) e duas a cinco prostatectomias radicais (média de três), tendo de sete a trinta anos de trabalho com patologia prostática. Outros autores

também lidaram com uropatologistas que possuíam experiência semelhante àquela encontrada por de La Taille.⁸⁵ (TAB. 6- APÊNDICE E)

Os três patologistas possuindo formação semelhante, com os mesmos professores, tenderão a possuir as mesmas definições e conceitos o que aumenta a chance de concordância. Do mesmo modo, a concordância varia conforme a experiência dos observadores, sendo maior nos uropatologistas (mais experientes) comparando-se com os patologistas da comunidade (menos experientes).^{85,92} No Brasil, onde os patologistas trabalham com praticamente todos os órgãos e sistemas, o conceito de um patologista experiente em uropatologia é subjetivo. Mesmo assim, a partir das definições de outros autores considerou-se os patologistas 1 e 2 como experientes e o patologista 3 como menos experiente em uropatologia.^{85,92}

É de se esperar que quanto maior o número de observadores, maior será a chance de discordância entre eles.

5.3 BIOPSIA SIGNIFICATIVA

A importância de uma biopsia por agulha ser considerada significativa relaciona-se com seu grau de representatividade da totalidade da próstata. As características da peça deveriam estar exemplificadas na amostra por agulha, pois o tratamento basear-se-á nestas informações.⁴

Não foi objetivo padronizar as características que uma biopsia por agulha deve ter para ser considerada significativa. No entanto, o conceito adotado foi o mesmo segundo os examinadores 1 e 3: amostras por agulha com mais de 1 cm de extensão, ou com presença de câncer, mesmo que de menor tamanho. O observador 2 adotou outro conceito, considerando biopsias significativas aquelas com lâminas de boa qualidade. Este observador relatou também que o tamanho da amostra por agulha tem mais importância para o médico que realiza o procedimento de biopsiar do que para o patologista.

A concordância entre os três observadores foi considerada moderada, apesar de estarem envolvidas definições diferentes para a mesma pergunta. Isto pode ser

comprovado numa análise dois-a-dois em que os observadores 1x2 e 2x3, apresentaram coeficiente Kappa fraco. Já entre o par 1x3, cujos observadores adotaram o mesmo conceito, a concordância foi moderada.

Quanto a distribuição topográfica das biopsias significativas nas diferentes áreas amostradas, o mesmo padrão de distribuição foi observado pelos três examinadores, sendo a diferença não significativa pelo KS: a distribuição é uniforme.

5.4 HIPERPLASIA NODULAR PROSTÁTICA

A presença de hiperplasia nodular prostática ou hiperplasia prostática benigna caracteriza-se pelo encontro do nódulo hiperplásico, constituído por músculo liso, tecido fibroso e glândulas, levando ao aumento da próstata.²¹ Geralmente ocorre na região mais central do órgão, na zona de transição, sendo menos comum nas outras áreas. Neste trabalho, a proporção de nódulos presentes na região do ápice, que anatomicamente é fora da zona de transição, foi menos comum, bem como no colo vesical. Esta menor proporção nas duas regiões, em parte, pode ser explicada pela menor área sob exame, comparada às demais regiões, constituindo-se num fragmento de aproximadamente 3mm de espessura. Outro motivo, específico do colo vesical, é que nele existe uma maior proporção de fibras musculares oriundas da bexiga e menor proporção de parênquima glandular.⁴

A concordância entre os observadores segundo o coeficiente Kappa foi muito ruim, sendo o observador 3 bem mais rigoroso no diagnóstico de hiperplasia nodular prostática que os outros. É provável que critérios diagnósticos diferentes tenham sido usados, apesar da orientação pré-teste. O encontro de um valor Kappa negativo, como o que ocorreu na comparação dos três examinadores juntos, só se explica pela observação do evento e do uso de critérios classificatórios diferentes, já que a chance do acaso foi maior que a encontrada.

Nódulos hiperplásicos em pacientes idosos, que é a faixa etária de pacientes com câncer, são comuns e geralmente deixam de ser relatados nos laudos anatomopatológicos. Cabe ao patologista descrever suas observações e dar seu diagnóstico. Apesar de pouca aplicação prática, não é isenta da mesma. O encontro

de alterações hiperplásicas e sua localização contribuem corroborando queixas de dificuldade miccional pré-operatórias dos pacientes, ou justificando um órgão volumoso. As características histológicas do nódulo também devem ser relatadas, já que uma região endurecida ao toque retal pode corresponder a um nódulo hiperplásico rico em fibras colágenas e estroma, justificando a alteração no exame, sem que exista neoplasia. Esta não é uma opinião de consenso. Alguns autores recomendam não relatar o encontro de hiperplasia nodular prostática nas amostras por agulha já que os aspectos morfológicos das amostras não podem prever o tamanho da glândula, nem dar informações sobre o grau de obstrução prostática.^{21,94} Além do mais, geralmente estas amostras não alcançam a zona de transição onde estaria a hiperplasia nodular. Na biopsia por agulha não é correto considerar a presença de características benignas como sinônimo de hiperplasia nodular prostática.⁹⁴ Para que o diagnóstico histopatológico de hiperplasia nodular prostática tenha aplicação clínica é necessário maior concordância entre os observadores, que neste caso foi fraca. O primeiro passo é melhorar os critérios diagnósticos.

5.5 INFILTRADO INFLAMATÓRIO

A importância do infiltrado inflamatório nos espécimes por agulha e cirúrgico ainda não está bem definida.⁹⁴ Em geral há fraca associação entre o encontro de infiltrado inflamatório na amostra por agulha e sintomas clínicos de prostatite aguda ou crônica. Com as campanhas preconizando o rastreamento, geralmente os pacientes encaminhados para biopsia por agulha da próstata apresentam apenas elevação discreta do PSA, sem alterações ao toque retal. A especificidade do PSA orientando a biopsia por agulha é baixa, de modo que a quantidade de biopsias negativas para câncer permanece muito alta.^{15,20} Pacientes com prostatite aguda, caracterizada pela presença de infiltrado inflamatório polimorfonuclear, apresentam elevação acentuada do PSA.⁸ Já a participação do infiltrado inflamatório mononuclear na elevação do PSA não está definida. Nestes pacientes existe a possibilidade da inflamação ser responsável por sua elevação, sem a existência concomitante de câncer. Okada demonstrou associação entre a presença e o grau de infiltrado inflamatório mono ou polimorfonuclear com os níveis de PSA.²⁰ A melhor

compreensão deste fenômeno poderá diminuir as indicações de rebiopsia em pacientes que possuam infiltrado inflamatório sem câncer na amostra inicial.

A inflamação pode induzir alterações nas glândulas benignas, provocando alterações citológicas, semelhantes às células neoplásicas, levando a dificuldades no correto diagnóstico, resultando num laudo com ASAP.⁹⁵ Uma hipótese para explicar as alterações do PSA que seriam secundárias ao processo inflamatório é a interação do estroma inflamado com o epitélio prostático levando ao aumento da produção do antígeno no epitélio, sem propriamente existir destruição celular.²⁰

Outro assunto é o papel das inflamações na gênese do câncer de uma forma geral. Os mediadores inflamatórios têm participação na regeneração celular e, provavelmente, na gênese das neoplasias.⁹⁶ Em algumas neoplasias gástricas, associadas ao *Helicobacter pylori*, esta teoria já está bem documentada.⁹⁷ Será que a presença de infiltrado inflamatório na próstata seria um fator de risco para o câncer e teria valor prognóstico?

Neste trabalho, a presença de infiltrado inflamatório não apresentou uma região de predileção estatisticamente significativa. A distribuição foi uniforme nas áreas estudadas em ambos os espécimes. O que observamos é uma proporção muito maior de inflamação na peça, chegando a ser o dobro daquela vista na biopsia por agulha, possivelmente devido a maior área amostrada.

Ao se comparar o diagnóstico de infiltrado inflamatório entre os examinadores 1x3, nota-se moderada concordância na biopsia por agulha (Kappa 0,44) e baixa na peça cirúrgica (Kappa 0,08). A reprodutibilidade na biopsia foi satisfatória, não ocorrendo o mesmo na peça. A presença de inflamação na amostra por agulha pode ter valor na condução do diagnóstico ou tratamento dos pacientes, sendo mais importante sua confiabilidade na biopsia do que na peça cirúrgica. Comprovando-se a importância deste diagnóstico será necessária maior concordância entre os observadores, o que implicará em mudanças na metodologia atual.

A concordância observada quanto à existência de processo inflamatório numa área amostrada pela biopsia por agulha e sua respectiva região na peça cirúrgica foi semelhante à esperada pelo acaso, gerando um valor Kappa muito baixo, nem

sempre significativo. Como a comparação se faz com dois espécimes diferentes é de se esperar um menor Kappa do que ao se comparar um mesmo material por diferentes observadores, adotando-se os mesmos critérios. Outro fator a se considerar é o tempo, já que a biopsia por agulha e a peça cirúrgica foram colhidas em momentos diferentes. Uma vez que o infiltrado inflamatório é um processo dinâmico, mudanças no mesmo podem ter ocorrido neste período entre as coletas, permitindo que características presentes no momento da amostragem por agulha tenham se alterado na peça cirúrgica. De qualquer forma, apesar da concordância em termos absolutos ser relativamente alta, não foi pouco maior que o acaso. A presença de infiltrado inflamatório em alguma região da amostra por agulha não serve como indício da presença do mesmo na correspondente topográfica na peça.

Epstein em trabalho de revisão recomenda o relato de infiltrado inflamatório agudo no laudo anatomopatológico ou de infiltrado crônico quando este for proeminente, evitando-se o termo prostatite.⁸

5.6 NIP

A descrição inicial de NIP incluía três classificações: NIP 1, 2 e 3. Posteriormente agruparam-se as NIP 2 e 3 criando um novo grupo, chamado de NIP de alto grau. A NIP 1 formou o grupo de baixo grau.^{66,98} A NIP de baixo grau passou a ter pouca importância pela baixa reprodutibilidade entre os patologistas e pela fraca associação com o câncer.^{22,66,94,98} A recomendação entre os patologistas é de não se relatar NIP de baixo grau nos laudos, até mesmo para se evitar múltiplas biopsias potencialmente desnecessárias.⁹⁴ Neste estudo, apesar das orientações iniciais de se relatar NIP de baixo grau, dois observadores consideraram apenas NIP de alto grau. As avaliações de concordância basearam-se apenas no diagnóstico de NIP de alto grau.

A importância da presença de NIP está na transferência do conceito razoavelmente bem definido da gênese das neoplasias, em que a lesão intraepitelial ou displasia é precursora da neoplasia invasiva.⁶⁷ Inicialmente constatou-se que NIP de alto grau e câncer de próstata tendiam a ser lesões concomitantes numa mesma peça.⁹⁹ Alguns

indícios apontam esta associação. Tanto o câncer, quanto a NIP, prevalecem na zona periférica, possuindo marcadores celulares similares. Outra observação favorável ocorre na maior incidência de câncer encontrada ao se rebiopsiar a próstata de pacientes que apresentaram o diagnóstico de NIP de alto grau na biopsia por agulha inicial. Diante desta provável associação, os pacientes com diagnóstico de NIP de alto grau numa biopsia por agulha são encaminhados para uma nova biopsia.¹⁰⁰ Na possibilidade do diagnóstico de câncer no segundo exame, este pode estar numa localização anatômica diferente da NIP de alto grau do primeiro exame. De forma análoga, na peça cirúrgica não existe uma área onde ocorra predomínio da NIP de alto grau. Sabendo-se que o câncer de próstata tende a ser multifocal, espera-se que a NIP de alto grau também o seja, já que é sua lesão precursora.^{1,22,101} Prange encontrou NIP em 99% das próstatas examinadas, sendo multicêntrico em 95% dos pacientes.¹⁰¹

Atualmente este conceito de rebiopsiar pacientes com NIP está sendo questionado.^{65,101} Numa revisão feita por Epstein, com análise de mais de trinta trabalhos, em conjunto representando quase duzentas mil amostras morfológicas, a chance de se diagnosticar câncer numa rebiopsia após o diagnóstico inicial de NIP de alto grau foi de 2,3% a 100%, levando-se em consideração apenas trabalhos com mais de cinquenta observações a média foi de 25,3%.⁶⁶ Já em levantamento sobre câncer em rebiopsia quando a biopsia por agulha inicial foi benigna, sem NIP ou ASAP, a incidência ficou entre 2,3% e 32,1%, com média de 18,7%. De dez trabalhos que acompanharam dois grupos de pacientes, sendo um grupo com biopsia inicial contendo NIP e o outro grupo com a biopsia contendo apenas lesões benignas, submetidos posteriormente a uma nova biopsia, em apenas dois trabalhos demonstrou-se um risco maior de câncer ao rebiopsiar pacientes com NIP. Trabalhos mais recentes não têm mostrado diferença na chance de se diagnosticar câncer ao se avaliar pacientes cuja biopsia inicial por agulha revelou NIP de alto grau, daqueles cuja biopsia apresentou apenas componentes benignos, desde que os critérios que indicaram a primeira biopsia por agulha permaneçam ainda presentes.⁶⁷ A explicação mais aceita é que as biopsias por agulha atuais, envolvendo um maior número de fragmentos, aumentam o diagnóstico de câncer já na biopsia inicial. Adotando-se o critério de rebiopsiar pacientes que apresentaram

dois aumentos seguidos do PSA ou alteração ao toque retal, independente da presença de NIP de alto grau na biopsia por agulha inicial, não acarretou em disseminação da doença nos pacientes, nos quais se diagnosticou a neoplasia posteriormente.⁹⁸ Outra corrente defende que a quantidade de NIP na biopsia, não apenas a simples existência do mesmo, estaria relacionada com a presença concomitante de câncer.¹⁰¹ Uma biopsia por agulha, com amostragem significativa de material (mais de dez fragmentos) apresentando benignidade ou NIP, dispensaria uma rebiopsia para se procurar câncer, ao menos no período de um ano.⁶⁶

Neste estudo, a porcentagem média geral de NIP de alto grau, considerando todas as áreas examinadas como eventos independentes, foi 2,0% nas biopsias por agulha e 43,1% nas áreas da peça cirúrgica. Outros trabalhos encontram NIP de alto grau em cerca de 0,7% a 25% das biopsias por agulha, 50% a 63% das autopsias e 85 a 100% das prostatectomias radicais para câncer.^{22,24,98,101} Esta variação entre espécimes reflete a quantidade de tecido amostrado. Alguns trabalhos que apresentaram elevada incidência de NIP utilizaram técnicas não padronizadas que criam artefatos tendendo a aumentar detalhes nucleares e proeminência nucleolar, podendo falsear o diagnóstico.⁶⁶ A distribuição da NIP de alto grau na amostra por agulha foi homogênea, exceto para o examinador 2 que encontrou predomínio no terço médio esquerdo, deixando a distribuição não uniforme. Como o número de amostras por agulha com NIP de alto grau foi muito pequeno, uma maior prevalência em uma das regiões, terço médio esquerdo, foi o suficiente para se alcançar um valor discrepante dos demais. Esta observação não se repetiu para os outros dois observadores. Diferentemente, na peça cirúrgica a presença de NIP predominou na região central, com baixa frequência no ápice e colo vesical, sem ser significativo para se classificar a distribuição como não uniforme ($p > 0,05$). É interessante perceber que na região do colo vesical é bem menor a incidência de NIP de alto grau ($< 12\%$) comparado ao terço médio ($> 65\%$), o que pode ser secundário à menor proporção de parênquima prostático no colo e maior quantidade de fibras musculares em meio ao estroma. A região do colo engloba a zona central/transição que é de baixa prevalência de câncer e de NIP. Ressalte-se também que o colo e o ápice correspondem a uma menor área amostrada comparando-se com as outras três regiões, portanto menor será a possibilidade de se identificar a NIP. Mesmo com

a tendência de distribuição mais centralizada da NIP, a amostra foi uniforme pelo KS. Green contrariamente aos nossos achados, encontrou forte predomínio de NIP de alto grau na região do ápice em prostatectomias radicais.⁹⁹ A diferença pode ser pela possível diferença no volume do material apical amostrado nos dois estudos.

Analisando-se a concordância do diagnóstico de NIP de alto grau na biopsia por agulha pelos três observadores obteve-se $Kappa=0,11$, que é baixa concordância. Da mesma forma o grau de concordância entre os observadores dois-a-dois foi muito baixo. Epstein encontrou ampla faixa de prevalência de NIP na literatura, concluindo que a mesma ocorra pela grande variabilidade interobservador, portanto, pelos diferentes critérios diagnósticos e conseqüente baixa concordância.⁹⁴ Isto ocorre pela dificuldade e sutileza do diagnóstico de NIP de alto grau, que se baseia mais em alterações citológicas, a começar pelo nucléolo proeminente. Acrescenta-se a isto o pequeno número de NIP diagnosticado pelos observadores. Na peça a concordância foi moderada a razoável, com significância estatística ($p<0,05$). A diferença quanto a concordância na biopsia por agulha e na peça cirúrgica pode ser pela maior área sob análise nesta, com maior número de glândulas, permitindo maior convicção no diagnóstico de NIP, o que não ocorre naquela, na qual o trabalho se faz com uma pequena representação glandular. Epstein examinando 25 casos selecionados com NIP encontrou $Kappa=0,61$, enquanto Allam examinando 321 biopsias por agulha encontrou $Kappa=0,45$ entre benignidade e NIP de alto grau e $Kappa=0,67$ entre NIP de alto grau e câncer.^{66,102} Estes trabalhos enfatizaram a procura de NIP e trabalharam com uma menor amostragem, comparados ao presente estudo. Ressalte-se também que a proporção de NIP encontrada nas amostras por agulha deste trabalho foi muito baixa. Tão importante quanto o diagnóstico é a concordância dos examinadores com o mesmo, que não foi boa na biopsia por agulha. Do ponto de vista prático o diagnóstico de NIP na peça cirúrgica pouco acrescenta na condução do paciente, visto que a próstata já foi removida.

O encontro de NIP de alto grau numa região específica da biopsia por agulha e sua correspondente na peça cirúrgica apresentou valor próximo ao esperado pelo acaso. A concordância pelo valor $Kappa$ foi fraca ou baixa, não tendo significância estatística ($p>0,05$). Isto pode ser o resultado da baixa prevalência do diagnóstico de NIP de alto grau na amostra examinada.

5.7 CÂNCER E ASAP

A presença de ASAP não se constitui num diagnóstico, mas trata-se de um conceito, que na verdade indica uma indefinição diagnóstica. Pode corresponder a neoplasia focal mínima, distorções mecânicas secundárias ao procedimento de biopsia por punção, pequenas lesões que foram marginalmente amostradas e desaparecem em outros níveis de secção ou ausência de critérios citológicos para se estabelecer o diagnóstico de câncer.^{1,24} Normalmente há poucas glândulas atípicas com insuficiente atipia citológica ou arquitetural para o patologista dar um diagnóstico definitivo de malignidade.⁹⁵ O diagnóstico de câncer não pode ser realizado até que se exclua a presença de lesões morfológicamente semelhantes: atrofia, adenose, infiltrado inflamatório com formação de granulomas não específicos e NIP de alto grau. O diagnóstico de ASAP numa biopsia por agulha, mantido após revisão e técnicas imunoistoquímicas, direciona o paciente para uma nova biopsia.²² Especial interesse é dado na mesma área em que houve a suspeita e em suas adjacências.²⁴ Epstein, numa revisão de 24 trabalhos, com mais de 180 mil pacientes, encontrou incidência entre 0,7% e 23,4% de ASAP nas amostras por agulha.⁶⁶ Alguns patologistas consideram o índice de 5% como valor máximo aceitável no diagnóstico de ASAP. O risco de câncer numa rebiopsia por agulha quando a primeira biopsia apresentava ASAP é de 17% a 70%, com média de 40,2%.⁶⁶ A incidência de ASAP dos examinadores, considerando cada região como um evento independente, foi condizente com a literatura, estando abaixo de 5%. Neste trabalho, a presença de ASAP nas biopsias segue o mesmo padrão de distribuição do câncer de próstata, não existindo uma região mais prevalente. Não existem trabalhos que avaliem especificamente a concordância interobservador no diagnóstico de ASAP, até porque não se trata de uma entidade diagnóstica. A presença de ASAP depende da experiência e habilidade do patologista. Chan revendo 204 casos de ASAP encontrou câncer em 36,8% e benignidade em 16,2%, mantendo o diagnóstico de ASAP em 36,8% dos casos, ressaltando desta forma o papel de uma segunda opinião num diagnóstico mais duvidoso.⁹⁵

A distribuição de câncer nas biopsias por agulha não mostrou um sextante de prevalência, em que a frequência pudesse ser considerada mais elevada. Na peça

cirúrgica, à maneira da NIP, houve predomínio do diagnóstico na região mais central e menor prevalência no ápice e colo vesical, embora não significativa. Esta distribuição, com tendência do diagnóstico na região central, pode ser secundária à maior superfície sob amostra nesta área e pela menor quantidade de parênquima glandular no colo e no ápice. O colo vesical normalmente tem baixos índices de neoplasia, já que geralmente corresponde à zona central/transicional dos pacientes.¹⁴ Matsumoto encontrou predomínio de câncer na região apical, justificando ser esta região mais plenamente constituída de zona periférica.¹⁰³ Yamamoto de maneira similar em pacientes com próstata menores encontrou maior diagnóstico de câncer no ápice.¹⁴ O mesmo não ocorreu em pacientes com próstatas maiores (>50 cm³), cujas taxas de câncer no ápice foram menores, já que, neste caso, a zona periférica fica rechaçada e as biopsias por agulha avançam mais intensamente sobre a zona de transição. De forma contraditória, Augustin encontrou predomínio de biopsias prostáticas por agulha positivas nos ápices quando as neoplasias eram de zona de transição e distribuição mais uniforme das biopsias positivas pelos sextantes nas neoplasias de zona periférica.¹⁰⁴ Ele não relatou o volume das próstatas em questão.

A concordância do diagnóstico de câncer nas biopsias por agulha alcançou coeficientes Kappa superiores a 0,70, correspondendo à concordância substancial. Como a análise baseou-se em mais de 400 lâminas com e sem neoplasia, o Kappa alcançado é um bom indício de concordância no diagnóstico. Lessells trabalhando com doze observadores encontrou Kappa de 0,82 para a concordância no diagnóstico de câncer.⁶⁰ Não há dúvida que a existência de câncer é a principal pergunta que médico e paciente se fazem ao indicarem uma biopsia por agulha. Na peça cirúrgica, a concordância do diagnóstico de câncer variou entre os observadores, sendo considerada pelo coeficiente Kappa moderada. Exceção esteve entre os examinadores 1x2 na qual foi quase perfeita. Realmente era de se esperar que os dois observadores considerados mais experientes apresentassem maior concordância, como foi verificado. De la Taille utilizando fotos digitalizadas de "tissue microarrays" (com tamanhos dos cilindros de próstata próximos de 0,6mm) encontrou diferentes prevalências de câncer com seus quatro observadores, indo de 29,2% a 79,4%, de um total de 537 fotos examinadas.⁹² A queixa dos quatro

examinadores foi o fato de não se conseguir alterar a magnificação das imagens, o que dificultou o diagnóstico. Bova também utilizando “tissue microarrays” encontrou uma concordância de 93% de 320 analisados.⁵¹

Apesar da classificação TNM preconizar a separação entre neoplasias que acometem apenas um lobo (T2a) e neoplasias que acometem ambos os lobos (T2b), Makhlouf demonstrou que o câncer de próstata tende a ser multicêntrico e bilateral, 77% e 83%, respectivamente, e não encontrou concordância significativa entre a lateralidade da amostra por agulha com a peça.²³ O agrupamento das lesões do lado direito com o esquerdo da biopsia por agulha, como a realizada neste estudo, não compromete a qualidade das comparações, visto que o câncer de próstata geralmente é bilateral. O encontro de neoplasia na biopsia por agulha tende a manter uma associação com a localização na peça. Alguns cirurgiões durante a operação orientam sua radicalidade oncológica pela localização da neoplasia na biopsia por agulha, criando um plano cirúrgico para cada paciente. Era de se esperar que a concordância biopsia por agulha versus peça cirúrgica se fizesse em todas as regiões. Neste trabalho a concordância só se fez presente, na região apical, no que concordaram os três observadores. No terço médio e base, não se alcançou valores estatísticos de significância ($p > 0,05$). A região do terço médio, como já dito, apresentou maior proporção de câncer, talvez pela maior extensão de tecido examinado. Como já citado, uma característica do coeficiente Kappa é ser menor se o evento sob investigação for mais prevalente. Isto pode explicar os baixos valores do coeficiente Kappa no terço médio.

5.8 INVASÃO PERINEURAL

A importância do diagnóstico de invasão perineural na biopsia por agulha surgiu com os primeiros relatos da associação entre invasão perineural na biopsia por agulha com doença extraprostática.^{22,46,70} Esta hipótese nem sempre tem sido comprovada.^{26,105} Che afirmou que teria valor prognóstico quando o acometimento perineural fosse extenso na biopsia por agulha.³⁷ Na peça cirúrgica o diagnóstico tem pouca importância clínica, não existindo indícios de pior evolução em análise

multivariada.^{94,106} Rubin encontrou invasão perineural em 19,5% das biopsias, que foi semelhante ao encontrado pelos três observadores deste estudo.¹⁰⁷

Não há relatos na literatura de uma região com maior prevalência para a ocorrência de invasão perineural.

A frequência do diagnóstico de invasão perineural nas biopsias sextantes por agulha com câncer seguiu um padrão uniforme de distribuição segundo o KS ($p > 0,05$). Houve divergência quanto à frequência desta lesão e sua distribuição topográfica. Já a proporção nas peças cirúrgicas tendeu ao predomínio na região central, sendo menor no colo e no ápice, no entanto ainda considerada uniforme pelo KS. A frequência de invasão perineural foi calculada para as regiões com diagnóstico de câncer. Isto tendeu a uniformizar as diferentes áreas, já que a presença de câncer foi diferente nelas. Mas, mesmo executando este cálculo, manteve-se a tendência do diagnóstico nas áreas mais centrais. Isto pode ter ocorrido pelos mesmos motivos que levaram ao predomínio do diagnóstico de câncer nesta região: a maior área amostrada, que aumenta a chance de se diagnosticar o acometimento perineural.

A concordância através do índice Kappa foi moderada entre os observadores em ambas as amostras. Exceção foi a melhor concordância entre os observadores 1x3, com $Kappa = 0,64$ que é substancial. São incomuns trabalhos na literatura que avaliam a concordância no diagnóstico de invasão perineural.

Não se encontrou correspondência no diagnóstico de invasão tumoral perineural nas regiões da biopsia por agulha com suas respectivas áreas topográficas na peça cirúrgica. A correspondência dos dois diagnósticos não foi maior do que a aleatória esperada.

5.9 EXTENSÃO TUMORAL

Alguns autores demonstraram associação da extensão tumoral na biopsia por agulha com aumento do risco de doença extraprostática e pior prognóstico dos pacientes.^{23,94} Existe inconsistente associação entre a extensão tumoral na biopsia e o volume tumoral da peça quando se trata de neoplasias bem diferenciadas.⁶⁸

Discute-se qual seria a melhor forma de se determinar a extensão tumoral. Dentre as formas disponíveis estão o número de fragmentos positivos, a proporção de fragmentos positivos, a extensão da neoplasia em cada fragmento e a proporção global de neoplasia.^{25,38,55,56,108} A porcentagem de tecido global envolvido por câncer é o mais prático e mais comumente aceito por apresentar melhor associação com o prognóstico.^{46,59,109} Adotou-se o ponto de corte de <5% de um fragmento, que corresponderia às neoplasias consideradas insignificantes, e os pontos de corte de 20% e 40%, preconizados como de valor prognóstico, predizendo características patológicas desfavoráveis e recorrência de PSA após a prostatectomia.^{22,37,70,71,72,73,107,110} Fatih e Leite, avaliando o risco de doença extraprostática encontraram que a porcentagem de fragmentos de biopsia por agulha positivos era preditiva para extensão extraprostática e margem cirúrgica positiva.^{100,109} O mesmo não ocorreu observando-se apenas o número de fragmentos positivos.

A concordância dois-a-dois e entre os três examinadores apresentou coeficiente Kappa>0,4, que é uma concordância moderada entre os mesmos. Em um trabalho um pouco diferente, Glaessgen avaliou a concordância da extensão tumoral nas biopsias por agulha correspondente aos graus 4 e 5 encontrando elevada concordância pelo Kappa ponderado (0,48 a 0,55).⁸⁷ Na determinação da extensão tumoral participa a identificação do câncer e a definição de sua extensão na área analisada, que é a capacidade de inferir a porcentagem ocupada pela neoplasia do total de tecido amostrado. No GRAF. 2 podemos observar que a concordância no diagnóstico de câncer na biopsia por agulha foi substancial (Kappa>0,7). Deste modo é provável que a menor concordância entre os examinadores na extensão tumoral não se deva a divergências no diagnóstico do câncer, mas sim a divergências na determinação da extensão do mesmo, o que a primeira vista seria algo simples de ser feito. Contrariamente, Glaessgen em seu trabalho conclui que a dificuldade de se definir a proporção do padrão 4 e 5 se dava mais pelo diagnóstico do mesmo do que na definição de sua extensão.⁸⁷ Há autores que preconizam a observação do material sobre uma área com pontos ou quadrados na qual a contagem do total de pontos e dos pontos acometidos seria utilizada para se

determinar a proporção de neoplasia. Infelizmente isto é pouco prático, aumentando o tempo despendido no exame.

5.10 GLEASON

A classificação de Gleason é a variável mais estudada em relação à concordância na próstata. Esta classificação ganhou grande aceitação pelo seu papel prognóstico da evolução dos pacientes.^{1,42} Trata-se de uma variável independente na predição de sobrevida.^{67,111}

Os trabalhos abordam de várias formas a concordância quanto à classificação de Gleason, justificando diferenças entre os observadores. Alguns demonstram que existe variação na concordância de acordo com a experiência dos examinadores.^{61,62} Patologistas que aprenderam o sistema de Gleason na residência tendem a classificar melhor as neoplasias do que aqueles que aprenderam na rotina de trabalho. De igual forma, patologistas que trabalham nas mesmas instituições tendem a apresentar semelhantes critérios de classificação. Outro fator de divergência é a tendência de modificação nos critérios da classificação de Gleason ao longo do tempo, de modo que trabalhos nos quais se fez revisão de diagnósticos anatomopatológicos prévios tenderam a apresentar escore de Gleason mais agressivo do que o anterior.^{82,112,113} A quantidade de material examinado também interfere na confiabilidade. Estudos que avaliaram a próstata através de pequenas áreas amostradas, como fotografias, tendem a apresentar maior concordância que aqueles trabalhando com grandes áreas, como nas prostatectomias radicais.⁹²

Considerando cada região como um evento isolado, buscou-se o grau de concordância entre os examinadores. Na biopsia por agulha, o diagnóstico do grau primário de Gleason mostrou concordância razoável ($Kappa=0,37$) para os três examinadores juntos e teste W de Kendall= $0,07$, com o valor p satisfatório em ambas as situações ($p<0,05$). Melhor concordância ocorreu entre os observadores 2x3, apesar do observador 3 ser menos experiente que o 1, tendo $Kappa=0,66$ (substancial). Na peça, o Kappa foi $0,47$ (moderada) na análise dos três

observadores e o W de Kendall de 0,03, considerados significativos ($p < 0,05$). Novamente entre os examinadores 2x3 a concordância foi mais alta, com Kappa=0,58.

Na interpretação do grau de Gleason secundário os valores de concordância foram muito baixos, inferiores ao primário. Isto pode ter ocorrido pela própria definição de grau secundário de Gleason que é mais complexa, envolvendo além da identificação do padrão de Gleason o conceito de extensão tumoral, que deve ser inferior a 50% e superior a 5% de toda a neoplasia.^{34,114} Através do teste W de Kendall vê-se que os três observadores não concordam em suas respostas. Já na peça os valores de Kappa foram maiores, indo de 0,22 a 0,35, sendo classificados como concordância razoável. Desta vez o par com melhor concordância foi o 1x3, na biopsia por agulha e na peça cirúrgica, lembrando-se que o examinador 3 é menos experiente.

A concordância do grau de Gleason mais agressivo foi moderada. O conceito adotado de Gleason mais agressivo foi o pior padrão de Gleason presente no material sob exame. Pelo exposto, não houve necessidade de se associar na definição anterior medidas de extensão tumoral, possibilitando maior concordância que o grau secundário. Cabe aqui diferenciar o conceito de Gleason terciário de mais agressivo. Entende-se por mais agressivo aquele pior grau na amostra, ao passo que terciário é aquele padrão encontrado em uma pequena proporção, menor que o secundário, possuindo um grau pior que aquele.^{27,74,115}

Ao se analisar a freqüência de distribuição do padrão primário de Gleason de cada paciente encontra-se o padrão 3 como o mais prevalente, o que é bem definido na literatura.^{34,35,74} Da mesma forma os escores de Gleason 6 e 7, são os mais freqüentes.^{26,44,82,83,87,107} A diferença entre o escore de Gleason da biopsia por agulha e da peça cirúrgica, com menores valores na biopsia, é um indício do subestadiamento que é inerente à amostra por agulha.¹⁰⁷ Amostrando uma parte muito pequena do órgão, as biopsias obtidas por agulha podem não corresponder à parte mais agressiva, ou apresentarem um padrão limítrofe da classificação, abrindo espaço para que ocorra variação na interpretação do Gleason, gerando divergência entre a biopsia por agulha e a peça cirúrgica.^{34,35,74} A peça, abrangendo uma maior área, deverá ter a neoplasia melhor amostrada.

Para se determinar o escore de Gleason representativo de cada paciente, avaliou-se o escore em cada região isoladamente e se adotou o pior escore do espécime em questão como o representativo do paciente.^{34,35,69,74} Considerando-se cada paciente como um evento isolado, a concordância interobservador na biopsia por agulha quanto ao padrão primário foi menor entre os observadores 1x3 (razoável) e maior entre 2x3 (moderada). Os três examinadores juntos apresentaram Kappa de 0,40. Na peça a concordância foi bem maior. Moderada, entre 1x3 e 1x2x3, sendo substancial entre 1x2 e 2x3. Augustin, comparando o escore de Gleason em lâminas de biopsias por agulha e de peças cirúrgicas de 186 pacientes com câncer, encontrou Kappa de 0,19.¹⁰⁴ Menor concordância interobservador apresentou o Gleason secundário na biopsia e na peça. Os valores de Kappa foram baixos, sendo que entre 1x2 não foi significativo (biopsia por agulha, $p=0,21$; e peça, $p=0,12$). O grau de Gleason mais agressivo apresentou maior concordância que o Gleason secundário, com $Kappa=0,45$ na avaliação dos três examinadores juntos, sendo significativo ($p<0,05$), tanto na biopsia por agulha quanto na peça cirúrgica. Griffiths adotando o conceito de padrão terciário encontrou baixas taxas de diagnóstico do mesmo, sendo identificado entre patologistas gerais em 6% dos pacientes, com $Kappa<0,11$; e entre uropatologistas em 9% dos pacientes, com Kappa entre 0,48 a 0,52.⁸⁵ Na visão daquele autor o uso prático deste padrão é limitado pela baixa reprodutibilidade. Para os três observadores deste estudo, o padrão terciário foi diagnosticado entre 0% e 13% dos pacientes, já a concordância quanto ao diagnóstico do grau de Gleason mais agressivo mostrou Kappa entre 0,37 e 0,50.

Como ocorre com todo estudo utilizando o coeficiente Kappa é difícil fazer extrapolações e comparações com o resultado de outros estudos. Embora semelhantes, estes estudos adotam outras metodologias. As amostras de pacientes são diferentes e diferente é a prevalência do evento envolvido. (TAB. 1)

TABELA 1- Revisão da literatura abordando a reprodutibilidade interobservador da classificação de Gleason

autores	ano	n patolog	n amostra	espécime	Kappa	concordância	
						exata %	+/- 1 %
Svanholm ⁹⁰	1985	2	87	RTU	0,467	36	69
			4	biopsias			
Rousselet ¹¹⁵	1986	2	234	-	-	65	94
delas Morenas ⁸⁶	1988	3	100	RTU ou	-	66	-
				biopsias			
di Loreto ⁸⁸	1991	41	12	biopsias	-	46 - 56	31 - 44
			12	RTU			
			15	prostatec			
Ozdamar ⁹¹	1996	2	96	-	-	70	-
McLean ³⁶	1997	3	71	-	0,15-0,29	43	-
Lessells ⁶⁰	1997	12	46	-	0,32	-	-
Egevad ¹¹⁷	2001	85	40	-	-	70	-
Allsbrook ⁶¹	2001	41	38	biopsias	0,00-0,88	-	-
Allsbrook ⁶²	2001	10	46	biopsias	0,31-0,79	-	-
Bova ⁵¹	2001	2	211	microarrays	-	81	100
Glaessgen ⁸⁷	2002	4	69	prostatec	0,52-0,66	44 - 70	26 - 51
de la Taille ⁹²	2003	10	104	microarrays	0,28-0,54	21-82	-
de la Taille ⁹²	2003	4	537	microarrays	0,45-0,69	41-79	-
Nguyen ⁸³	2003	2 + grupo	648	biopsias	-	66	88
Renshaw ⁷⁵	2003	2 ^a	416	biopsias	-	59	-
Oyama ⁶³	2005	14	37	biopsias foto	0,68 ^b	-	-
Sooriakumaran ⁸⁴	2005	2 ^a	83	biopsias	0,27	52	73
Griffiths ⁸⁵	2006	24	20	biopsias	0,33 ^c	46 ^c	-
					0,41 ^d	52 ^d	-

Adaptado e atualizado de de la Taille et al. Evaluation of the interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays. Hum Pathol 2003; 5: 444-449.

^a concordância entre os laudos originais e a revisão feita por um patologista

^b por grupo, em 4 grupos

^c antes do guia de orientação/ instrução

^d após o guia de orientação/ instrução

Legenda: ano= ano de publicação do trabalho; n patolog= número de patologistas; n amostra= número absoluto de espécimes; RTU= ressecção trans-uretral da próstata; microarrays= tissue microarrays; prostatec= prostatectomia/ peça cirúrgica; biopsia= biopsia prostática por agulha; Kappa= valor do coeficiente Kappa não ponderado; concordância exata %= proporção de exata concordância entre os patologistas; concordância +/- %= proporção de concordância aceitando-se até a diferença de uma unidade.

Comparando-se a concordância exata no escore de Gleason tradicional entre os observadores na biopsia por agulha e na peça cirúrgica, esta ficou entre 60% e 72%. Ao se aceitar a diferença de uma unidade no escore de Gleason, a concordância foi de 91% a 99%. Trabalhos similares de outros autores demonstraram concordância exata entre 31% e 70,8%, alcançado 69% a 98% ao se aceitar a diferença de uma unidade no escore de Gleason.^{9,19,51,61,62,64,74,85,87,107,117,118,119} Ao se analisar a concordância no diagnóstico do escore de Gleason na peça cirúrgica e na biopsia, a partir do teste Kappa, temos que melhores índices foram alcançados na peça em relação à biopsia (Kappa interobservador 1x2x3 0,46 e 0,36, respectivamente). Avaliando-se menores áreas tende-se a focar mais a atenção naqueles detalhes e maior deve ser a concordância. É o que ocorre ao se avaliar fotografias ou biopsias por agulha, comparando com a prostatectomia radical.⁹² Por outro lado, com

menores áreas é menor o poder de se avaliar distúrbios na arquitetura glandular e mais ênfase deve ser dada na aparência citológica.¹⁸ No presente trabalho, a concordância na peça (uma área maior) foi melhor que a da amostra por agulha (menor área). Interessante é que Renshaw não conseguiu demonstrar a associação entre extensão tumoral e concordância dos observadores quanto ao escore de Gleason.⁸⁴ Isto contraria a idéia geral ao pensar que existindo uma biopsia prostática por agulha com grande acometimento neoplásico, esta seria mais representativa e melhor avaliada, alcançando-se melhor concordância. Pequenas ou grandes neoplasias não interferem na confiabilidade.

Ao se comparar diferentes estudos, deve-se observar o número de participantes, a adoção de padronização pré-teste, os diferentes tipos de espécimes envolvidos, a variação no número de objetos analisados, a adoção de um critério a ser considerado padrão e as diferentes categorizações do sistema de Gleason.^{61,63} Patologistas gerais, menos experientes com patologia prostática, tendem a subgraduar o escore de Gleason comparados aos mais experientes.^{83,85,119} Sabe-se também que o coeficiente Kappa diminui seu valor à medida que aumenta o número de categorias sob avaliação. Apesar do grau de Gleason poder variar de 1 a 5, o padrão 1 de Gleason não foi identificado. Na prática costuma-se agrupar os graus 1 e 2, formando-se quatro categorias. Já os trabalhos que empregaram maior número de examinadores tendem a ter valores de Kappa mais baixos.

Allsbrook fez um estudo utilizando biopsias por agulha em que adotou um consenso entre patologistas experientes como padrão-ouro e comparou patologistas da comunidade com este consenso.⁶¹ Encontrou os seguintes fatores como causadores de variabilidade no diagnóstico do Gleason: câncer de baixo grau; focos microscópicos de carcinoma que não representam câncer de baixo grau; neoplasias com grandes estruturas cribriformes não classificadas como padrão 4; não reconhecimento da importância do crescimento invasivo entre glândulas benignas como padrão 3; e, câncer com característica limítrofe entre padrões de Gleason, particularmente os limites inferior e superior do padrão 3. A presença destes fatores constitui-se na fonte de discordância entre observadores.^{63,67,120} Griffiths abordando fatores que influenciam a concordância notou que esta era significativamente menor

se os observadores trabalhavam com poucos pacientes por ano, eram mais velhos ou quando apreenderam o sistema de Gleason em livros ou revistas.⁸⁵

A concordância exata entre o escore de Gleason da amostra por agulha e o escore da peça cirúrgica ficou entre 52% e 60%. Aceitando-se diferença de um grau foi de 89% a 95%.^{107,119} Vários autores, com diferentes metodologias avaliaram esta associação. (TAB. 2)

TABELA 2- Correlação entre o escore de Gleason da biopsia por agulha com o da peça cirúrgica encontrada em diferentes trabalhos

autores	ano	n	patologistas	exata %	supra %	sub %	+/-1 %
Spires ¹²¹	1994	67	mesmo grupo	58	15	27	94
Bostwick ¹²²	1994	316	mesmo	35	26	48	74
Paulson ¹²³	1994	734	-	41	15	44	72
Kojima ¹²⁴	1995	135	mesmo	48	5	47	91
Thickman ¹²⁵	1996	124	diferente	28	15	57	52
Cookson ¹²⁶	1997	226	diferente	31	15	54	74
Steinberg ¹²⁷	1997	390	diferente	34	6	60	68
Steinberg ¹²⁷	1997	499	mesmo	58	6	36	94
Danziger ¹²⁸	1997	100	diferente	34	17	49	72
Danziger ¹²⁹	1997	100	mesmo	42	22	36	85
Fernandes ¹¹⁸	1997	466	mesmo grupo	54	-	-	-
Djavan ¹²⁹	1998	415	diferente	37	13	50	74
Carlson ¹¹⁹	1998	106	mesmo grupo	68	8	25	97
Fukagai ⁵⁹	2000	116	mesmo	46	8	47	92
Rubin ¹⁰⁷	2000	963	diferente	57	11	32	92
Egevad ¹¹⁷	2001	121	mesmo	45	19	47	93
Makhlouf ²³	2003	75	mesmo grupo	56	10	30	-
Arellano ¹³⁰	2004	212	mesmo	49	8	42	89

Adaptado e atualizado de Fukagai T et al. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001; 51: 364-370.

Legenda: ano= ano de publicação do trabalho; n= número absoluto de pacientes; mesmo= biopsia por agulha e peça cirúrgica examinadas pelo mesmo patologista; diferente= biopsia por agulha e peça cirúrgica examinadas por diferentes patologistas; mesmo grupo= biopsia por agulha e peça cirúrgica examinadas por um consenso de patologistas; exata %= exata correlação em porcentagem; supra %= supragraduação da biopsia por agulha em porcentagem; sub %= subgraduação da biopsia por agulha em porcentagem; +/- 1 %= correlação do escore de Gleason com diferença até de uma unidade.

Fukagai encontrou concordância exata no grau primário de 67% (Kappa=0,44) e no grau secundário de 50% (Kappa=0,17).⁵⁹ Steinberg demonstrou que a concordância foi maior em patologistas mais experientes, com Kappa=0,32, comparando-se com patologistas da comunidade, Kappa=0,10.¹⁸ Ele atribuiu estas diferenças encontradas entre o Gleason da biopsia por agulha e o da peça cirúrgica a quatro fatores: erro patológico (subgraduação na biopsia por agulha), neoplasia limítrofe

(entre dois padrões), erro de amostragem reversa (pequenos componentes da peça cirúrgica que se expressam na biopsia) e erros de amostragens (maiores componentes da peça que não se representam na biopsia por agulha). A estes critérios Lopez-Beltran acrescentou a experiência do patologista e a variabilidade interobservador.³⁵ A heterogeneidade do câncer de próstata encontrada no espécime cirúrgico, seus diversos padrões, é um dos fatores responsáveis pela discordância no escore de Gleason da peça cirúrgica com o da biopsia por agulha.⁴⁷ A existência de diminutos focos de pior grau nas biopsias é sinal de comportamento mais agressivo da neoplasia, que seria correspondente ao encontro de piores padrões na peça. A amostragem representada pela biopsia por agulha é fator limitador da representatividade da mesma, já que um fragmento de 20mm de 18G representa aproximadamente 0,04% de uma próstata de 40cm³.⁴² Coogan em trabalho retrospectivo e não randomizado demonstrou melhora na associação do escore de Gleason da biopsia por agulha com a peça cirúrgica ao se aumentar o número de fragmentos na biopsia.¹⁷ Fukagai demonstrou melhor concordância biopsia por agulha versus peça cirúrgica nas biopsias com maior extensão ou proporção de câncer, amenizando a hipótese de erro de amostragem.⁵⁹ Grandes neoplasias tendem a ser mais heterogênicas e as amostras por agulha tenderiam a ter mais neoplasia amostrada, sendo mais representativas. No entanto, o aumento do número de biopsias por agulha ou da extensão do material sob exame não implicou numa melhor associação do Gleason nos dois espécimes.⁵⁹ O que também foi evidenciado por Egevan, ao se aumentar o número de fragmentos, pouco alterando a associação do escore de Gleason da biopsia por agulha e da peça cirúrgica.¹¹⁷ Deve-se lembrar que nos trabalhos mais antigos, ainda se adotava biopsias obtidas com agulha 14G que amostram cerca de duas vezes mais próstata que a agulha 18G, embora aparentemente não exista diferença na concordância do Gleason entre a biopsia e a peça, no que se refere aos dois calibres de agulha.^{19,59}

Carlson observou que a concordância na biopsia por agulha com a peça cirúrgica foi melhor em pacientes que apresentavam baixos valores de PSA, justificando que pacientes com maiores valores de PSA geralmente têm neoplasias maiores e com maior variação de componentes que podem não ter sido amostrados pela biopsia

por agulha, sendo subgraduados.¹¹⁹ Grandes extensões tumorais na biopsia não melhoraram a concordância do Gleason com a peça.

Muitos autores defendem a idéia de que a biopsia por agulha tende a subgraduar o Gleason da peça cirúrgica.^{18,19,23,57,59,61,62,83,114,117,118,119,120,130} A subgradação ocorre de forma mais acentuada no câncer considerado de baixo grau ou bem diferenciado nas biopsias. Câncer bem diferenciado tem baixo valor preditivo de neoplasia bem diferenciada.^{19,118} Neste estudo, os três observadores apresentaram baixa identificação de câncer com escore menor que seis, sendo igual ou inferior a 1%, tanto na biopsia por agulha como na peça cirúrgica. Isto provavelmente corresponde a atual tendência de não se diagnosticar câncer bem diferenciado em biopsias.

Como a concordância interobservador no Gleason mais agressivo é maior que no Gleason secundário, aventou-se a possibilidade de que a concordância no escore de Gleason modificado (primário + terciário) seria de maior confiabilidade que o escore de Gleason (tradicional = primário + secundário). O escore de Gleason modificado na amostra por agulha pode ser mais representativo para o paciente, que o escore tradicional.⁴² Para o Gleason modificado existe a regra “o mais e o pior” seguida por alguns ao se relatar o escore.³⁵ Já na peça a orientação geral é relatar o padrão de Gleason terciário sem incorporá-lo ao escore. Calculados o escore de Gleason (tradicional) e o escore de Gleason modificado, aquele manteve valores de coeficiente Kappa maiores, principalmente na peça, com concordância moderada. Nas biopsias por agulha, tanto o escore de Gleason tradicional quanto o modificado obtiveram Kappa similares, com concordância razoável. Deste modo, o Kappa oriundo do escore modificado, não demonstrou superioridade quanto à concordância interobservador. Da mesma forma a concordância exata foi maior ao se adotar o Gleason tradicional na biopsia por agulha e na peça cirúrgica. Isto contraria a observação feita por Glaessgen, que encontrou concordância interobservador semelhante para os dois escores (Kappa ponderado de 0,56 para o escore tradicional e 0,58 para o modificado, maiores que os valores de Kappa ponderado deste trabalho).⁴² A porcentagem de valores correspondentes entre os dois escores, segundo ele, foi de 66%, bem diferente do encontrado aqui, estando entre 87% e 100%, o que pode explicar esta diferença nos resultados. A proporção de padrão terciário foi pequena no estudo atual. Pan constatou a aplicabilidade do escore de

Gleason modificado e do padrão terciário.¹³¹ Pacientes com componentes menores de um padrão mais agressivo na próstata apresentaram prognóstico pior que aquele esperado pelo escore tradicional, próximo ao correspondente formado pelo escore modificado.

Diante do subestadiamento da biopsia, que seria a principal causa de discordância entre o Gleason das amostras por agulha e cirúrgica, o uso do Gleason modificado na biopsia por agulha seria uma forma de ser mais representativo do escore de Gleason da peça, pois reduziria o erro de amostragem, inato ao método. Neste trabalho, melhor concordância esteve presente ao se utilizar o escore tradicional na biopsia por agulha e na peça cirúrgica. Os examinadores 1 e 2 apresentaram mais subgradação do escore de Gleason do que supragraduação, ao se comparar biopsia com peça, o que não ocorreu com o examinador 3. Esta diferença, especialmente no que se refere à supragraduação do observador 3 pode ter ocorrido pela inexistência de câncer bem diferenciado na biopsia por agulha, principal responsável pelo subgradação em outros trabalhos. O escore de Gleason modificado na biopsia por agulha não apresentou melhor concordância exata com o Gleason tradicional ou modificado na peça. O padrão terciário na biopsia não correspondeu a uma melhor concordância com a peça. Esta observação não implica na perda prognóstica do padrão terciário, nem foi objetivo do estudo este tipo de avaliação. Apenas o uso do escore tradicional demonstrou ser mais confiável. Recentemente, Helpap analisando 368 pacientes, relatou melhor concordância entre a biopsia por agulha e a peça cirúrgica ao se adotar o escore de Gleason modificado, passando a concordância em valores absolutos de 58% (com o escore de Gleason tradicional) para 72% (com o escore de Gleason modificado), sendo uma mudança significativa. Este autor não relatou a prevalência do padrão terciário encontrada, nem fez cálculo da concordância com o uso de um fator de correção para a concordância aleatória (Kappa).¹³² Estes fatores podem ter contribuído para a diferença dos resultados. O assunto necessita ser ainda melhor estudado.

6 EPICRISE

Diante dos resultados obtidos, face aos objetivos propostos, temos que o exame anatomopatológico nas amostras por agulha e cirúrgica constituiu-se num método diagnóstico de questionável acurácia, com reprodutibilidade variável conforme as características de interesse analisadas, segundo os intervalos de concordância propostos por Landis e Koch.⁷⁸ Na biopsia, o diagnóstico de câncer apresentou concordância substancial. Concordância moderada esteve presente no grau mais agressivo de Gleason, na proporção de extensão tumoral, na presença de invasão perineural, de infiltrado inflamatório e de uma biopsia significativa. O grau primário de Gleason apresentou reprodutibilidade razoável, apesar de ter variado entre os observadores. Concordância baixa na biopsia por agulha ficou com o diagnóstico de NIP de alto e do grau secundário de Gleason. Na peça cirúrgica, moderada reprodutibilidade esteve no diagnóstico de câncer, seguido do grau primário e do mais agressivo de Gleason e da presença de invasão perineural. Já a NIP de alto grau e o grau secundário de Gleason apresentaram concordância razoável. O diagnóstico de infiltrado inflamatório possuiu concordância baixa e o diagnóstico de hiperplasia nodular prostática concordância fraca. Na peça cirúrgica o escore de Gleason obteve melhor concordância que o escore de Gleason modificado. Na biopsia por agulha ambos os escores foram semelhantes. Os observadores demonstraram também que o escore de Gleason na biopsia, e não o escore de Gleason modificado, apresentou melhor concordância com o escore de Gleason na peça.

Comparando-se as três regiões das biopsias com as respectivas três regiões da peça, a concordância foi considerada nas melhores observações baixa, como na NIP de alto grau, no infiltrado inflamatório, na invasão perineural e no diagnóstico de câncer.

Neste estudo, contrariamente ao que é descrito na literatura, o nível de experiência do patologista não influenciou a concordância com os demais.

No adenocarcinoma de próstata, embora se tenham critérios para diagnóstico e classificação histológica, elementos deste trabalho apontam a variabilidade de critérios isolados na análise interobservador, com baixa reprodutibilidade dos critérios histopatológicos utilizados para o diagnóstico e para a classificação do câncer.

O objetivo do estudo não foi reduzir o valor deste método, até porque, no que se refere ao diagnóstico, não existe outro método disponível, sendo o exame anatomopatológico padrão-ouro e único método. A classificação de Gleason, apesar de imprecisa, já demonstrou sua superioridade em relação às classificações que a antecederam. Demonstrar que o exame utilizado está sujeito a falhas não implica na condenação do mesmo. Demonstrar que existem erros e discordância é uma etapa para melhorar a qualidade do exame. Qualidade esta determinada pela validade e confiabilidade. Isto implica na correta identificação, que pode ser alcançada com o aprendizado. As definições classificatórias devem ser únicas, mundialmente aceitas e difundidas. Ilustrações e fotografias tornam-se úteis para o ensinamento, facilitando a identificação de imagens de referência e de pontos de corte entre os padrões.^{92,114,120,133}

Cabe aqui apontar possíveis soluções. Neste caso, melhorar o método é melhorar a concordância. Isto é possível através de constante ensinamento e reciclagem dos profissionais.^{35,114} Uma segunda opinião de outro patologista, também é outra forma de se reduzir o número de diagnósticos equivocados.^{1,95}

7 CONCLUSÕES

O exame anatomopatológico das amostras prostáticas apresentou concordância interobservador bem aquém da desejada para um exame tão importante. Não deve ser visto como o padrão-ouro, mas como um exame complementar. Pelo estudo demonstrou-se que as diversas características analisadas apresentaram variados níveis de concordância. No geral, a confiabilidade do método foi no máximo regular e muito dependente do observador. Estes resultados podem se dever ao instrumental utilizado para avaliação/mensuração, bem como aos observadores envolvidos, demonstrando claramente inconsistências de vários dos critérios adotados, quando utilizados isoladamente. Os dados deixam clareza em relação ao fato de que a análise morfológica isolada de critérios específicos, apoia-se em critérios de baixa reprodutibilidade. Componentes subjetivos e interpretativos individuais, incluídos, em maior ou menor proporção, numa conclusão de análise histopatológica, não podem ser adequadamente avaliados por métodos estatísticos. Também fica claro a necessidade de se fazer sistemáticos esforços para novo acréscimo metodológico e melhor sistematização dos critérios de histopatologia aceitos mundialmente, de forma mais rotineira possível. O relato puramente morfológico deve ser integrado a outros dados clínico-laboratoriais, sob pena de erro, inerente ao próprio exame.

8 REFERENCIAS

- 1- American Urological Association. Tumors of the prostate. Chicago; v.1, abril 2003. 1 CD-Rom.
- 2- McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988;12:619-33.
- 3- Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativa 2006 – Incidência de câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo_view.aspID=5> Acesso em 28 dez 2006.
- 4- Billis A. Patologia cirúrgica da próstata; com imagens em CD-Rom. Campinas: idbdigital; 2003. 252p.
- 5- Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M. Manual de padronização de laudos histopatológicos. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia; 1995. 147-61.
- 6- Shirley SE, Escoffery CT, Sargeant LA, Tulloch T. Clinicopathological features of prostate cancer in Jamaican men. BJU Int 2002;89:390-5.
- 7- Freedland SJ, Partin AW. Prostate-specific antigen: update 2006. Urology 2006;67:458-60.
- 8- Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991;145:907-23.
- 9- Hoedemaker RF, Kwast TH, Boer R, Koning HJ, Roobol M, Vis AN, et al. Pathologic features of prostate cancer found at population-based screening with a four-year interval. J Natl Cancer Inst 2001;93:1153-8.
- 10- Cruijssen-Koeter IW, Vis NA, Roobol MJ, Wildhagen MF, Koning HJ, Kwast TH, et al. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the european randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. J Urol 2005;174:121-5.
- 11- Porter CR, Gamito EJ, Crawford ED, Bartsch G, Presti Jr JC, Tewari A, et al. Model to predict prostate biopsy outcome in large screening population with independent validation in referral setting. Urology 2005;65:937-41.
- 12- Sociedade Brasileira de Urologia - Seção São Paulo. Biopsia prostática; padronização. São Paulo; 2003.
- 13- Datta MW, Dhir R, Dobbin K, Bosland MC, Melamed J, Becich MJ, et al. Prostate cancer in patients with screening serum prostate specific antigen values less than 4,0 ng/dl: results from the cooperative prostate cancer tissue resource. J Urol 2005;173:1546-51.

- 14- Yamamoto S, Kin U, Nakamura K, Hamano M, Nishikawa Y, Takenouchi T, et al. Transperineal ultrasound-guided 12-core systematic biopsy of the prostate for patients with a prostate-specific antigen level of 2,5-20 ng/ml in Japan. *Int J Clin Oncol* 2005;10:117-21.
- 15- Okamura K, Takaba H, Kamihira O, Kinukawa T, Ono Y, Ohshima S, et al. Determination of the relative probability for prostate cancer to avoid unnecessary biopsy. *Int J Urol* 2005;12:346-52.
- 16- Yanke BV, Gonen M, Scardino PT, Kattan MW. Validation of a nomogram for predicting positive repeat biopsy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:421-4.
- 17- Coogan CL, Latchamsetty KC, Greenfield J, Corman JM, Lynch B, Porter CR. Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy. *BJU Int* 2005;96:324-7.
- 18- Steinberg DM, Sauvageot J, Steven P, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997;21:566-76.
- 19- Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;157:559-62.
- 20- Okada K, Kojima M, Naya Y, Kamoi K, Yokoyama K, Takamatsu T, et al. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. *Urology* 2000;55:892-8.
- 21- Viglione MP, Potter S, Partin AW, Lesniak MS, Epstein JI. Should the diagnosis of benign prostatic hyperplasia be made on prostate needle biopsy? *Hum Pathol* 2002;33:796-800.
- 22- Chappell B, McLoughlin J. Technical considerations when obtaining and interpreting prostatic biopsies from men with suspicion of early prostate cancer: Part 2. *BJU Int* 2005;95:1141-5.
- 23- Makhoulouf AA, Krupski TL, Kunkle D, Theodorescu D. The effect of sampling more cores on the predictive accuracy of pathological grade and tumour distribution in the prostate biopsy. *BJU Int* 2004;93:271-4.
- 24- Leite KR, Mitteldorf CA, Camara-Lopes LH. Repeat prostate biopsies following diagnoses of prostate intraepithelial neoplasia and atypical small gland proliferation. *Int Braz J Urol* 2005;31:131-6.
- 25- Montironi R, Mazzucchelli R, Kwast T. Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virchows Arch* 2003;422:211-7.

- 26- D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001;165:126-9.
- 27- Díaz J, Stiefken P, Jiménez M, García A, González ECA. Análisis de concordancia de clasificación de Gleason en biopsias transrectales de próstata. *Urol Colomb* 2000;9:39-45.
- 28- Utz DC, Farrow GM. Pathologic differentiation and prognosis of prostatic carcinoma. *JAMA* 1969;209:1701-3. apud Díaz J, Stiefken P, Jiménez M, García A, González ECA. Análisis de concordancia de clasificación de Gleason en biopsias transrectales de próstata. *Urol Colomb* 2000;9:39-45.
- 29- Mostofi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1975;59:111-7. apud Billis A. *Patologia cirúrgica da próstata; com imagens em CD-Rom*. Campinas: idbdigital; 2003. 252p.
- 30- Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJr. International histological classification of prostatic tumours. World Health Organization, Springer-Verlag, Berlin, 2002. apud Billis A. *Patologia cirúrgica da próstata; com imagens em CD-Rom*. Campinas: idbdigital; 2003. 252p.
- 31- Murphy GP, Gaeta JF, Pickren J, Wajsman Z. Current status of classification and staging of prostate cancer. *Cancer* 1980;45:1889-95.
- 32- Böcking A, Kiehn J, Heinzl-Wach M. Combined histologic grading of prostatic carcinoma. *Cancer* 1982;50:288-94. apud Billis A. *Patologia cirúrgica da próstata; com imagens em CD-Rom*. Campinas: idbdigital; 2003. 252p.
- 33- Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:125-8. apud Billis A. *Patologia cirúrgica da próstata; com imagens em CD-Rom*. Campinas: idbdigital; 2003. 252p.
- 34- Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, et al. The 2005 International society of Urological Pathology (ISUP) Consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42.
- 35- Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch* 2006;448:111-8.
- 36- McLean M, Srigley J, Banerjee D, Warde P, Hao Y. Interobserver variation in prostate cancer Gleason scoring: Are there implications for the design of clinical trials and treatment strategies. *Clin Oncol* 1997;9:222-5.
- 37- Che M, Sakr W, Grignon D. Pathologic features the urologist should expect on a prostate biopsy. *Urol Oncol* 2003;21:153-61.
- 38- Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond MEH, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer; College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:995-1000.

- 39- Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa Jr R, Chun FKH, Perrotte P, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006;176:569-74.
- 40- Leite KRM, Srougi M, Kauffmann JR, Bevilacqua RG, Nesrallah AJ, Nesrallah LJ, et al. O padrão 4 de Gleason e o volume tumoral no prognóstico do carcinoma da próstata. *Rev Assoc Med Bras* 2005;51:329-33.
- 41- Rioux-Leclercq NC, Chan DY, Epstein JI. Prediction of outcome after radical prostatectomy in men with organ-confined Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma. *Urology* 2002;60:666-9.
- 42- Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG, Sundelin B, Nilsson B, Egevad L. Interobserver reproducibility of modified Gleason score in radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2004;445:17-21.
- 43- Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br J Urol* 1997;79:615-7.
- 44- Chism DB, Hanlon AL, Troncoso P, Al-Saleem T, Horwitz EM, Pollack A. The Gleason score shift: score four and seven years ago. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1241-7.
- 45- Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2000;163:1155-60.
- 46- Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond EH, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer. (Statistical data included). *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:995-1000.
- 47- Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 1994;43:60-6.
- 48- Egevad L. Reproducibility of Gleason grading of prostate cancer can be improved by the use of reference images. *Urology* 2001;57:291-5.
- 49- Gordis L. *Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
- 50- Fleshman RL, MacLennan GT. Immunohistochemical markers in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 2005;173:1759.
- 51- Bova GS, Parmigiani G, Epstein JI, Wheeler T, Mucci NR, Rubin MA. Web-based tissue microarray image data analysis: Initial validation testing through prostate cancer Gleason grading. *Hum Pathol* 2001;32:417-27.
- 52- Jafari-Khouzni K, Soltanian-Zadeh H. Multiwavelet grading of pathological images of prostate. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003;50:697-704.

- 53- Conselho Nacional de Saúde - CNS. Resolução no 196, de 10 de outubro de 1996. Disponível em <<http://conselho.saude.gov.br/comissao/conep/resolucao.html>>. Acesso em 06 dez 2006.
- 54- Kao J, Upton M, Zhang P, Rosen S. Individual prostate biopsy core embedding facilitates maximal tissue representation. *J Urol* 2002;168:496-9.
- 55- Srigley JR, Amin MB, Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond MEH. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. (statistical data included). *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1034-9.
- 56- Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, Renshaw AA, et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:936-46.
- 57- Billis A, Pompeo ACL. Adenocarcinoma da próstata. *Int Braz J Urol* 2003;29(1);27-34.
- 58- Hollenbeck BK, Bassily N, Wei JT, Montie JE, Hayasaka S, Taylor JM, et al. Whole mounted radical prostatectomy specimens do not increase detection of adverse pathological features. *J Urol* 2000;164:1583-6.
- 59- Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.
- 60- Lessells AM, Burnett RA, Howatson SR, Lang S, Lee FD, McLaren KM, et al. Observer variability in the histopathological reporting of needle biopsy specimens of the prostate. *Hum Pathol* 1997;28:646-9.
- 61- Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologists. *Hum Pathol* 2001;32:81-8.
- 62- Allsbrook Jr WC, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Amin MB, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001;32:74-80.
- 63- Oyama T, Allsbrook Jr WC, Kurokawa K, Matsuda H, Segawa A, Sano T, et al. A comparison of interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma in Japan and the United States. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1004-10.
- 64- Sooriakumaran P, Lovell DP, Henderson A, Denham P, Langley SEM, Laing RW. Gleason scoring varies among pathologists and this affects clinical risk in patients with prostate cancer. *Clin Oncol* 2005;17:655-8.
- 65- Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005;63:538-42.

- 66- Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175:820-34.
- 67- DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Prostate cancer II; pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003;361:955-64.
- 68- Fine SW, Epstein JI. Minute foci of Gleason score 8-10 on prostatic needle biopsy; a morphologic analysis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:962-8.
- 69- Kunz Jr GM, Epstein JI. Should each core with prostate cancer be assigned a separate Gleason score? *Hum Pathol* 2003;34:911-4.
- 70- Anast JW, Andriole GL, Bismar TA, Yan Y, Humphrey PA. Relating biopsy and clinical variables to radical prostatectomy findings: can insignificant and advanced prostate cancer be predicted in a screening population? *Urology* 2004;64:544-50.
- 71- Agustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, et al. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: Time trends and preoperative prediction. *Eur Urol* 2003;43:455-60.
- 72- Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Clinical utility of percent prostate needle biopsy tissue with cancer cutpoints to risk stratify patients before radical prostatectomy. *Urology* 2002;60:84-88.
- 73- Freedland SJ, Aronson WJ, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti Jr JC, et al. Comparison of percentage of total prostate needle biopsy tissue with cancer to percentage of cores with cancer for predicting PSA recurrence after radical prostatectomy: Results from the search database. *Urology* 2003;61:740-7.
- 74- Egevad L, Allsbrook WJ, Epstein JI. Current practice of Gleason grading among genitourinary pathologists. *Hum Pathol* 2005;36:5-9.
- 75- Sim J, Wright CC. The Kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther* 2005;85:257-68.
- 76- Jakobsson U, Westergren A. Statistical methods for assessing agreement for ordinal data. *Scand J Caring Sci* 2005;19:427-31.
- 77- Ludbrook J. Statistical techniques for comparing measurers and methods of measurement: a critical review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:527-36.
- 78- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174. apud Kundel HL, Polansky MP. Measurement of observer agreement. *Radiology* 2003;228:303-8.
- 79- Craigie M, Loader B, Burows R, Muncer S. Reliability of health information on the internet: an examination of experts' ratings. *J Med Internet Res* 2002;4(1):e2.
- 80- Siegel S, Castellan Jr NJ. *Estatística não paramétrica para ciências do comportamento*. 2aed. Porto Alegre: Artmed; 2006. 448p.

- 81- Bisqueria R, Sarriera JC, Martinez F. Introdução à estatística; enfoque informático com o pacote estatístico SPSS. Porto Alegre: Artmed; 2004. 255p.
- 82- Sehdev AES, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1C) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001;32:494-9.
- 83- Nguyen PL, Schultz D, Renshaw AA, Vollmer RT, Welch WR, Cote K, et al. The impact of pathology review on treatment recommendations for patients with adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 2004;22:295-9.
- 84- Renshaw AA, Schultz D, Cote K, Loffredo M, Ziemba DE, D'Amico AV. Accurate Gleason grading of prostatic adenocarcinoma in prostate needle biopsies by general pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1007-8.
- 85- Griffiths DFR, Mclia J, McWilliam LJ, Ball RY, Grigor K, Harnden P, et al. A study of Gleason score interpretation in different UK pathologists; techniques for improving reproducibility. *Histopathology* 2006;48:655-62.
- 86- delas Morenas A, Siroky MB, Merriam J, et al. Prostatic adenocarcinoma: Reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems. *Hum Pathol* 1988;19:595-7. apud de La Taille A, Viellefond A, Berger N, Boucher E, De Fromont M, Fondinare A, et al. Evaluation of the interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays. *Hum Pathol*. 2003;34:444-9.
- 87- Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG, Sundelin B, Nilsson BO, Egevad L. Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in prostate biopsies. *J Urol* 2004;171:664-7.
- 88- di Loreto C, Fitzpatrick B, Underhill S, et al. Correlation between visual clues, objective architectural features, and interobserver agreement in prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1991;96:70-5. apud de La Taille A, Viellefond A, Berger N, Boucher E, De Fromont M, Fondinare A, et al. Evaluation of the interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays. *Hum Pathol* 2003;34:444-9.
- 89- Kundel HL, Polansky MP. Measurement of observer agreement. *Radiology* 2003;228:303-8.
- 90- Svanholm H, Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. *Acta Pathol microbial Immunol Scand* 1985;93:67-71. apud de La Taille A, Viellefond A, Berger N, Boucher E, De Fromont M, Fondinare A, et al. Evaluation of the interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays. *Hum Pathol* 2003;34:444-9.

- 91- Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildaz L, et al. Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. *Int Urol Nephrol* 1996;28:73-7. apud de La Taille A, Viellefond A, Berger N, Boucher E, De Fromont M, Fondinare A, et al. Evaluation of the interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays. *Hum Pathol* 2003;34:444-9.
- 92- de La Taille A, Viellefond A, Berger N, Boucher E, De Fromont M, Fondinare A, et al. Evaluation of the interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays. *Hum Pathol* 2003;34:444-9.
- 93- Ortiz V, Leal MLO. Como estadiar o câncer de próstata. In: Wroclawski ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz (Org.) *Guia Prático de Urologia*. 2a ed. São Paulo: Ed Segmento; 2003. p. 457-9.
- 94- Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001;166:402-10.
- 95- Chan TY, Epstein JI. Patient and urologist driven second opinion of prostate needle biopsies. *J Urol* 2005;174:1390-4.
- 96- Peek RM Jr, Mohla S, DuBois RN. Inflammation in the genesis and perpetuation of cancer: summary and recommendations from a National Cancer Institute – Sponsored meeting. *Cancer Res* 2005;65:8583-6.
- 97- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1170-1.
- 98- San Francisco IF, Olumin AF, Kao J, Rosen S, Dewolf WC. Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. *BJU Int* 2003;91:350-4.
- 99- Green JS, Knight RJ, Hunter-Campbell P, St George DP, Walker T, Wilsno C. An investigation into the spatial relationship between prostate intraepithelial neoplasia and cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4:97-100.
- 100- Fatih OF, Ozgur A, Turkeri LN. Is the positive biopsy core percent really predictive of non-organ confined prostate carcinoma? *Arch Esp Urol* 2005;58:269-75.
- 101- Prange Wilhelm, Erbersdobler A, Hammerer P, Graefen M, Hautmann SH, Hautmann RE, et al. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy specimens. *Urology* 2001;57:486-90.
- 102- Allam CK, Bostwick DG, Hayes JA, Upton MP, Wade GG, Domanowski GF, et al. Interobserver variability in the diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1996;9:742-51.

- 103- Matsumoto K, Satoh T, Egawa S, Shimura S, Kuwao S, Baba Shiro. Efficacy and morbidity of transrectal ultrasound-guided 12-core biopsy for detection of prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol* 2005;12:353-60.
- 104- Augustin H, Erbersdobler A, Graefen M, Jaekel T, Haese A, Huland H, et al. Differences in biopsy features between prostate cancers located in the transition and peripheral zone. *BJU Int* 2003;91:477-81.
- 105- Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, Trock B, Walsh PC, Epstein JI. Prediction of extrapostatic extension in the neurovascular bundle based on prostate needle biopsy pathology, serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *J Urol* 2005;173:450-3.
- 106- Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings; perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1496-500.
- 107- Rubin MA, Dunn R, Kambham N, Misick CP, O'Toole KM. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? *Am J Surg Pathol* 2000;24:1634-40.
- 108- Antunes AA, Dall'Oglio MF, Sant'Anna AC, Paranhos M, Leite KRM, Srougi M. Prognostic value of the percentage of positive fragments in biopsies from patients with localized prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2005;31:34-41.
- 109- Leite KMR, Srougi M, Bevilacqua RG, Dall'Oglio M, Androni C, Kaufmann JR, et al. Quantification of tumor extension in prostate biopsies- importance in the identification of confined tumors. *Int Braz J Urol* 2003;29:497-501.
- 110- Ochiai A, Troncoso P, Chen ME, Lloreta J. The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended. *J Urol* 2005;174:2164-8.
- 111- Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-80.
- 112- Ghani KR, Grigor K, Tulloch DN, Bollina PR, McNeill SA. Trends in reporting Gleason score 1991 to 2001: Changes in the pathologist's practice. *Eur Urol* 2005;47:196-201.
- 113- Kondylis FI, Moriarty RP, Bostwick D, Schellhammer PF. Prostate cancer grade assignment: the effect of chronological, interpretive and translation bias. *J Urol* 2003;170:1189-93.
- 114- Koksall IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2000;37:670-4.

115- Montironi R, Mazzuccheli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Fellegara G, Algaba F. Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. *BJU Int* 2005;95:1146-52.

116- Rousselet MC, Saint-Andre JP, Six P, et al. Reproducibility and prognostic value of Gleason's and Gaeta's histological grades in prostatic carcinoma. *Ann Urol (Paris)* 1986;20:317-22. apud de La Taille A, Viellefond A, Berger N, Boucher E, De Fromont M, Fondinare A, et al. Evaluation of the interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays. *Hum Pathol* 2003;34:444-9.

117- Egevan L, Norlén BJ, Norberg M. The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. *BJU Int* 2001;88:716-21.

118- Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, Soltani N, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br J Urol* 1997;79: 615-7.

119- Carlson GD, Calvanese CB, Kahane H, Epstein JI. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urology* 1998;51:525-9.

120- Mikami Y, Manabe T, Epstein JI, Shiraishi T, Furusato M, Tsuzuki T, et al. Accuracy of Gleason grading by practicing pathologists and the impact of education on improving agreement. *Hum Pathol* 2003;34:658-665.

121- Spires SE, Cibull ML, Wood DP Jr, Miller S, Spires SM, Banks ER. Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:705-8. apud Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.

122- Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994;18:796-803. apud Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.

123- Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinical localized disease. *J Urol* 1994;152:1826-30. apud Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.

124- Kojima M, Troncoso P, Babaian RJ. Use of prostate-specific antigen and tumor volume in predicting needle biopsy grading error. *Urology* 1995;45:807-12. apud Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.

125- Thickman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1996;156:110. apud Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.

126- Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;157:559-63. apud Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.

127- Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997;21:566-76. apud Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.

128- Danziger M, Shevchuk M, Antonescu C, Matthews GJ, Fracchia JA. Predictive accuracy of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: correlations to matched prostatectomy specimens. *Urology* 1997;49:863-7. apud Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.

129- Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 198;33:261-70. apud Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-70.

130- Arellano L, Castillo O, Metrebián E. Concordancia diagnóstica del puntaje de Gleason en biopsia por punción y prostatectomía radical y sus consecuencias clínicas. *Rev Méd Chile* 2004;132:971-8.

131- Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens; a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24:563-9.

132- Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006;449:622-7.

133- Helin H, Lundin M, Lundin J, Martikainen P, Tammela T, Helin H, et al. Web-based virtual microscopy in teaching and standardizing Gleason grading. *Hum Pathol* 2005;36:381-6.

9 APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

“ESTUDO E CORRELAÇÃO ANÁTOMO PATOLÓGICA ENTRE A BIÓPSIA EM AGULHA E A PEÇA CIRÚRGICA NO CÂNCER DE PRÓSTATA”

Prezado paciente, Sr.: _____

Estamos realizando um trabalho de pesquisa em nível de pós-graduação (Mestrado). Este estudo visa correlacionar os achados da biópsia prostática com a peça cirúrgica, a próstata, após a operação da mesma.

Este estudo tem finalidade puramente científica, não tendo em nenhuma de suas etapas como finalidade o lucro para seus organizadores ou mesmo os pacientes participantes.

Para tanto precisamos de sua concordância e autorização escrita para que as informações sobre seu material (a biópsia e a próstata) seja incluída nesse trabalho de pesquisa, junto com o material de outros pacientes.

Como é de seu conhecimento a biópsia e a cirurgia prostática foram solicitadas pelo seu médico diante do quadro clínico/laboratório apresentados pelo senhor. Estes exames são utilizados na rotina para o diagnóstico. Os mesmos seriam ou serão solicitados, independente do consentimento para participar do estudo.

Estas e outras informações estão sendo fornecidas para seu esclarecimento e sua participação voluntária no estudo. Gostaríamos ainda de esclarecer que:

- a) A aceitação ou não em participar do estudo não irá interferir no seu tratamento. Mesmo que sua opção seja de não participar, seu tratamento será o mais adequado e discutido entre o senhor e seu médico;
- b) Nenhum procedimento médico adicional será ou foi adotado em seu caso em função desse trabalho, ou seja, a biópsia e a cirurgia prostática foram realizadas exclusivamente em função de critérios clínicos/laboratoriais de conhecimento de seu médico assistente;
- c) As biópsias/cirurgia/demais exames laboratoriais serão ou foram realizadas nas condições preconizadas tecnicamente pelos urologistas e o conhecimento atual da doença, não acarretando nenhum tipo de procedimento extra ou custo adicional para o Sr. Não haverá gastos adicionais para o senhor;

d) Caso a biópsia tenha sido realizada em outro serviço, solicitamos que as lâminas e o bloco de parafina sejam encaminhados para avaliação e arquivamento dos mesmos;

e) Os resultados de seu exame histológico na biópsia e na peça cirúrgica serão liberados pelo Laboratório de Anatomia Patológica nas condições normais de trabalho, sem atrasos ou qualquer implicação com o trabalho de pesquisa;

f) Uma vez selecionado para entrar na casuística desse trabalho de pesquisa seu material de biópsia e peça cirúrgica receberá um código próprio, preservando seu anonimato;

g) Este trabalho de pesquisa foi previamente aprovado pela Comissão de Ética de ...

h) Quaisquer dúvida ou esclarecimentos adicionais que se façam necessários poderão ser resolvidos com o seu médico e com o pesquisador responsável por esse estudo, Dr Sérgio Geraldo Veloso, nos telefones 3299-9000 (Hospital Luxemburgo) e 3489-6600 (Hospital Mario Penna) e 31-9616-3575.

Eu, _____

Após ter lido, entendido e ser esclarecido sobre esse projeto de pesquisa, CONCORDO, em participar voluntariamente do estudo descrito anteriormente nesse documento.

Eu, _____

Por meio deste, confirmo que o paciente deu seu livre e esclarecido consentimento em participar do estudo

Responsável pelo estudo: Dr. Sérgio Geraldo Veloso

Eu, por meio deste, confirmo que testemunhei o paciente recebendo estas informações e dando livremente seu consentimento em participar do estudo.

Testemunhas:

1- _____

2- _____ Belo Horizonte, .../ .../

APÊNDICE B- Protocolo para coleta de dados clínicos

“ESTUDO E CORRELAÇÃO ANÁTOMO PATOLÓGICA ENTRE A BIOPSIA EM AGULHA E A PEÇA CIRÚRGICA NO CÂNCER DE PRÓSTATA”

DATA: Belo Horizonte

Nome:	
Prontuário:	Registro:
Hospital:	
Data de nascimento: / /	Idade:
Cor:	Profissão:
Estado civil:	
Naturalidade:	
Procedência:	
Telefone:	

DADOS CLÍNICOS

Estadio clínico/toque:		Nome:	
PSA=	data: / /	PSA=	data: / /
PSA=	data: / /	PSA=	data: / /
USTR:		Procedência:	próstata= g
Cópia: S N	Alterações:		
Biopsia: procedência:			
Número da peça:			
data: / /		xérox: S N	
Cint Óssea:	Data:		
Resultado:	Normal	Suspeito	Metástases
Descrição			

CIRURGIA

Data: / /	Estadio cirúrgico:	Tempo:
Cirurgião:	1º auxiliar:	2º auxiliar:
Intercorrências:		

PEÇA CIRÚRGICA

Encaminhada conforme padronização: S N
Número:
Data: / /

APÊNDICE C- Protocolo para a observação das biopsias prostáticas por agulha

BIOPSIA EM AGULHA Número: _____ Examinador: _____

MICROSCOPIA: FAVOR MARCAR COM UM X SOBRE O NÚMERO CORRESPONDENTE

- BD- 1-A biopsia é significativa? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO -
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO 3- ASAP
 As perguntas de 6 a 10 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5
 9-Qual é a proporção tumoral? Considerar os fragmentos da biopsia da área, como um todo: 1- <5% 2- 6-20% 3- 21-40% 4- >41%
 10-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

- TMD- 1-A biopsia é significativa? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO -
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO 3- ASAP
 As perguntas de 6 a 10 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5
 9-Qual é a proporção tumoral? Considerar os fragmentos da biopsia da área, como um todo: 1- <5% 2- 6-20% 3- 21-40% 4- >41%
 10-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

- AD- 1-A biopsia é significativa? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO -
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO 3- ASAP
 As perguntas de 6 a 10 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5
 9-Qual é a proporção tumoral? Considerar os fragmentos da biopsia da área, como um todo: 1- <5% 2- 6-20% 3- 21-40% 4- >41%
 10-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

- BE- 1-A biopsia é significativa? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO -
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO 3- ASAP
 As perguntas de 6 a 10 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5

- 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5
 9-Qual é a proporção tumoral? Considerar os fragmentos da biopsia da área, como um todo: 1- <5% 2- 6-20% 3- 21-40% 4- >41%
 10-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

- TME- 1-A biopsia é significativa? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO -
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO 3- ASAP
 As perguntas de 6 a 10 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5
 9-Qual é a proporção tumoral? Considerar os fragmentos da biopsia da área, como um todo: 1- <5% 2- 6-20% 3- 21-40% 4- >41%
 10-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

- AE- 1-A biopsia é significativa? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO -
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO 3- ASAP
 As perguntas de 6 a 10 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5
 9-Qual é a proporção tumoral? Considerar os fragmentos da biopsia da área, como um todo: 1- <5% 2- 6-20% 3- 21-40% 4- >41%
 10-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

APÊNDICE D- Protocolo para a observação das amostras cirúrgicas de próstata

PROSTATECTOMIA RADICAL Número: _____ Examinador: _____

MICROSCOPIA: FAVOR MARCAR COM UM X SOBRE O NÚMERO CORRESPONDENTE

1-ápice

- 1- Existe hiperplasia nodular prostática (HPB/HND)? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO
 As perguntas de 6 a 9 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5
 9-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

2-PD (terço distal da próstata)

- 1- Existe hiperplasia nodular prostática (HPB/HND)? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO
 As perguntas de 6 a 9 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5
 9-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

3-PM (terço médio da próstata)

- 1- Existe hiperplasia nodular prostática (HPB/HND)? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO
 As perguntas de 6 a 9 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5
 9-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

4-PP (terço proximal da próstata)

- 1- Existe hiperplasia nodular prostática (HPB/HND)? 1- SIM 2-NÃO
 2- Existe infiltrado inflamatório?
 1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO
 3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO
 4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)
 5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO
 As perguntas de 6 a 9 só devem ser respondidas **em caso de câncer**
 6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5
 8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5

9-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

5-colo vesical

1- Existe hiperplasia nodular prostática (HPB/HND)? 1- SIM 2-NÃO

2- Existe infiltrado inflamatório?

1- SIM, mononuclear 2- SIM, polimorfonuclear 3- SIM, mono + polimorfo 4- NÃO

3- Existe NIP? 1- SIM 2-NÃO

4- Qual o grau da NIP? 1- baixo grau (1) 2- alto grau (2 e 3)

5-Existe câncer? 1- SIM 2-NÃO

As perguntas de 6 a 9 só devem ser respondidas **em caso de câncer**

6-Qual o Gleason primário (mais freqüente)? 1 2 3 4 5

7-Qual o Gleason secundário (2º mais freqüente)? 1 2 3 4 5

8-Qual o Gleason mais agressivo? 1 2 3 4 5

9-Existe invasão perineural? 1- SIM 2- NÃO

6- VSD (vesícula seminal direita)

1- Existe tumor nesta parte da próstata? 1- SIM 2- NÃO

2- Existe tumor na vesícula? 1- SIM 2- NÃO

7- VSE (vesícula seminal esquerda)

1- Existe tumor nesta parte da próstata? 1- SIM 2- NÃO

2- Existe tumor na vesícula? 1- SIM 2- NÃO

APÊNDICE E- TABELAS

TABELA 3 - Média, desvio padrão, mediana e valores mínimo e máximo da idade, PSA, peso prostático ao ultra-som transretal e da peça cirúrgica dos pacientes

Variáveis	Média	Desvio	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade	63,50	7,75	63,00	44	79
PSA	10,27	8,20	7,36	1,2	53,4
Volume USTR	38,67	26,56	32,30	13	212
Peso próstata	34,80	18,63	30	20	180

Nota: Idade (anos); PSA = antígeno prostático específico (ng/dl); Volume USTR = volume prostático estimado ao ultra-som transretal (cm³); Peso próstata = peso da peça cirúrgica após a operação (g). Média = média aritmética; Desvio = desvio padrão.

TABELA 4 - Distribuição do estadio clínico dos pacientes segundo o toque retal, em números absolutos e porcentagem

Toque	n	%
1	48	46,7
2	49	47,5
3	6	5,8
total	103	100

Nota: 1- ausência de nódulos ao toque; 2- presença de nódulos uni ou bilaterais ao toque; 3- perda dos limites anatômicos, com próstata endurecida

TABELA 5 – Distribuição do estadio anatomopatológico dos pacientes segundo o laudo da peça cirúrgica inicial, em números absolutos e porcentagem

Estadio patológico	n	%
2	79	71,8
3A	19	17,3
3B	12	10,9
Total	110	100

Nota: 2- câncer restrito à próstata em um ou ambos os lobos; 3A- câncer acometendo a cápsula cirúrgica; 3B- câncer acometendo a(s) vesícula(s) seminal(is).

TABELA 6– Número de biopsias por agulha e prostatectomias radicais examinadas semanalmente pelos três observadores e o tempo de formado, segundo relato pessoal

Observador	Biopsias	Prostatectomias radicais	Anos de formado
1	200	10	7
2	25	2	11
3	4	4	6

TABELA 7 - Número de biopsias por agulha consideradas significativas por área biopsiada e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	BD			BE			TMD			TME			AD			AE			Uniformidade	
	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	KS	p
Obs 1	74	74	100	79	79	100	78	78	100	85	84,2	101	79	78,2	101	74	74	100	0,841	0,480
Obs 2	66	95,7	69	71	97,3	73	69	97,2	71	72	98,6	73	71	97,3	73	70	95,9	73	0,690	0,728
Obs 3	84	85,7	98	85	84,2	101	86	86	100	88	86,3	102	85	85	100	86	84,3	102	0,700	0,711

Nota: BD= base direita; BE= base esquerda; TMD= terço médio direito; TME= terço médio esquerdo; AD= ápice direito; AE= ápice esquerdo; Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

TABELA 8- Concordância interobservador quanto às biopsias consideradas significativas

Observadores	Conc. observada	Conc. esperada	Kappa	Intervalo de confiança	p	n
1-2-3			0,4314		0,0000	
1-2	81,78%	79,19%	0,1244	0,0932 a 0,1556	0,0000	428
1-3	87,29%	69,70%	0,5803	0,5018 a 0,6588	0,0000	528
2-3	88,81%	86,51%	0,1706	0,1013 a 0,2399	0,0000	420

Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 9 - Número de áreas da próstata com hiperplasia nodular prostática e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	Colo vesical			Terço proximal			Terço médio			Terço distal			Apice			Uniformidade	
	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	KS	p
Obs 1	79	71,8	110	107	98,2	109	107	100	107	109	99,1	110	101	93,5	108	1,273	0,078
Obs 2	11	13,3	83	76	90,5	84	78	92,9	84	73	88	83	42	50,6	83	1,204	0,110
Obs 3	29	26,6	109	42	38,5	109	55	50	110	36	32,7	110	37	34,3	108	0,652	0,789

Nota: Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

TABELA 10- Concordância interobservador quanto à hiperplasia nodular prostática, considerando cada região da próstata na peça como um evento independente

Observadores	Conc. observada	Conc. esperada	Kappa	Intervalo de confiança	p	n
1-2-3			-0,0506		0,9679	
1-2	73,43%	64,50%	0,2516	0,1836 a 0,3196	0,0000	414
1-3	42,99%	40,45%	0,0427	0,0063 a 0,0791	0,1080	542
2-3	45,43%	45,24%	0,0035	-0,0756 a 0,0826	0,4655	416

Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 11 - Número de biopsias por agulha com infiltrado inflamatório e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	BD			BE			TMD			TME			AD			AE			Uniformidade	
	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	KS	p
Obs 1	38	38,4	99	43	43	100	54	55,1	98	46	45,5	101	49	49	100	47	47	100	0,488	0,972
Obs 2	0	0	69	0	0	72	0	0	68	0	0	72	0	0	70	0	0	70		
Obs 3	25	25	100	33	33	100	42	42	100	32	31,7	101	37	37	100	28	28,6	98	0,480	0,975

Nota: BD= base direita; BE= base esquerda; TMD= terço médio direito; TME= terço médio esquerdo; AD= ápice direito; AE= ápice esquerdo; Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

TABELA 12 - Número de áreas da próstata com infiltrado inflamatório e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	Colo vesical			Terço proximal			Terço médio			Terço distal			Apice			Uniformidade	
	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	KS	p
Obs 1	76	69,1	110	107	98,2	109	108	100	108	107	97,3	110	98	90,7	108	1,146	0,144
Obs 2	0	0	83	0	0	84	0	0	85	0	0	83	0	0	82		
Obs 3	53	48,2	110	98	91,6	107	101	92,7	109	92	85,2	108	79	73,1	108	0,965	0,310

Nota: Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

TABELA 13- Concordância interobservador quanto à presença de infiltrado inflamatório na biopsia por agulha e na peça cirúrgica, considerando cada região como um evento independente

	observadores	Conc observada	Conc esperada	Kappa	Intervalo de confiança	p	n
biopsia	1-3	68,87%	48,53%	0,4433	0,3738 a 0,5128	0,0000	578
peça	1-3	63,62%	56,42%	0,0843	0,0293 a 0,1393	0,0231	536

Nota: Conc observada = concordância observada; Conc esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 14- Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo a presença de infiltrado inflamatório para os observadores

	Região	Conc. observada	Conc. esperada	Kappa	Intervalo de Confiança	p	n
Observador 1	BASE	55,21%	54,99%	0,0048	-0,0583 a 0,0679	0,4405	96
	MEDIO	65,26%	65,26%	0,0000	0 a 0	0	95
	APICE	65,31%	64,68%	0,0177	-0,0577 a 0,0931	0,3229	98
Observador 2	Não assinalou a presença de infiltrado inflamatório						
Observador 3	BASE	47,31%	44,72%	0,0469	-0,0354 a 0,1292	0,1324	93
	MEDIO	57,29%	53,56%	0,0804	-0,0311 a 0,1919	0,0790	96
	APICE	57,89%	51,91%	0,1244	-0,0190 a 0,2678	0,0446	95

Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 15 - Número de biopsias por agulha com NIP de alto grau e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	BD			BE			TMD			TME			AD			AE			Uniformidade	
	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	KS	p
Obs 1	0	0	100	1	1	100	2	2	100	2	2	101	2	2	101	0	0	100	1,225	0,100
Obs 2	2	2,9	69	2	2,8	72	2	2,9	69	8	11,1	72	2	2,8	72	3	4,3	70	1,603	0,012
Obs 3	2	2	100	2	2	101	4	4	100	0	0	102	1	1	100	0	0	102	0,816	0,518

Nota: BD= base direita; BE= base esquerda; TMD= terço médio direito; TME= terço médio esquerdo; AD= ápice direito; AE= ápice esquerdo; Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

Porcentagem média de NIP de alto grau em todas as áreas biopsiadas segundo os três observadores em conjunto= 2,02%

TABELA 16 - Número de áreas da peça cirúrgica com NIP de alto grau e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	Colo vesical			Terço proximal			Terço médio			Terço distal			Apice			uniformidade	
	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	KS	p
Obs 1	13	11,8	110	72	66	109	97	89,8	108	77	70	110	34	31,4	108	0,65	0,77
Obs 2	1	1,2	83	35	42,2	83	63	74,1	85	43	52,4	82	12	14,6	82	0,48	0,97
Obs 3	0	0	110	53	48,6	109	74	67,3	110	60	54,5	110	17	15,7	108	0,72	0,67

Nota: Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

Porcentagem média de NIP de alto grau em todas as regiões segundo os três observadores em conjunto= 43,1%

TABELA 17 – Concordância interobservador quanto à presença de NIP de alto grau nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada região como um evento independente

	Observadores	Conc.		kappa	Intervalo de confiança	p	n
		observada	esperada				
biopsia	1-2-3			0,1178		0,0000	
	1-2	95,28%	94,45%	0,1508	0,0742 a 0,2274	0,0001	424
	1-3	97,64%	97,67%	-0,0119	-0,1071 a 0,0833	0,5971	424
	2-3	95,28%	94,45%	0,1508	0,0742 a 0,2274	0,0001	424
peça	1-2-3			0,3680		0,0000	
	1-2	72,46%	49,02%	0,4599	0,3698 a 0,5500	0,0000	414
	1-3	67,39%	49,95%	0,3485	0,2525 a 0,4445	0,0000	414
	2-3	65,94%	50,21%	0,3160	0,2235 a 0,4085	0,0000	414

Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 18 - Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo a presença de NIP de alto grau para os observadores

	Região	Conc.		Kappa	Intervalo de confiança	p	n
		observada	esperada				
Observador 1	BASE	39,00%	38,56%	0,0072	-0,0659 a 0,0803	0,4239	100
	MEDIO	45,47%	44,78%	0,0488	-0,0119 a 0,1095	0,0578	99
	APICE	36,63%	37,08%	-0,0072	-0,0869 a 0,0725	0,5700	101
Observador 2	BASE	60,38%	57,53%	0,0671	-0,0773 a 0,2115	0,1813	53
	MEDIO	36,36%	30,35%	0,0864	-0,0210 a 0,1938	0,0576	55
	APICE	51,85%	46,98%	0,0918	-0,0536 a 0,2372	0,1079	54
Observador 3	BASE	51,00%	51,88%	-0,0183	-0,0876 a 0,0510	0,6972	100
	MEDIO	35,29%	34,64%	0,0100	-0,0442 a 0,0642	0,3592	102
	APICE	45,10%	46,16%	-0,0196	-0,0550 a 0,0158	0,8615	102

Nota: Conc observada = concordância observada; Conc esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 19 - Número de biopsias por agulha com câncer e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	BD			BE			TMD			TME			AD			AE			Uniformidade	
	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	KS	p
Obs 1	41	41	100	42	42,4	99	43	43	100	49	48,5	101	42	41,6	101	34	34	100	0,774	0,587
Obs 2	28	40,6	69	31	43,1	72	30	43,5	69	35	48,6	72	27	37,5	72	22	31,4	70	0,494	0,968
Obs 3	46	46	100	43	42,6	101	52	52	100	51	50	102	48	47,5	101	41	40,2	102	0,408	0,996

Nota: BD= base direita; BE= base esquerda; TMD= terço médio direito; TME= terço médio esquerdo; AD= ápice direito; AE= ápice esquerdo; Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

TABELA 20 - Número de biopsias por agulha com ASAP e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	BD			BE			TMD			TME			AD			AE			Uniformidade	
	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	KS	p
Obs 1	4	4	100	4	4	99	6	6	100	4	4	101	9	8,9	101	2	2	100	0,923	0,582
Obs 2	0	0	69	0	0	72	0	0	69	0	0	72	0	0	72	0	0	70		
Obs 3	4	4	100	5	5	101	3	3	100	8	7,8	102	3	3	101	5	4,9	102	1,021	0,249

Nota: BD= base direita; BE= base esquerda; TMD= terço médio direito; TME= terço médio esquerdo; AD= ápice direito; AE= ápice esquerdo; Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

TABELA 21 - Número de áreas da peça cirúrgica com câncer e sua proporção em relação ao total. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	Colo vesical			Terço proximal			Terço médio			Terço distal			Apice			uniformidade	
	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	KS	p
Obs 1	18	16,4	110	84	77,1	109	98	89,1	110	75	68,2	110	54	50,5	107	0,69	0,71
Obs 2	10	12	83	68	81	84	79	92,9	85	57	68,7	83	42	51,2	82	0,67	0,75
Obs 3	18	16,4	110	89	81,7	109	104	94,5	110	79	71,8	110	66	61,1	108	0,83	0,49

Nota: Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

TABELA 22– Concordância interobservador quanto à presença de câncer nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada região como um evento independente

	Observadores	Conc. observada	Conc. esperada	Kappa	Intervalo de confiança	p	n
biopsia	1-2-3			0,7529			
	1-2	87,83%	47,89%	0,7664	0,6786 a 0,8542	0,0000	419
	1-3	86,30%	45,74%	0,7475	0,6762 a 0,8188	0,0000	584
	2-3	86,78%	47,62%	0,7476	0,6593 a 0,8359	0,0000	416
peça	1-2-3			0,5941			
	1-2	91,81%	52,94%	0,8259	0,7299 a 0,9219	0,0000	415
	1-3	79,04%	55,89%	0,5249	0,4479 a 0,6019	0,0000	544
	2-3	76,68%	57,38%	0,4529	0,3687 a 0,5371	0,0000	416

Nota: Conc observada = concordância observada; Conc esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 23- Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo a presença de câncer para os observadores

	Região	Conc. observada	Conc. esperada	Kappa	Intervalo de confiança	p	n
Observador 1	BASE	67,71%	59,77%	0,1974	0,0007 a 0,3941	0,0246	100
	MEDIO	72,34%	74,08%	-0,0672	-0,1613 a 0,1172	0,7627	101
	APICE	70,33%	56,13%	0,3237	0,1189 a 0,5285	0,0010	101
Observador 2	BASE	57,41%	59,88%	-0,0615	0,3139 a 0,1909	0,6836	54
	MEDIO	74,55%	70,98%	0,1230	-0,0829 a 0,3289	0,1209	55
	APICE	65,45%	54,21%	0,2455	-0,0185 a 0,5095	0,0342	55
Observador 3	BASE	67,74%	64,94%	0,0798	-0,1218 a 0,2814	0,2190	100
	MEDIO	79,38%	79,36%	0,0010	-0,1714 a 0,1734	0,4953	102
	APICE	74,00%	59,66%	0,3555	0,1597 a 0,2957	0,0002	102

Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 24 - Número de biopsias por agulha com invasão perineural e sua proporção em relação às biopsias por agulha com câncer. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	BD			BE			TMD			TME			AD			AE			Uniformidade	
	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	+	%	total	KS	p
Obs 1	6	15	40	5	12,2	41	11	25,6	43	2	4,1	49	3	7,3	41	3	8,8	34	0,799	0,545
Obs 2	8	29,6	27	9	31	29	10	35,7	28	6	18,8	32	7	26,9	26	6	31,6	19	0,766	0,601
Obs 3	7	15,2	46	6	14	43	7	13,5	52	4	7,8	51	2	4,2	48	3	7,3	41	0,846	0,471

Nota: BD= base direita; BE= base esquerda; TMD= terço médio direito; TME= terço médio esquerdo; AD= ápice direito; AE= ápice esquerdo; Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

TABELA 25 - Número de áreas da peça cirúrgica com invasão perineural e sua proporção em relação às áreas com câncer. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	Colo vesical			Terço proximal			Terço médio			Terço distal			Apice			Uniformidade	
	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	n	%	total	KS	p
Obs 1	3	16,7	18	36	42,9	84	58	59,2	98	39	52	75	16	29,1	55	0,51	0,95
Obs 2	1	10	10	47	68,1	69	70	88,6	79	35	61,4	57	13	31	42	0,56	0,90
Obs 3	1	5,6	18	33	37,1	89	55	53,4	103	35	44,3	79	12	18,2	66	0,57	0,89

Nota: Obs 1= observador 1; Obs 2= observador 2; Obs 3= observador 3

TABELA 26– Concordância interobservador quanto à presença de invasão tumoral perineural nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada região como um evento independente

Observadores	Conc. observada	Conc. esperada	kappa	Intervalo de confiança	p	n	
biopsia	1-2-3		0,4218		0,0000		
	1-2	79,05%	63,42%	0,4274	0,2765 a 0,5783	0,0000	148
	1-3	90,43%	78,61%	0,5528	0,4237 a 0,6819	0,0000	230
	2-3	81,41%	65,93%	0,4544	0,3129 a 0,5959	0,0000	156
peça	1-2-3		0,5277		0,0000		
	1-2	72,43%	50,60%	0,4418	0,4074 a 0,5621	0,0000	243
	1-3	82,50%	50,37%	0,6474	0,5383 a 0,7565	0,0000	320
	2-3	70,80%	48,34%	0,4347	0,3209 a 0,5485	0,0000	250

Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 27- Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo a presença de invasão tumoral perineural para os observadores

região	Conc. observada	Conc. esperada	Intervalo de confiança	Kappa	p	n	
Observador 1	BASE	50,98%	49,29%	-0,1528 a 0,2196	0,0334	0,3627	51
	MEDIO	46,27%	41,23%	-0,0705 a 0,2391	0,0843	0,1429	67
	APICE	48,94%	40,79%	-0,0070 a 0,2822	0,1376	0,0312	47
Observador 2	BASE	38,46%	35,80%	-0,1678 a 0,2508	0,0415	0,3489	26
	MEDIO	35,14%	35,28%	-0,1295 a 0,1249	-0,0023	0,5139	37
	APICE	52,17%	42,34%	-0,1295 a 0,4705	0,1705	0,1328	23
Observador 3	BASE	52,63%	50,60%	-0,1505 a 0,2327	0,0411	0,3370	57
	MEDIO	46,67%	42,93%	-0,0717 a 0,2027	0,0654	0,1755	75
	APICE	54,24%	53,66%	-0,1255 a 0,1503	0,0124	0,4301	59

Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 28– Concordância interobservador quanto à extensão tumoral nas biopsias por agulha, considerando cada região como um evento independente

Observadores	Conc observada	Conc esperada	kappa	Intervalo de confiança	p	n	W de Kendall	p
biopsia	1-2-3		0,4420			158	0,166	0,000
	1-2	57,50%	29,52%	0,3970	0,3038 a 0,4902	0,0000	160	
	1-3	59,74%	28,04%	0,4405	0,3645 a 0,4405	0,0000	231	
	2-3	64,88%	32,68%	0,4783	0,3800 a 0,4789	0,0000	168	

Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 29- Concordância interobservador quanto ao padrão de Gleason primário, secundário e mais agressivo nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada região como um evento independente

	Observadores	Conc. observada	Conc. esperada	kappa	Intervalo de confiança	p	n	W de Kendall	p	
G1	biopsia	1-2-3		0,3781			157	0,075	0,000	
		1-2	86,16%	81,74%	0,2424	0,1243 a 0,3605	0,0000			159
		1-3	82,68%	76,53%	0,2623	0,1671 a 0,3575	0,0000			231
		2-3	91,02%	73,25%	0,6642	0,5135 a 0,8149	0,0000			167
	peça	1-2-3		0,4774			240			
		1-2	86,01%	73,21%	0,4777	0,3729 a 0,5825	0,0000			243
1-3		87,54%	76,23%	0,4758	0,3871 a 0,5645	0,0000	321			
G2	biopsia	1-2-3		0,2023			156	0,007	0,327	
		1-2	71,70%	68,23%	0,1093	-0,0461 a 0,2647	0,0840			159
		1-3	74,70%	65,43%	0,2705	0,1451 a 0,3959	0,0000			230
		2-3	73,46%	67,09%	0,1945	0,0477 a 0,3413	0,0047			166
	peça	1-2-3		0,2596			240			
		1-2	68,31%	59,13%	0,2248	0,1071 a 0,3425	0,0001			243
1-3		71,34%	55,69%	0,3532	0,2609 a 0,4455	0,0000	321			
G mais agressivo	biopsia	1-2-3		0,4533			154	0,023	0,027	
		1-2	75,16%	56,44%	0,4297	0,2831 a 0,5763	0,0000			157
		1-3	77,39%	55,26%	0,4947	0,3777 a 0,6117	0,0000			230
		2-3	76,2%	54,57%	0,4765	0,3284 a 0,6246	0,0000			164
	peça	1-2-3		0,4578			237			
		1-2	73,03%	47,95%	0,4818	0,3682 a 0,5954	0,0000			241
1-3		74,38%	47,11%	0,5155	0,4234 a 0,6076	0,0000	320			
				0,4016	0,2913 a 0,5119	0,0000	247			

Nota: G1= Gleason primário, o padrão de Gleason mais frequente; G2= Gleason secundário, o segundo padrão de Gleason em frequência; G mais agressivo= o padrão de Gleason mais agressivo; Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 30 - Distribuição dos diferentes graus primário e secundário de Gleason segundo cada observador em número absoluto e porcentagem, na biopsia por agulha e na peça cirúrgica, considerando cada paciente como um evento independente. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	Grau de Gleason										Uniformidade		
	Sítumor		2		3		4		5		Total	KS	p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n		
G1 biopsia	0	0	7	6,4	91	82,7	10	9,1	1	0,9	109	1,772	0,004
G2 biopsia	0	0	5	4,5	79	71,8	24	21,8	1	0,9	109	1,479	0,025
G1 peça	0	0	0	0	108	98,2	2	1,8	0	0	110	1,996	0,001
G2 peça	0	0	0	0	43	39,1	66	60	1	0,9	110	1,596	0,012
G1 biopsia obs1	3	3	0	0	87	86,1	9	8,9	2	2	101	1,788	0,003
G2 biopsia obs1	3	3	0	0	66	65,3	31	30,7	1	1	101	1,520	0,020
G1 biopsia obs2	2	2,7	0	0	60	82,2	11	15,1	0	0	73	1,591	0,013
G2 biopsia obs2	2	2,7	0	0	52	71,2	19	26	0	0	73	1,540	0,017
G1 biopsia obs3	2	2	0	0	68	66,7	32	31,4	0	0	102	1,560	0,015
G2 biopsia obs3	2	2	0	0	65	63,7	34	33,3	1	1	102	1,556	0,016
G1 peça obs1	1	0,9	0	0	90	81,8	17	15,5	2	1,8	110	1,579	0,014
G2 peça obs1	1	0,9	0	0	67	60,9	38	34,5	4	3,6	110	1,488	0,024
G1 peça obs2	0	0	0	0	64	75,3	20	23,5	1	1,2	85	1,594	0,012
G2 peça obs2	0	0	0	0	59	69,4	26	30,6	0	0	85	1,633	0,010
G1 peça obs3	0	0	0	0	89	80,9	19	17,3	2	1,8	110	1,578	0,014
G2 peça obs3	0	0	1	0,9	73	66,4	33	30	3	2,7	110	1,533	0,018

Nota: Sítumor= sem tumor; G1 = grau de Gleason primário; G2 = grau de Gleason secundário; biopsia = Gleason da biopsia por agulha de diferentes laboratórios; peça= Gleason da peça cirúrgica de um único laboratório; obs1= observador 1; obs2= observador 2; e obs= observador 3

TABELA 31- Distribuição do escore de Gleason segundo cada observador em número absoluto e porcentagem, na biopsia por agulha e na peça cirúrgica, considerando cada paciente como um evento independente. Cálculo do teste de Kolmogorov-Smirnov em uma amostra para uniformidade de distribuição

	S/tumor		Score de Gleason												Uniformidade				
			4		5		6		7		8		9		10		Total	KS	p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
G biopsia	0	0	5	4,5	1	0,9	72	65,5	26	23,6	4	3,6	1	0,9	0	0	109	2,313	0,000
G peça	0	0	0	0	0	0	43	39,1	64	58,2	3	2,7	0	0	0	0	110	2,383	0,000
G biopsia obs1	3	3	1	1	0	0	58	57,4	34	33,7	4	4	0	0	1	1	100	2,309	0,000
G biopsia obs2	2	2,7	0	0	0	0	43	58,9	26	35,6	2	2,7	0	0	0	0	73	2,385	0,000
G biopsia obs3	2	2	0	0	0	0	54	52,9	25	24,5	20	19,6	1	1	0	0	102	2,094	0,000
G peça obs1	1	0,9	0	0	0	0	52	47,3	52	47,3	2	1,8	1	0,9	2	1,8	110	2,409	0,000
G peça obs2	0	0	0	0	0	0	40	47,1	42	49,4	3	3,5	0	0	0	0	85	2,306	0,000
G peça obs3	0	0	0	0	1	0,9	62	56,4	36	32,7	8	7,3	2	1,8	1	0,9	110	2,121	0,000

Nota: S/tumor= sem tumor; G = escore de Gleason obtido pela soma dos graus primário + secundário de Gleason; biopsia = Gleason da biopsia por agulha de diferentes laboratórios; peça= Gleason da peça cirúrgica de um único laboratório; obs1= observador 1; obs2= observador 2; obs= observador 3

TABELA 32- Concordância interobservador quanto ao padrão de Gleason primário, secundário e mais agressivo nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada paciente como um evento independente

	Observadores	Conc. observada	Conc. esperada	kappa	Intervalo de confiança	p	n	W de Kendall	p	
G1	biopsia	1-2-3		0,4020			72	0,089	0,002	
		1-2	85,51%	75,70%	0,4036	0,1977 a 0,6095	0,0001			69
		1-3	75,00%	63,80%	0,3094	0,1574 a 0,4614	0,0000			96
		2-3	84,29%	64,69%	0,5549	0,3368 a 0,8917	0,0000			70
	peça	1-2-3			0,5952			85	0,013	0,344
		1-2	86,90%	64,10%	0,6352	0,4391 a 0,8313	0,0000	84		
1-3		85,32%	69,41%	0,5201	0,3483 a 0,6919	0,0000	109			
G2	biopsia	1-2-3		0,1918			72	0,020	0,238	
		1-2	62,32%	58,39%	0,0944	-0,1351 a 0,3239	0,2101			69
		1-3	65,63%	55,20%	0,2327	0,0399 a 0,4255	0,0090			96
		2-3	64,29%	56,57%	0,1776	-0,0454 a 0,4006	0,0593			70
	peça	1-2-3			0,2162			85	0,005	0,667
		1-2	59,52%	53,88%	0,1223	-0,0784 a 0,3230	0,1223	84		
1-3		66,06%	51,26%	0,3036	0,1363 a 0,4709	0,0002	109			
G mais agressivo	biopsia	1-2-3		0,4581			72	0,046	0,036	
		1-2	73,91%	48,90%	0,4895	0,2788 a 0,7002	0,0000			69
		1-3	72,92%	46,35%	0,4951	0,3227 a 0,6675	0,0000			96
		2-3	68,57%	49,47%	0,3780	0,1556 a 0,6004	0,0004			70
	peça	1-2-3			0,4541			85	0,026	0,114
		1-2	69,05%	46,46%	0,4219	0,2332 a 0,6106	0,0000	84		
1-3		71,56%	42,98%	0,5012	0,3468 a 0,6556	0,0000	109			
	2-3	68,24%	45,33%	0,4190	0,2334 a 0,0646	0,0000	85			

Nota: G1= Gleason primário, o padrão de Gleason mais freqüente; G2= Gleason secundário, o segundo padrão de Gleason em freqüência; G mais agressivo= o padrão de Gleason mais agressivo; Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 33- Concordância interobservador quanto ao escore de Gleason (tradicional) e o escore de Gleason modificado nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas, considerando cada paciente como um evento independente

	Observadores	Conc. observada	Conc. esperada	Conc. com dif. 1	Kappa ponderado	Kappa não ponderado	Intervalo de confiança	p	n	W de Kendall	p	
Escore de Gleason (tradicional)	biopsia	1-2-3				0,3641			68	0,078	0,005	
		1-2	68,12%	48,50%	98,55%	0,3996	0,3809	0,1732 a 0,5541	0,0002			69
		1-3	65,63%	42,19%	91,67%	0,4350	0,4054	0,2622 a 0,6676	0,0000			96
		2-3	60,00%	43,63%	92,86%	0,3215	0,2904	0,1119 a 0,4023	0,0007			70
	peça	1-2-3					0,4616			84	0,003	0,764
		1-2	66,67%	45,96%	96,43%	0,4110	0,3832	0,1933 a 0,5765	0,0000	84		
1-3		71,56%	42,62%	99,08%	0,5911	0,5043	0,3566 a 0,6520	0,0000	109			
Escore de Gleason modificado	biopsia	1-2-3				0,3581			68	0,068	0,010	
		1-2	69,57%	47,13%	97,10%	0,4444	0,4243	0,2248 a 0,6238	0,0000			69
		1-3	62,50%	40,61%	86,46%	0,3629	0,3685	0,2280 a 0,5090	0,0000			96
		2-3	58,57%	43,27%	92,86%	0,3080	0,2698	0,0913 a 0,4483	0,0015			70
	peça	1-2-3					0,3615			84	0,036	0,049
		1-2	64,29%	44,52%	94,05%	0,3848	0,3563	0,1760 a 0,5366	0,0001	84		
1-3		63,30%	39,23%	95,41%	0,4901	0,3961	0,2580 a 0,5342	0,0000	109			
	2-3	60,00%	40,55%	94,12%	0,3811	0,3271	0,1651 a 0,4891	0,0000	85			

Nota: Conc. observada= proporção de concordância exata do escore de Gleason; Conc. esperada= concordância esperada; Conc. com dif 1= concordância do escore de Gleason aceitando-se diferença de uma unidade; Kappa ponderado - com pesos lineares: discordância de uma unidade com peso = 0,67 e discordância de duas unidades com peso = 0,33. Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 34- Comparação do escore de Gleason (tradicional) com o escore de Gleason modificado nas biopsias por agulha e nas peças cirúrgicas pelos observadores.

	espécime	concordantes	diferentes	Valor máximo da diferença	n
Observador 1	biopsia	90 (92%)	8 (8%)	2	98
	peça	100 (92%)	9 (8%)	2	109
Observador 2	biopsia	71 (100%)	0	0	71
	peça	85 (100%)	0	0	85
Observador 3	biopsia	98 (98%)	2 (2%)	1	100
	peça	96 (87%)	14 (13%)	2	110

Nota: concordantes= o escore de Gleason modificado é igual ao escore de Gleason (tradicional); diferentes= o escore de Gleason modificado é maior; valor máximo da diferença = máxima diferença entre os dois escores

TABELA 35- Concordância entre o escore de Gleason tradicional e o modificado na biopsia por agulha e na peça cirúrgica segundo os observadores, considerando cada paciente como um evento independente. Número de biopsias por agulha cujo escore de Gleason foi sub ou supraestadiado em relação à peça cirúrgica.

		Conc. observada	Conc. esperada	Kappa	Intervalo de confiança	p	n	sub	supra
Observador 1	G biopsia X G peça	57,73%	44,11%	0,2438	0,0802 a 0,4074	0,0018	97	30 (31%)	11 (11%)
	Gmod biopsia X G peça	54,64%	42,19%	0,2153	0,0609 a 0,3697	0,0031	97	28 (29%)	16 (16%)
	Gmod biopsia X Gmod peça	52,58%	39,45%	0,2168	0,0728 a 0,3608	0,0016	97	33 (34%)	13 (13%)
Observador 2	G biopsia X G peça	60,38%	46,17%	0,2639	0,0319 a 0,4959	0,0129	53	14 (26%)	7 (13%)
	Gmod biopsia X G peça	60,38%	46,17%	0,2639	0,0319 a 0,4959	0,0129	53	14 (26%)	7 (13%)
	Gmod biopsia X Gmod peça	60,38%	46,17%	0,2639	0,0319 a 0,4959	0,0129	53	14 (26%)	7 (13%)
Observador 3	G biopsia X G peça	52,00%	40,79%	0,1893	0,0518 a 0,3268	0,0035	100	20 (20%)	28 (28%)
	Gmod biopsia X G peça	51,00%	40,29%	0,1794	0,0415 a 0,3173	0,0054	100	20 (20%)	29 (29%)
	Gmod biopsia X Gmod peça	48,00%	37,37%	0,1697	0,0361 a 0,3033	0,0064	100	26 (26%)	26 (26%)

Nota: Conc. observada= concordância observada em proporção; Conc. esperada= concordância esperada pelo acaso em proporção; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95% em teste bicadado; sub= número de biopsias por agulha subestadiadas; supra= número de biopsias por agulha supraestadiadas; G biopsia= escore de Gleason (tradicional) da biopsia por agulha; G peça= escore de Gleason (tradicional) da peça cirúrgica; Gmod biopsia= escore de Gleason modificado da biopsia por agulha; Gmod peça= escore de Gleason modificado da peça cirúrgica

TABELA 36- Concordância entre a região da biopsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo o padrão primário de Gleason para os observadores

	Região	Conc. observada	Conc. esperada	Kappa	Intervalo de confiança	p	n
Observador 1	BASE	90,74%	87,86%	0,2373	-0,0263 a 0,5009	0,0388	54
	MEDIO	92,54%	87,15%	0,4194	0,2358 a 0,6030	0,0000	67
	APICE	87,50%	82,38%	0,2906	0,0760 a 0,5052	0,0040	48
Observador 2	BASE	85,71%	75,71%	0,4167	0,0463 a 0,7871	0,0137	28
	MEDIO	82,05%	70,87%	0,3837	0,1303 a 0,6371	0,0015	39
	APICE	84,62%	64,50%	0,5667	0,1824 a 0,9510	0,0019	26
Observador 3	BASE	75,44%	65,22%	0,2938	0,0696 a 0,5180	0,0051	57
	MEDIO	81,33%	70,40%	0,3694	-0,2704 a 0,5634	0,0001	75
	APICE	74,58%	70,73%	0,1315	-0,1233 a 0,3863	0,1558	59

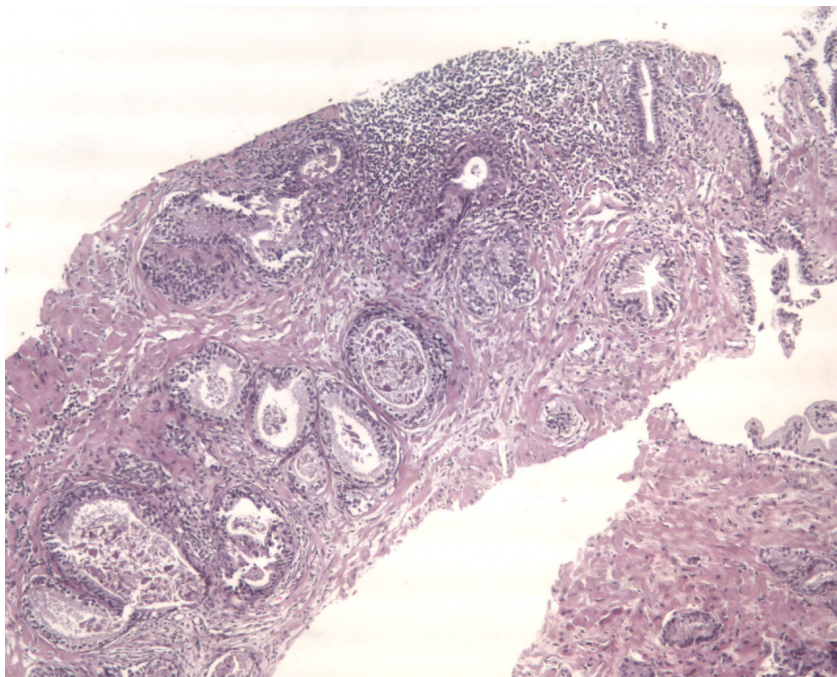
Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

TABELA 37- Concordância entre a região da biópsia por agulha e a respectiva área na peça cirúrgica segundo o padrão mais agressivo de Gleason para os observadores

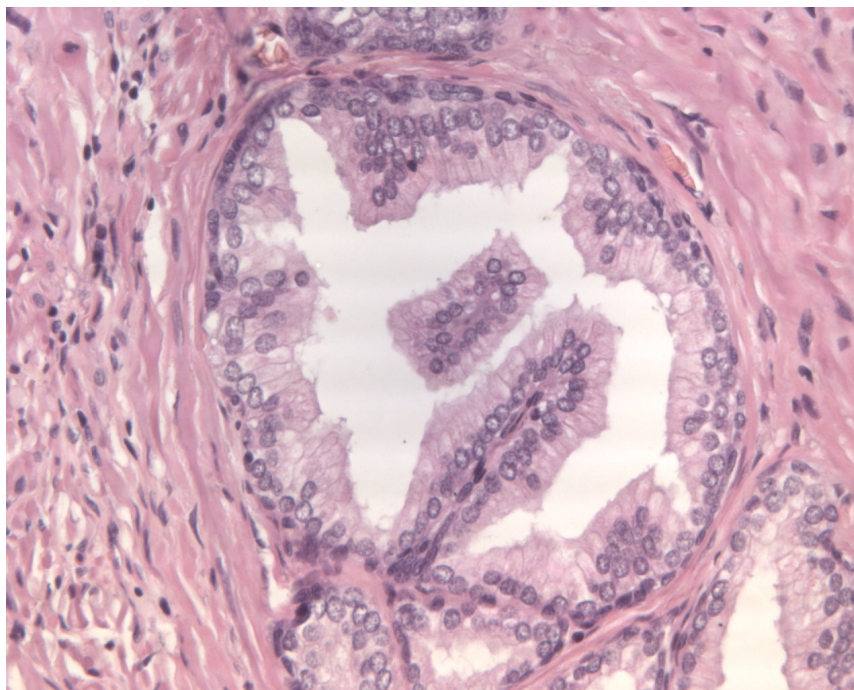
	Região	Conc. observada	Conc. esperada	Kappa	Intervalo de confiança	p	n
Observador 1	BASE	66,67%	51,71%	0,3097	0,0749 a 0,5445	0,0049	54
	MEDIO	56,72%	43,86%	0,2290	0,0419 a 0,4161	0,0082	67
	APICE	64,58%	48,74%	0,3091	0,0685 a 0,5497	0,0059	48
Observador 2	BASE	71,43%	53,06%	0,3913	0,0385 a 0,7441	0,0149	28
	MEDIO	61,54%	48,52%	0,2529	-0,0311 a 0,5369	0,0405	39
	APICE	70,83%	50,69%	0,4085	0,0099 a 0,8071	0,0223	24
Observador 3	BASE	64,91%	51,80%	0,2720	0,0437 a 0,5003	0,0098	57
	MEDIO	56,00%	48,05%	0,1530	-0,0479 a 0,3539	0,0678	75
	APICE	63,79%	47,03%	0,3165	0,0851 a 0,5479	0,0037	58

Nota: Conc. observada = concordância observada; Conc. esperada= concordância esperada; Intervalo de confiança= intervalo de confiança a 95%

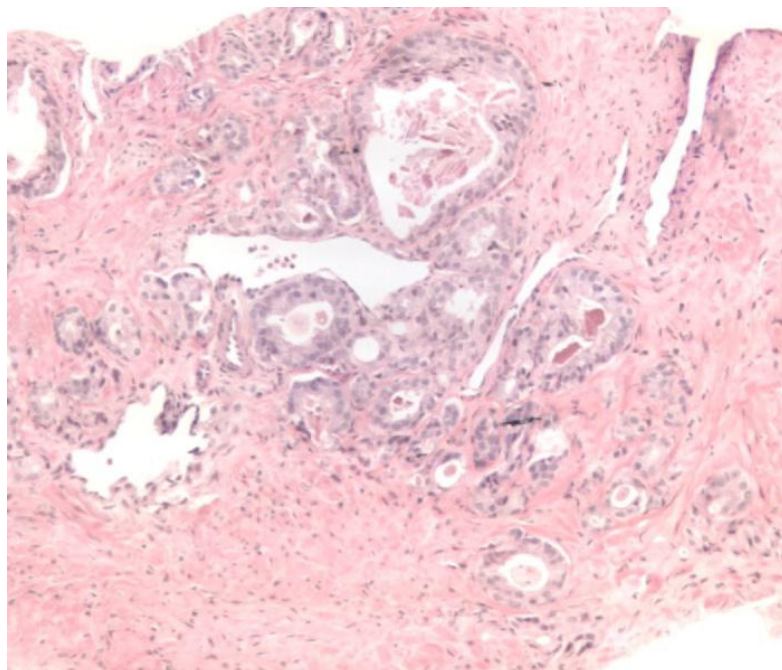
APÊNDICE F- FOTOGRAFIAS



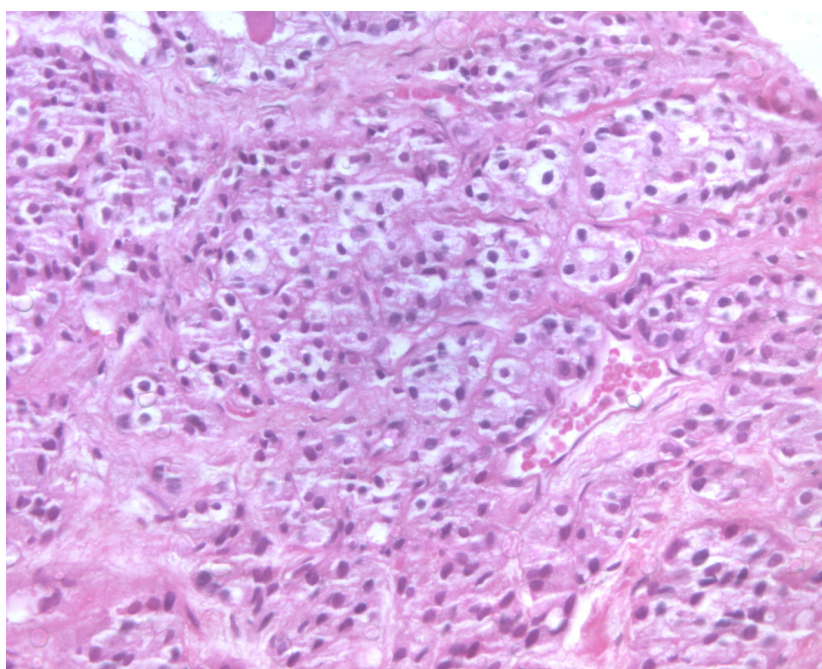
FOTOGRAFIA 1- Biopsia por agulha contendo infiltrado inflamatório (HE, aumento de 10x)



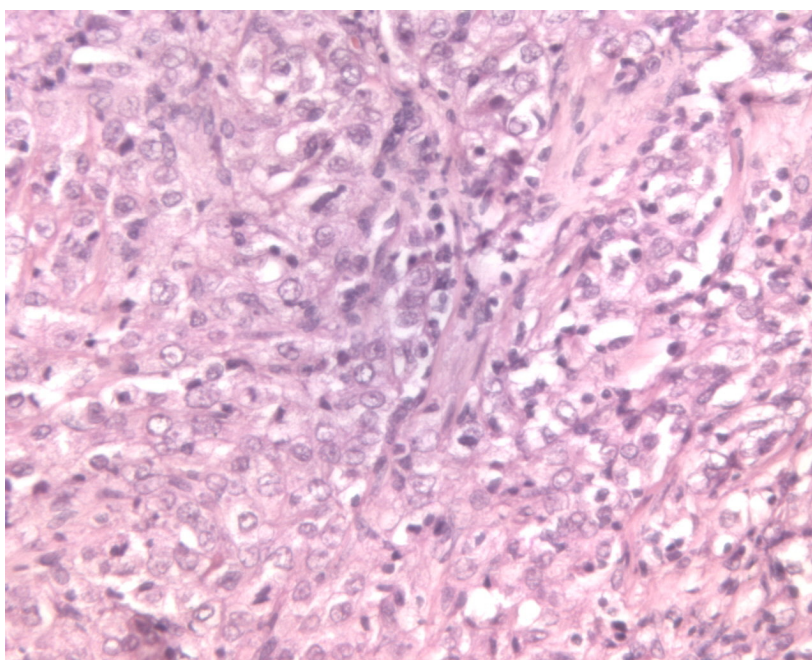
FOTOGRAFIA 2- Peça cirúrgica contendo NIP de alto grau (HE, aumento de 40x)



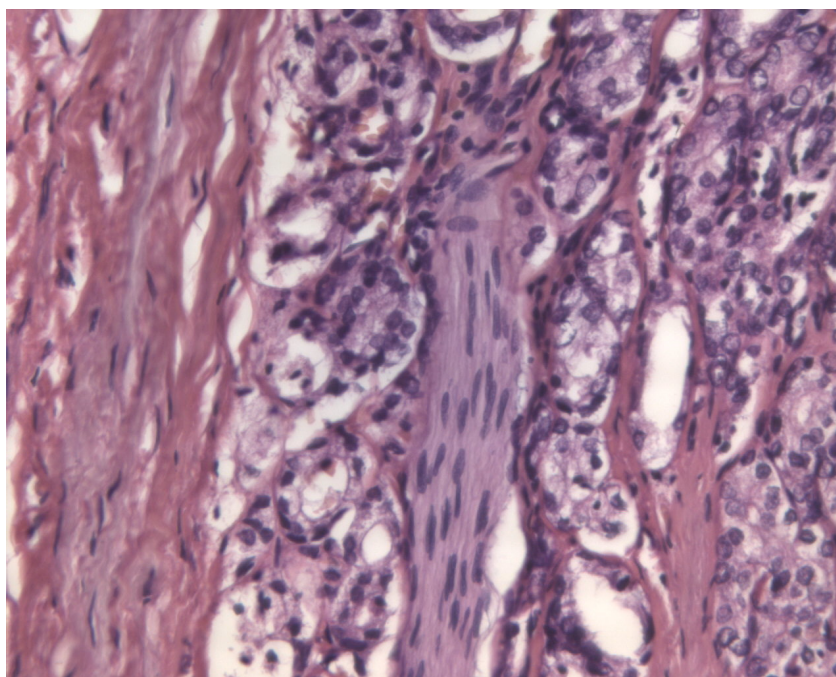
FOTOGRAFIA 3- Biopsia por agulha contendo câncer de próstata com padrão 3 de Gleason (HE, aumento de 10x)



FOTOGRAFIA 4- Biopsia por agulha contendo câncer de próstata com padrão 4 de Gleason (HE, aumento de 40x)



FOTOGRAFIA 5- Peça cirúrgica contendo câncer de próstata com padrão 5 de Gleason (HE, aumento de 40x)



FOTOGRAFIA 6- Peça cirúrgica contendo câncer de próstata e invasão tumoral perineural (HE, aumento de 40x)

10 ANEXO

ANEXO A – Sistema de estadiamento TNM para câncer de próstata, preconizado pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002

Tumor primário (T)

TX - tumor primário não pode ser avaliado

T0- sem evidência de tumor primário

T1- tumor clinicamente inaparente, não palpável, nem visível por imagem

T1a- tumor histologicamente incidental, encontrado em 5% ou menos do tecido ressecado

T1b- tumor histologicamente incidental, encontrado em mais de 5% do tecido ressecado

T1c- tumor identificado em biopsia por agulha por elevação do PSA

T2- tumor confinado aos limites da próstata

T2a- tumor envolvendo a metade ou menos de um dos lobos da próstata

T2b- tumor envolvendo mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos da próstata

T2c- tumor envolvendo ambos os lobos da próstata

T3- tumor estende além da cápsula prostática

T3a- extensão extracapsular (uni ou bilateral)

T3b- tumor invade as vesículas seminais

T4- tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes como: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores, e/ou assoalho pélvico

Linfonodos regionais (N)

NX- linfonodos não amostrados

N0- ausência de metástase em linfonodos

N1- metástases em linfonodos regionais

Metástases à distância (M)

MX- metástases distantes não podem ser avaliadas (por qualquer modalidade)

M0- ausência de metástases à distância

M1- metástases distantes

M1a- linfonodo(s) acometido(s) fora da localização regional

M1b- osso(s)

M1c- outros sítios, com ou sem acometimento ósseo