

PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES

**ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA
ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DE BIOPSIAS ECOGUIADAS E
PEÇAS CIRÚRGICAS DE PROSTATECTOMIA RADICAL E
CORRELAÇÃO COM O ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO**

BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS

2010

PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES

**ADENOCARCINOMA DA PRÓSTATA
ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DE BIÓPSIAS ECOGUIADAS E
PEÇAS CIRÚRGICAS DE PROSTATECTOMIA RADICAL E
CORRELAÇÃO COM O ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da
Faculdade de Medicina da UFMG como requisito final
para obtenção do grau de Doutor em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Andy Petroianu

Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
Belo Horizonte – Minas Gerais
2010

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E
À OFTALMOLOGIA**

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Marcelo Eller Miranda

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à
Cirurgia e à Oftalmologia**

Prof. Marcelo Dias Sanches

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e
à Oftalmologia:**

Prof. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Edson Samesima Tatsuo

Profa. Ivana Duval de Araújo

Prof. Marcelo Dias Sanches

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Juliano Alves Figueiredo (Disc.Titular)

Folha de aprovação

AGRADECIMENTOS

Para a realização deste trabalho foi fundamental a participação de uma série de pessoas, sem as quais seria absolutamente impossível concluí-lo. A todos, a minha mais profunda gratidão, por diversas razões.

Christiane, minha esposa; minha madrinha Alba, meus pais e minha irmã.

Professor Carlos Eduardo Corradi da Fonseca e equipe do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG (FM-UFMG – Belo Horizonte – MG) e do Instituto Biocor (Nova Lima – MG), em especial o Dr. Lucas Mendes Nogueira Nogueira e o Professor Daniel Xavier Lima.

Professor Mahul B. Amin, do Departamento de Patologia da Emory University (Atlanta, GA, EUA) e do Cedars-Sinai Medical Center (Los Angeles, CA, EUA).

Professor Dairton Miranda (*in memoriam*), do Laboratório Dairton Miranda e do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da FM-UFMG.

Professor Carlos Eduardo Bacchi, da Consultoria em Patologia e do Departamento de Patologia da Universidade Estadual de São Paulo (Botucatu – SP).

Professores Pérsio Godoy (*in memoriam*) e Ana Margarida Miguel Ferreira Nogueira (*in memoriam*), do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da FM-UFMG.

Professor Cláudio de Souza, do Departamento de Cirurgia da FM-UFMG.

Professores René Mendes e Geraldo Cunha Cury, do Departamento de Medicina Preventiva e Social da FM-UFMG.

Professor Marcello Fabiano de Franco, do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina (São Paulo – SP).

Professor Jorge Alberto Thomé, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (SP).

Dr. Eduardo Nogueira Lacerda, da CONRAD – Clínica de Diagnósticos por Imagem (Belo Horizonte – MG).

Professores Celso Affonso de Oliveira, Mario López e Sílvio Lisboa de Oliveira, do Departamento de Clínica Médica da FM-UFMG.

Equipe do Laboratório de Patologia do Instituto Mário Penna (Belo Horizonte – MG).

Os colegas médicos Adele Odine Kraft, Alberto Hindi Neto, Antônio Roberto Moriel, Aurélio Augusto Guedes, Emílio Marcelo Pereira, Érico Castro e Costa, Flávia Costa Pereira (*in memoriam*), Geraldo Ferreira Lima Júnior, Guilherme Costa Guedes Pereira, Roberto Carlos Duarte e Sandro Rodrigues Chaves.

**"I've learned that time does not heal the wound.
It will, though, in its most merciful way, blunt the edge ever so slightly."
*(Al Pacino, no papel do Dr. Jack Gramm em "88 Minutos", 2007)***

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
RESUMO.....	XIV
ABSTRACT.....	XVI
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	1
2 OBJETIVOS E RELEVÂNCIA.....	19
3 MÉTODO.....	21
3.1 Casuística	22
3.2 PSA sérico e idade dos pacientes.....	22
3.3 Exame anatomopatológico das peças cirúrgicas do Grupo 1 ...	23
3.3.1 Exame macroscópico	23
3.3.2 Processamento histológico	23
3.3.3 Análise histológica	24
3.4 Método da análise	24
3.5 Análise estatística	26
4 RESULTADOS.....	28
4.1 Características dos pacientes do Grupo 1: idade, PSA e biopsias prostáticas ecoguiadas.....	29
4.2 Escore de Gleason das biopsias prostáticas ecoguiadas (casos do Grupo 3) e das peças cirúrgicas de prostatectomia radical do Grupo 1	34
4.3 Morfologia das peças cirúrgicas de prostatectomia radical do Grupo 1.....	36
4.4 Análises univariada e multivariada correlacionadas ao acometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica e à extensão extraprostática (Grupo 1).....	39
4.4.1 Margens de ressecção cirúrgica	39
4.4.2 Extensão extraprostática	42

4.4.3 Margem de ressecção cirúrgica e extensão extraprostática correlacionadas com a topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas positivas agrupadas	45
4.4.3.1 Margem de ressecção cirúrgica.....	45
4.4.3.2 Extensão extraprostática	46
4.5 Amostra parcial padronizada X amostra total da peça cirúrgica de prostatectomia radical: relação com o acometimento das margens cirúrgicas pela neoplasia e a extensão extraprostática	47
4.6 Curvas ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>).....	48
5 DISCUSSÃO	50
6 CONCLUSÕES	64
REFERÊNCIAS.....	66
APÊNDICES.....	103
Apêndice 1 - Cálculo da amostra.....	104
Apêndice 2 - Protocolo e Glossário do Protocolo.....	105
Apêndice 3 - Análises multivariadas.....	108
Apêndice 4 - Idade e PSA dos pacientes.....	129
Apêndice 5 - Ilustrações	130
ANEXO	146
Anexo – A experiência em um hospital filantrópico	147

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 -	Idade agrupada dos pacientes.....	29
Tabela 2 -	PSA categorizado dos pacientes	29
Tabela 3 -	Características dos pacientes submetidos a prostatectomia radical por adenocarcinoma prostático agrupados por faixa etária	30
Tabela 4 -	Características dos pacientes submetidos a prostatectomia radical por adenocarcinoma prostático agrupados por categorias de PSA	31
Tabela 5 -	Características dos pacientes submetidos a prostatectomia radical por adenocarcinoma prostático estratificados pelo escore de Gleason da biopsia	32
Tabela 6 -	Topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas positivas agrupadas por local	33
Tabela 7 -	Padrões primário e secundário de Gleason e escore de Gleason observados à biopsia prostática ecoguiada	34
Tabela 8 -	Padrões primário e secundário de Gleason e escore de Gleason observados à peça cirúrgica de prostatectomia radical	34
Tabela 9 -	Peça cirúrgica de prostatectomia radical: achados anatomopatológicos	36
Tabela 10 -	Correlação entre o escore de Gleason da peça cirúrgica de prostatectomia radical totalmente amostrada e o estágio	37
Tabela 11 -	Correlação entre o escore de Gleason da peça cirúrgica de prostatectomia radical totalmente amostrada e o acometimento neoplásico das margens cirúrgicas.....	37
Tabela 12 -	Tumor primário dos pacientes segundo o sistema TNM (pTNM).....	38
Tabela 13 -	Correlação entre variáveis quantitativas com a presença ou ausência de margem de ressecção acometida pela neoplasia.....	39
Tabela 14 -	Comparação entre variáveis categóricas com o acometimento neoplásico da margem de ressecção	40
Tabela 15 -	Correlação entre variáveis quantitativas com a presença ou ausência de extensão extraprostática.....	42
Tabela 16 -	Comparação entre variáveis categóricas em presença ou não de extensão extraprostática.....	43

Tabela 17 - Comparação entre a variável topografia da biopsia prostática ecoguiada positiva com o acometimento neoplásico da margem de ressecção cirúrgica	45
Tabela 18 - Comparação entre a variável topografia da biopsia prostática ecoguiada positiva com a extensão extraprostática.....	46
Tabela 19 - Comparação entre a amostragem da peça de prostatectomia radical – amostragem parcial padronizada X amostragem total – e correlação com os achados de margens cirúrgicas acometidas pelo tumor e extensão extraprostática	47
Tabela 20 - Área sobre as curvas <i>ROC</i>	48
Tabela A1 - Cálculo para a determinação da amostra utilizada neste trabalho....	104
Tabela A2 - Margem de ressecção – Modelo 1 – Seleção de variáveis	109
Tabela A3 - Margem de ressecção – Modelo 2 – Seleção de variáveis (tentando incluir EGB)	110
Tabela A4 - Margem de ressecção – Modelo 3 – Seleção de variáveis	111
Tabela A5 - Margem de ressecção – Modelo 4 – Seleção de variáveis	112
Tabela A6 - Modelo final de regressão logística (Modelo 1) para a variável margem de ressecção.....	113
Tabela A7 - Modelo final de regressão logística (Modelo 2) para a variável margem de ressecção.....	113
Tabela A8 - Modelo final de regressão logística (Modelo 3) para a variável margem de ressecção.....	114
Tabela A9 - Modelo final de regressão logística (Modelo 4) para a variável margem de ressecção.....	115
Tabela A10 - Extensão extraprostática – Modelo 1 – Seleção de variáveis	117
Tabela A11 - Extensão extraprostática – Modelo 3 – Seleção de variáveis	118
Tabela A12 - Modelo final de regressão logística (Modelo 1) para a variável extensão extraprostática	119
Tabela A13 - Modelo final de regressão logística (Modelo 2) para a variável extensão extraprostática	120
Tabela A14 - Modelo final de regressão logística (Modelo 3) para a variável extensão extraprostática	121
Tabela A15 - Modelo final de regressão logística (Modelo 4) para a variável extensão extraprostática	122

Tabela A16 - Resumo dos resultados (modelos de análise multivariada)	123
Tabela A17 - Modelo final de regressão logística (Modelo 1) para a extensão extraprostática (presente ou ausente).....	125
Tabela A18 - Modelo final de regressão logística (Modelo 2) para a extensão extraprostática (presente ou ausente).....	126
Tabela A19 - Modelo final de regressão logística (Modelo 3) para a extensão extraprostática (presente ou ausente).....	127
Tabela A20 - Resumo dos modelos	128
Tabela A21 - Características dos pacientes originais da tese e dos pacientes da instituição filantrópica, não-usuários e usuários do SUS	147

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da representação do adenocarcinoma da próstata de acordo com o sistema de Gleason	8
Figura 2 - Esquema da representação do adenocarcinoma da próstata de acordo com o sistema de Gleason modificado	10
Figura 3 - Relação entre tumor na próstata, acometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica e doença extraprostática	15
Figura 4 - Curva <i>ROC</i> para acometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica.....	49
Figura 5 - Curva <i>ROC</i> para extensão extraprostática	49
Figura A1 - Distribuição do PSA dos pacientes submetidos à prostatectomia radical	129
Figura A2 - Distribuição da idade dos pacientes submetidos à prostatectomia radical	129
Figura A3 - <i>Q-Q plots</i> para o PSA e a idade dos pacientes (eixo das abscissas: valores normais esperados; eixo das ordenadas: valores observados).....	129
Figura A4 - Peça cirúrgica de prostatectomia radical	130
Figura A5 (A e B) – Peça cirúrgica de prostatectomia radical – secção da margem apical.....	130
Figura A6 (A e B) - Peça cirúrgica de prostatectomia radical - secção da margem vesical	131
Figura A7 –Exame macroscópico da peça de prostatectomia radical – secção da peça após a secção das margens uretral e vesical	131
Figura A8 –Padrão 1 de Gleason (área focal no caso 146). Nódulo bem circunscrito de glândulas separadas por mínimo estroma. (HE 40X) ..	132
Figura A9 - Detalhe da Figura A8 (HE 100X)	132
Figura A10 - Padrão 2 de Gleason (área focal no caso 319). A neoplasia não é tão bem delimitada como no padrão 1 e há maior distância entre os ácinos neoplásicos. (HE 100X)	133
Figura A11 - Detalhe da Figura A10 (HE 200X).....	133
Figura A12 - Padrão 3 de Gleason (caso 250). Caráter infiltrativo, com glândulas atípicas pequenas e com estroma variável entre as glândulas (HE 100X).....	134

Figura A13 - Detalhe da Figura A12 (HE 200X)	134
Figura A14 - Padrão 4 de Gleason (caso 119). Maior proximidade entre os ácinos – observa-se fusão glandular, arranjos cribriformes ou glândulas pouco definidas. (HE 100X).....	135
Figura A15 - Padrão 4 de Gleason em maior aumento (caso 413). (HE 200X)	135
Figura A16 - Padrão 5 de Gleason (caso 27) O arranjo da neoplasia é quase que totalmente sólido – há perda quase total dos lumens glandulares. Inclui-se o aspecto em comedocarcinoma (massa sólida de células neoplásicas com necrose isquêmica central). (HE 40X)	136
Figura A17 - Padrão 5 de Gleason em maior aumento (caso 188) (HE 400X).....	136
Figura A18 - Invasão perineural (setas) – caso 10 (HE 100X).....	137
Figura A19 - Invasão perineural e intraneural (setas) – caso 79 (HE 200X).....	137
Figura A20 - Invasão perineural e intraneural (setas) – caso 162 (HE 400X).....	138
Figura A21 - Invasão vascular (setas) – caso 204 (HE 100X)	138
Figura A22 - Invasão vascular (seta) – caso 204 (HE 200X).....	139
Figura A23 - Invasão vascular (seta) – caso 298 (HE 40X).....	139
Figura A24 - Invasão vascular (seta) – caso 522 (HE 40X).....	140
Figura A25 - Detalhe da Figura A25 (invasão vascular) – caso 522 (HE 200X) ...	140
Figura A26 - Peça de prostatectomia radical com margem de ressecção cirúrgica livre (ausência de tumor junto à tinta nanquim preta - setas) – caso 233 (HE 100X)	141
Figura A27 - Peça de prostatectomia radical com margem de ressecção cirúrgica acometida (presença de tumor junto à tinta nanquim verde - setas) – caso 155 (HE 100X)	141
Figura A28 - Peça de prostatectomia radical (caso 234) – extensão extraprostática ausente (tumor não atinge o tecido adiposo setas) (HE 100X).....	142
Figura A29 - Peça de prostatectomia radical (caso 369) – extensão extraprostática presente (tumor atinge o tecido adiposo - seta) (HE 100X)	142
Figura A30 - Invasão de vesícula seminal (setas) (caso 209) (HE 40X).....	143
Figura A31 - Invasão de vesícula seminal (setas) (caso 447) (HE 200X).....	143
Figura A32 - Neoplasia intraepitelial prostática (setas) (caso 17) (HE 200X)	144

Figura A33 - Detalhe da Figura A33 (setas) (caso 17) (HE, 400X).....	144
Figura A34 - Biopsia de próstata (biopsia do caso 338) – glomerulações (setas) (HE 100X)	145
Figura A35 - Biopsia de próstata (biopsia do caso 184) – micronódulos colágenos (setas) (HE 200X)	145

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma de próstata apresenta elevada morbidade e mortalidade. Em nosso meio, há poucos estudos de grandes séries de pacientes baseadas em características clínicas e anatomopatológicas sobre o adenocarcinoma prostático localizado. Além disso, não há consenso sobre a amostragem das peças cirúrgicas de prostatectomia radical. Para obter dados sobre essas três características e determinar correlações entre elas, foi realizado este estudo.

Método: Foram pesquisadas 1.534 espécimes, sendo 1.025 peças cirúrgicas de prostatectomia radical e 509 biopsias ecoguiadas de próstata. As peças cirúrgicas foram examinadas na sua totalidade (550 casos – Grupo 1) ou parcialmente (475 casos – Grupo 2 –, comparáveis pela idade, PSA, estadiamento clínico e escore de Gleason aos casos do Grupo 1). Biopsias prostáticas ecoguiadas de 509 pacientes do Grupo 1 também foram avaliadas (Grupo 3). Foram anotadas idade, PSA sérico e realizada descrição detalhada dos achados anatomopatológicos dos casos Grupo 1, avaliando o escore de Gleason, a relação da neoplasia com as margens cirúrgicas, extensão extraprostática, invasão de vesículas seminais, invasão perineural e vascular, multifocalidade, neoplasia intraepitelial prostática de alto grau e estadiamento patológico. Os casos do Grupo 2 foram comparados aos casos do Grupo 1, em relação ao estado das margens cirúrgicas e da extensão extraprostática, para determinar o papel da amostragem da peça cirúrgica de prostatectomia radical. Os achados da biopsia (Grupo 3) – topografia e escore de Gleason – também foram comparados aos achados dos casos do Grupo 1 para estabelecimento de correlações sobre o estado das margens cirúrgicas e extensão extraprostática. Foram realizadas análises multivariadas e univariadas e construção de curvas *ROC* na tentativa de predizer informações que possam auxiliar ao cirurgião na determinação de prognóstico de seus pacientes.

Resultados: A idade média dos pacientes do Grupo 1 foi 62,8 anos e o valor médio do PSA foi 6,6 ng/ml. As margens cirúrgicas estavam acometidas em um terço dos casos, extensão extraprostática foi observada em um quarto dos casos e o escore de Gleason predominante das peças cirúrgicas foi 7 (o escore predominante das biopsias foi 6). Os achados determinantes de estadiamento pT3 foram mais frequentes em pacientes acima de 70 anos, com PSA maior que 10,0 ng/ml e escore de Gleason das biopsias igual ou maior que 7. As análises multivariadas e

univariadas tiveram correlações da multifocalidade, infiltração vascular, invasão perineural, estado das margens de ressecção e extensão extraprostática com o estadiamento. A amostragem completa da peça de prostatectomia radical permitiu detecção mais fidedigna das margens cirúrgicas comprometidas e da doença extraprostática. As curvas *ROC* mostraram maior sensibilidade e especificidade do PSA, comparado ao escore de Gleason da biópsia, para predição do acometimento neoplásico das margens cirúrgicas e da extensão extraprostática da neoplasia.

Conclusões: Os padrões clínicos e histopatológicos relacionados ao adenocarcinoma da próstata observados neste trabalho assemelham-se aos padrões estabelecidos na literatura. O PSA e o escore de Gleason da biópsia, bem como sua topografia e o número de regiões acometidas pelo adenocarcinoma à biópsia são variáveis que permitem correlação e predição dos achados anatomopatológicos e de estadiamento. A amostra completa da peça cirúrgica de prostatectomia radical é superior à amostra parcial para a determinação do comprometimento das margens cirúrgicas, extensão extraprostática e estadiamento patológico.

Palavras-chave: câncer da próstata, patologia, prognóstico, amostragem, antígeno prostático específico.

ABSTRACT

Introduction: Prostate adenocarcinoma has a high morbidity and mortality. In our country, there are few studies of large series of patients based on clinical and pathological data on localized prostate adenocarcinoma. Moreover, there is no consensus on the sampling of the surgical specimens of radical prostatectomy. To obtain data on these three characteristics and determine correlations among them, this study was conducted.

Methods: We studied 1,534 surgical specimens of radical prostatectomy (1,025) and prostate biopsies (509). The specimens were examined in its entirety (550 cases - Group 1) or partially (475 cases - Group 2 -), comparable for age, PSA, clinical stage and Gleason score to cases in Group 1). Prostate biopsies of 509 patients in Group 1 were also evaluated (Group 3). We recorded age, PSA and held detailed description of the pathological findings of Group 1 cases, assessing the Gleason score, the relationship of the tumor with surgical margins, extraprostatic extension, seminal vesicle invasion, perineural and vascular invasion, multifocality, high grade prostatic intraepithelial neoplasia and pathological stage. Group 2 cases were compared to Group 1 cases with respect to the status of surgical margins and extraprostatic extension, to determine the role of sampling of the radical prostatectomy surgical specimen. The findings of the biopsy (Group 3) - topography and Gleason score - were also compared with the findings of the cases in Group 1 to establish associations on the status of surgical margins and extraprostatic extension. We performed univariate and multivariate analysis and determined ROC curves in an attempt to predict information that may assist the surgeon in determining the prognosis of their patients.

Results: The mean age of patients in Group 1 was 62.8 years and mean PSA was 6.6 ng / ml. Surgical margins were affected in one third of cases, extraprostatic extension was seen in one quarter of cases and the predominant Gleason score of surgical specimens was 7 (the predominant score of the biopsies was 6). The findings in determining staging pT3 were more frequent in patients over 70 years, with PSA levels greater than 10.0 ng / ml and biopsy Gleason score equal or greater than 7. Univariate and multivariate analysis showed correlations for multifocality, vascular infiltration, perineural invasion, status of surgical margins and extraprostatic extension with the staging. Complete sampling of the radical prostatectomy specimen

allowed more reliable detection of compromised surgical margins and extraprostatic disease. ROC curves showed higher sensitivity and specificity of PSA, compared to biopsy Gleason score, to predict the neoplastic involvement of surgical margins and extraprostatic extension of prostate cancer.

Conclusions: The clinical and pathological patterns related to prostate adenocarcinoma observed in this study are similar to standards established in the literature. The PSA and biopsy Gleason score, as well as its topography and the number of regions affected by adenocarcinoma on biopsy are variables that allow correlation and prediction of histology and staging. The complete sample of the specimen of radical prostatectomy is superior to partial sample for the determination of surgical margin involvement, extraprostatic extension and pathological stage.

Key-words: prostate cancer, pathology, prognosis, sampling, prostate specific antigen.

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

O adenocarcinoma da próstata continua apresentando elevada morbidade e mortalidade. É o tipo de câncer mais comum e o segundo em mortalidade no sexo masculino. Nos Estados Unidos, no ano de 2008, houve 186.320 novos casos e ocorreram 28.660 óbitos em decorrência desse câncer. Em 2010, serão provavelmente registrados cerca de 52.000 novos casos no Brasil, correspondendo a um risco estimado de 54 novos casos para cada 100.000 habitantes (1-4).

Estudos publicados em 1978 pelo *American College of Surgeons* sobre o estágio clínico do câncer de próstata, no momento do diagnóstico, encontraram menos de 30% dos pacientes com doença localizada (estádios T1 – T2). Metástases em linfonodos foram verificadas em um terço dos pacientes e mais da metade dos pacientes com linfonodos negativos, tratados com prostatectomia radical ou radioterapia, evidenciaram tumor em dez anos (4-7).

A forma de apresentação da doença mudou, após a introdução, na prática clínica, da avaliação sérica do antígeno prostático específico (PSA). Tal fato, associado ao impacto causado pela facilidade de realização de biopsias prostáticas transretais ecoguiadas, difundiram o diagnóstico e o tratamento do câncer de próstata em fase inicial, alterando a apresentação dos pacientes. Os estádios T1 e T2 representam, no momento, 90% dos diagnósticos em programas de detecção e, nas peças cirúrgicas de prostatectomia radical examinadas pelo patologista, cerca de dois terços dos casos são restritos à próstata (8-13).

Apesar da evidente melhora dos resultados obtidos, não existe consenso entre as organizações de saúde a respeito do rastreamento do câncer de próstata. Contra esse rastreamento argumenta-se que não existem evidências conclusivas de que a detecção e o tratamento em fases iniciais tenham influência na mortalidade específica por câncer de próstata. Por outro lado, a favor do rastreamento, há evidências de que ele é responsável pelo declínio da mortalidade. Dois grandes estudos para a avaliação dos efeitos do rastreamento para câncer de próstata, o *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* e o *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*, tentaram esclarecer essa questão. Ambos mostraram declínio da mortalidade relativamente pequeno, comparado ao grande número de pacientes diagnosticados e tratados desse câncer (14-17).

O PSA é uma seroprotease de regulação andrógena, presente no líquido seminal, produzido tanto pela próstata normal, quanto pelo carcinoma prostático. A

arquitetura prostática mantém as moléculas de PSA confinadas e apenas uma pequena porção delas tem acesso ao sistema circulatório. A concentração do PSA no líquido seminal é de cerca de 10^5 vezes maior do que a sua concentração plasmática. As moléculas de PSA circulam no plasma tanto na forma livre (não complexadas) quanto ligadas a proteases inibidoras (complexadas). As formas livres de PSA representam cerca de 5 % a 35 % da quantidade total de PSA circulante; as formas complexadas, 65% a 95%. Elevações plasmáticas de PSA ocorrem como resultado da desestruturação da arquitetura prostática normal, permitindo que moléculas de PSA se difundam no tecido prostático e ganhem acesso ao sistema circulatório. Esse fato pode ocorrer em várias afecções prostáticas (câncer da próstata, infarto da próstata, hiperplasia nodular prostática e prostatite) ou em casos de manipulação local (massagem, biopsia, ressecção transuretral da próstata, etc.). Níveis elevados de PSA em pacientes portadores de câncer de próstata não podem ser explicados pelo aumento de sua síntese. A produção do PSA é menor nos tecidos prostáticos cancerosos, quando comparada à dos tecidos prostáticos normais. A desestruturação da arquitetura prostática, nos casos de câncer, é o que permite que grande quantidade de PSA alcance o sistema circulatório (18-22).

O PSA foi aprovado como marcador de acompanhamento do câncer prostático em 1986 e, como teste de detecção, em 1994. A dosagem dos níveis sanguíneos do PSA tornou-se prática comum, permitindo a identificação da doença ainda em fases iniciais, o que não seria possível com a utilização apenas do toque retal. A avaliação anual utilizando a dosagem do PSA e o toque retal aumentaram a incidência de diagnóstico e elevaram a incidência de tumores localizados e com grande chance de cura após sua ressecção. O PSA é o marcador tumoral mais eficaz entre todos os marcadores de câncer, mas não é um marcador perfeito: ele apresenta baixa sensibilidade e especificidade para identificar pacientes em risco de serem portadores de câncer de próstata. Existem controvérsias relativas aos níveis de normalidade do PSA sérico, pois etnia, idade e índice de massa corporal influenciam nos níveis sanguíneos de PSA. Homens negros sem câncer de próstata apresentam níveis mais elevados de PSA quando comparados com os brancos. Obesos apresentam níveis sanguíneos de PSA mais baixos, por conseguinte, risco de diagnóstico tardio mais elevado (8, 23-27).

A detecção de câncer de próstata está relacionada com os níveis plasmáticos de PSA. À época da aprovação da dosagem do PSA como ferramenta para

detecção precoce do câncer da próstata, em 1994, o valor de 4,00 ng/ml foi recomendado como referência para a biopsia. A sensibilidade e a especificidade desse nível de PSA são de 20% e de 94%, respectivamente. Além da baixa sensibilidade, a utilização do ponto de corte de 4,0 ng/ml apresenta um valor preditivo positivo de apenas 37% e um valor preditivo negativo de 91 %, o que se traduz na probabilidade de 25% de se ter câncer de próstata em pacientes com níveis de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml (28-32).

Como a biopsia prostática ecoguiada é raramente realizada em pacientes com baixos níveis de PSA, é difícil comprovar a sensibilidade e especificidade desse teste. O *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)* foi o primeiro estudo a avaliar a incidência e a agressividade do câncer de próstata em homens com níveis sanguíneos de PSA abaixo de 4,0 ng/ml e toque retal sem alterações. Entre os pacientes com níveis de PSA menor ou igual a 0,5 ng/ml, de 0,6 a 1,0 ng/ml, de 1,1 a 2,0 ng/ml, de 2,1 a 3,0 ng/ml e de 3,1 a 4,0 ng/ml, a incidência de câncer de próstata foi de 7%, 10%, 17%, 24% e 27%, respectivamente. A incidência de câncer em pacientes com níveis de PSA acima de 2,0 ng/ml diferiu pouco daquela observada em pacientes com níveis de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/ml. Esse estudo indicou que a presença de câncer de próstata não é rara em pacientes com PSA abaixo de 4,0 ng/ml e que mesmo pacientes com PSA abaixo de 1,0 ng/ml apresentaram doença agressiva. A utilização de níveis apenas acima de 4,0 ng/ml pode retardar a detecção de cânceres agressivos (33-37).

Como consequência do rastreamento, o risco de detecção do câncer da próstata durante a vida subiu para 16%, enquanto o risco de óbito pelo carcinoma é de 3,4%. Essa discrepância entre incidência e mortalidade é atribuída, em parte, ao aumento na detecção de tumores com crescimento lento e comportamento relativamente benigno em homens assintomáticos, os quais provavelmente não necessitariam de tratamento ao longo da vida. Isso acarreta questionamentos sobre terapias radicais desnecessárias, potencialmente associadas a efeitos adversos significativos (32, 38-43).

A prostatectomia radical é o tratamento de escolha para homens com câncer da próstata localizado e expectativa de vida superior a 10 anos. A cirurgia pode ser realizada por via retropúbica, perineal, laparoscópica ou por via robótica. O objetivo, por qualquer abordagem, é a erradicação da doença (44-52).

A maior frequência de diagnóstico do câncer de próstata em estádios iniciais (T1 – T2) aumentou o número de intervenções cirúrgicas com intenção curativa. Entre 1987 e 1992, registrou-se nos Estados Unidos aumento de 460% no número de operações, que somaram 39.157 intervenções (53). Com o objetivo de diminuir a morbidade relacionada aos procedimentos cirúrgicos, muitos pesquisadores têm trabalhado no refinamento da prostatectomia, com a preocupação de que não se comprometam os princípios oncológicos de cura da neoplasia. Nesse ponto, a avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica é fundamental. Os objetivos essenciais do estudo anatomopatológico da próstata são estabelecer o estadiamento e o escore de Gleason (sistema de graduação preconizado para avaliação de adenocarcinomas prostáticos), bem como verificar o comprometimento das margens de ressecção cirúrgica e a presença de doença extraprostática, fornecendo assim informações que orientem a melhor conduta terapêutica complementar (54).

A histologia da próstata mostra dois componentes fundamentais: as glândulas e o estroma. As glândulas são constituídas de ácinos e ductos excretores revestidos por células secretoras cúbicas ou cilíndricas. Abaixo dessas células há uma fileira, contínua ou não, de células basais. Há ainda uma terceira população de células epiteliais neuroendócrinas. O estroma prostático é constituído de tecido fibroso e muscular liso com quantidade variável de fibras elásticas. Principalmente no ápice, observam-se, na própria espessura do parênquima prostático, fibras musculares estriadas esqueléticas que se estendem para o diafragma urogenital (55-57).

Os adenocarcinomas constituem a neoplasia mais comum da próstata. Classicamente, localizam-se na periferia da glândula e variam de tumores bem diferenciados, por vezes, difíceis de serem distinguidos da próstata normal, a neoplasias pouco diferenciadas ou mesmo indiferenciadas, dificultando o estabelecimento de sua origem prostática. Um achado comum no adenocarcinoma é a presença de camada única de células epiteliais (células secretoras), formando o epitélio ductal e acinar; as glândulas prostáticas não neoplásicas, por sua vez, apresentam camada de células basais abaixo da camada de células secretoras. O reconhecimento das células basais, entretanto, não é evidente em todos os casos, sendo necessário utilizar métodos especiais de estudo (por exemplo, a imunohistoquímica) para caracterizar a sua presença. O adenocarcinoma convencional não promove uma resposta desmoplásica ou mixoide ou mesmo inflamatória do

estroma prostático, fazendo com que a avaliação da morfologia estromal não seja de importância diagnóstica. Apenas três achados morfológicos são considerados característicos de adenocarcinoma da próstata, pelo fato de não terem sido ainda observados em glândulas prostáticas benignas: invasão perineural, fibroplasia mucinosa (micronódulos colágenos) e glomerulações (58-67).

Numerosos sistemas de classificação foram propostos para o câncer da próstata. A principal controvérsia é se a graduação deve considerar apenas a diferenciação glandular, a diferenciação glandular associada à atipia nuclear ou se a graduação deve levar em conta o padrão neoplásico predominante ou o menos diferenciado. O sistema de Gleason é o mais utilizado e é recomendado pela Organização Mundial da Saúde desde 1993. Nos espécimes de prostatectomia radical, ele é um dos fatores de predição de prognóstico mais relevantes para a avaliação pós-operatória. Fundamenta-se em padrões arquiteturais; atipia nuclear não é avaliada. A atipia nuclear é adotada em alguns sistemas, correlaciona-se com o prognóstico, mas não há evidência de que adicione informação prognóstica independente daquela obtida pela avaliação arquitetural (68-71).

O sistema de Gleason define cinco padrões histológicos de graduação, com diferenciação decrescente. Nos padrões 1 a 3, de maneira geral, há manutenção da morfologia glandular fundamental, com diferenciação luminal em praticamente todas as glândulas. No padrão 4, há perda parcial dessa morfologia e fusão glandular e, no padrão 5, a perda é quase total. O adenocarcinoma da próstata apresenta heterogeneidade morfológica acentuada e, frequentemente, mais de um padrão está presente. O padrão prevalente, denominado padrão primário, e o segundo, denominado padrão secundário, são somados para obter-se o chamado escore de Gleason, recomendando-se que todos os elementos dessa soma sejam mencionados (por exemplo, escore de Gleason 3+4=7). Se o tumor apresentar apenas um padrão, o escore de Gleason é obtido duplicando aquele padrão (por exemplo, escore de Gleason 3+3=6). Tumores com escore 2, 3 ou 4 apenas excepcionalmente são reconhecidos, pois o padrão 1 é muito raro e o padrão 2 frequentemente está associado a áreas padrão 3, o que resulta num escore de 5. Alguns autores propuseram que em material de biopsias prostáticas por agulha, os escores de 2 a 4 não sejam diagnosticados (o escore 5 seria o valor “mínimo” para esse tipo de material). Os escores 6 e 7 são os mais comuns e constituem a maioria absoluta observada na literatura. O sistema de Gleason não considera padrões que

correspondem a menos de 5% dos tumores ou padrões terciários. Em espécimes de prostatectomia radical, entretanto, a presença de um componente terciário representado por um padrão mais elevado afeta de maneira adversa o prognóstico dos pacientes e sua presença deve ser anotada no laudo anatomopatológico como um adendo aos padrões primário e secundário. Nas biopsias prostáticas ecoguiadas a conduta deve ser substituir o padrão secundário pelo terciário de valor mais elevado (72-76). O sistema de Gleason usa um diagrama esquemático que funciona como escala de analogia visual, facilitando o diagnóstico (Figura 1).

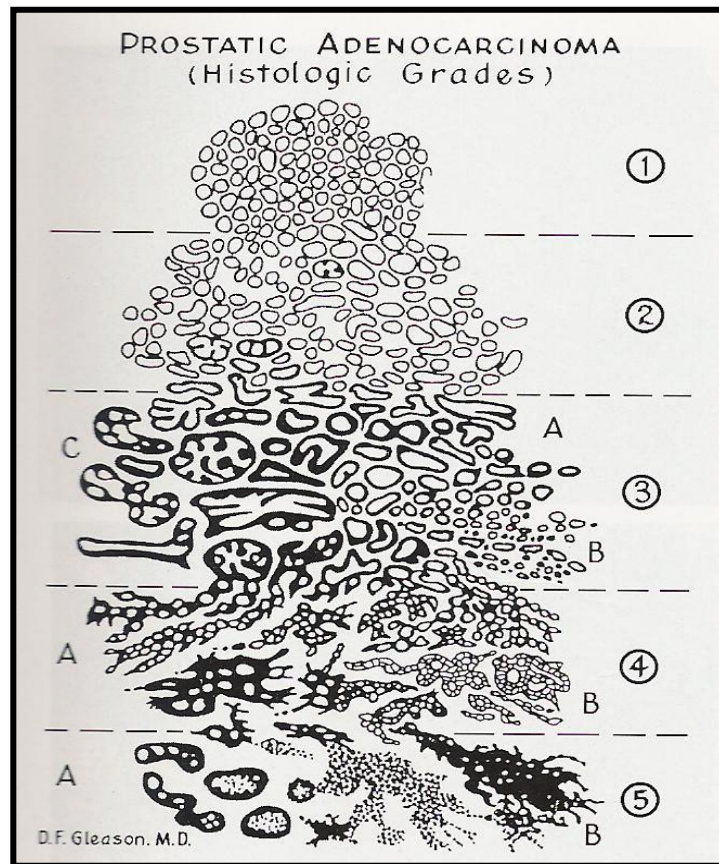


Figura 1 - Esquema da representação do adenocarcinoma da próstata de acordo com o sistema de Gleason (Gleason e Mellinger, 1974).

Padrão

Descrição microscópica

- 1 A neoplasia é constituída por nódulo bem circunscrito de glândulas separadas, de tamanho intermediário, aproximadamente iguais em tamanho e formato, com mínimo desarranjo arquitetural; há pouco espaço entre os ácinos neoplásicos e não há caráter infiltrativo.
- 2 Não há caráter infiltrativo, sendo o diagnóstico feito pelo desarranjo arquitetural mais acentuado; a neoplasia não é tão bem delimitada como no padrão 1 e há maior distância entre os ácinos neoplásicos.
- 3 Há nítido caráter infiltrativo, com glândulas atípicas pequenas, por vezes, entre glândulas benignas e com estroma variável entre as glândulas; raramente pode ocorrer arranjo cribriforme (este último, quando presente, determina que a neoplasia seja, no mínimo, padrão 3).
- 4 Além do caráter infiltrativo há maior proximidade entre os ácinos – observa-se fusão glandular, arranjos cribriformes ou glândulas pouco definidas.
- 5 O arranjo da neoplasia é sólido – há perda quase total dos lumens glandulares, não raro observando-se células neoplásicas isoladas ou em arranjo trabecular; inclui-se o aspecto em comedocarcinoma (massa sólida de células neoplásicas com necrose isquêmica central).

Em 2005, nos Estados Unidos, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica propôs uma modificação do sistema de Gleason, em função dos novos conhecimentos anatomopatológicos relacionados ao adenocarcinoma prostático, com o objetivo de aperfeiçoar sua utilização (77). Uma nova escala de analogia visual foi proposta (Figura 2) e foram estabelecidas novas considerações para padrões terciários, graduação quando o padrão secundário apresenta uma representação limitada, graduação separada de nódulos tumorais isolados presentes na peça de prostatectomia radical, graduação separada das biopsias ecoguiadas (por área biopsiada) e graduação para variantes do adenocarcinoma da próstata. Além disso, na tentativa de obter melhor correlação entre o observado na biopsia prostática ecoguiada e os achados na peça cirúrgica de prostatectomia radical, foi proposta também uma interpretação qualitativa da graduação do adenocarcinoma: adenocarcinoma bem diferenciado (correspondente aos escores de Gleason 2, 3 e 4), adenocarcinoma moderadamente diferenciado (correspondente aos escores de Gleason 5 e 6), adenocarcinoma moderadamente/pouco diferenciado (correspondente ao escore de Gleason 7) e adenocarcinoma pouco diferenciado (correspondente aos escores de Gleason 8, 9 e 10). Finalmente, há ainda a proposição de agrupar os adenocarcinomas prostáticos, de maneira semelhante ao já realizado para outras neoplasias (carcinomas de colo uterino, cólon e para a própria neoplasia intraepitelial prostática) em tumores de baixo e alto grau (78-80). Em relação a essa última sugestão, é importante lembrar a observação de Morris em 1994 (81): se por um lado certamente diminui a discordância das observações, por outro lado diminui a quantidade e o grau de detalhamento das informações transmitidas pelo patologista. Além disso, a graduação de qualquer variável em categorias por si só possivelmente prejudicaria a reprodutibilidade ao incluir um fenômeno biológico contínuo em categorias (82), já que existe a observação experimental de que, ao realizar julgamentos subjetivos de contínuos visuais (que correspondem exatamente ao que é feito por um patologista ao graduar a intensidade de um processo inflamatório, uma displasia ou uma neoplasia, por exemplo) ou auditivos, o ser humano tende a empregar sempre sete categorias de julgamento (83). Ainda não há, na literatura, trabalhos que contemplem grandes séries referentes à aceitação ou resultados da utilização dessas modificações.

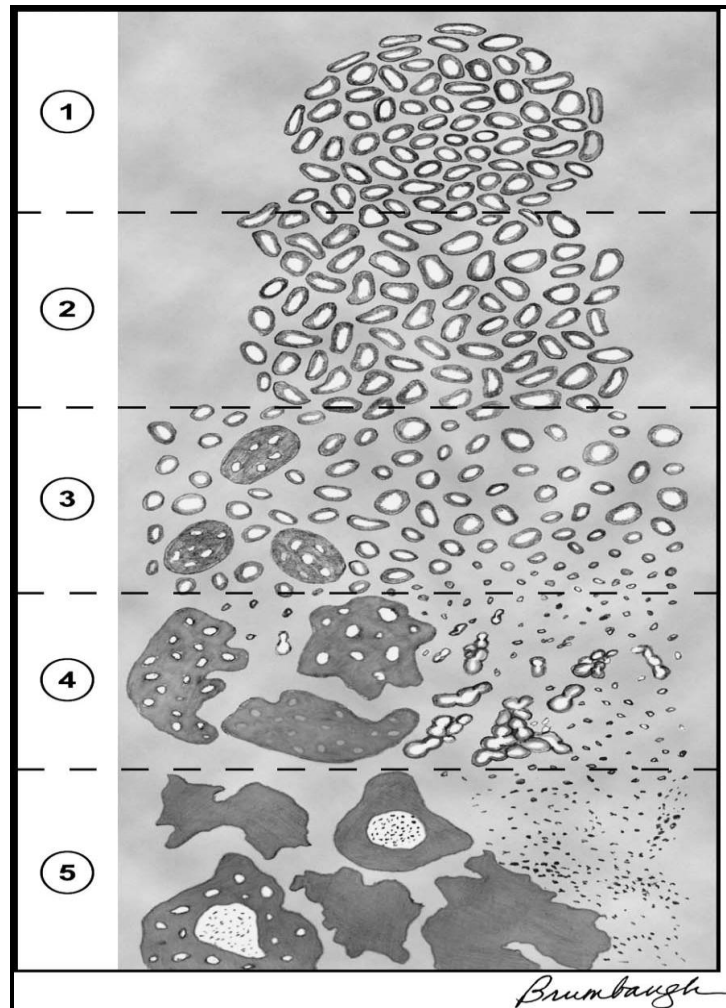


Figura 2 - Esquema da representação do adenocarcinoma da próstata de acordo com o sistema de Gleason modificado (Epstein et al, 2006).

Padrão

Descrição microscópica

- 1** Nódulo circunscrito de ácinos neoplásicos justapostos, mas separados, uniformes, arredondados ou ovais, de tamanho médio (maiores que os do padrão 3).
- 2** Relativamente semelhante ao padrão 1, mas não tão bem delimitado, podendo ser observada mínima infiltração na periferia do nódulo. Os ácinos neoplásicos são menos uniformes e há maior distância entre eles.
- 3** Ácinos com tamanho e formato variável, menores que nos padrões 1 e 2, com infiltração entre glândulas benignas e com estroma interposto variável. Pequenos nódulos cribriformes bem circunscritos.
- 4** Microácinos fundidos, com lumens mal definidos. Arranjos cribriformes maiores e mais irregulares que os do padrão 3. Aspecto hipernefroma-like.
- 5** Neoplasia sólida, sem diferenciação glandular, com células neoplásicas isoladas ou em arranjo sólido, trabecular; comedocarcinoma circundado por massas papilares, cribriformes ou sólidas.

O escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada (bem como seus padrões primário e secundário) é um dos fatores fundamentais, junto do PSA sérico e seus derivados, levado em consideração no processo de aconselhamento dos pacientes relacionado ao tratamento do adenocarcinoma da próstata, correlacionando esses achados com estratificação de risco, estadiamento, evolução e desfecho dos pacientes em vários modelos desenvolvidos na literatura (7, 22, 84-107).

No estudo anatomopatológico da peça cirúrgica de prostatectomia radical as variáveis que devem ser avaliadas são o tipo histológico da neoplasia, o escore de Gleason, o estadiamento patológico, as margens cirúrgicas de ressecção, o volume tumoral, o acometimento dos linfonodos, a presença de extensão extraprostática, invasão das vesículas seminais, invasão perineural, invasão vascular e neoplasia intra-epitelial prostática de alto grau (108-128). Dessas variáveis, o escore de Gleason, o estadiamento patológico e as margens cirúrgicas de ressecção constituem fatores prognósticos categoria I de acordo com o *College of American Pathologists* (CAP) (129-134).

Margens cirúrgicas comprometidas ou positivas são um indicador de que um tumor não foi completamente excisado e representam importante fator prognóstico pós-operatório. Na peça cirúrgica de prostatectomia radical, as margens cirúrgicas avaliadas são as margens apical, vesical, anterior, posterior e posterolateral (essas três últimas frequentemente agrupadas como margens circunferenciais ou radiais). Um resultado de ressecção completa do tumor com margens cirúrgicas negativas ou livres constitui um dos objetivos fundamentais da prostatectomia radical. As margens cirúrgicas comprometidas, na peça de prostatectomia radical, decorrem de causas diversas, podendo ocorrer por erro do patologista (falso positivo), ou relacionadas ao ato cirúrgico; a incidência desse achado varia de 10% a 48% dos casos independentemente da forma de cirurgia (aberta, laparoscópica ou robótica). A presença e extensão das margens cirúrgicas comprometidas constituem um fator de risco independente para a recorrência locorregional da doença e para a mortalidade relacionada ao adenocarcinoma da próstata, e apresentam ainda clara correspondência com a recidiva bioquímica e com a necessidade de tratamento adjuvante (46, 135-161).

Alguns estudos, todavia, se contrapõem a esses dados, ao demonstrar que, quando fatores como padrões de Gleason 4 ou 5, invasão de vesículas seminais ou

metástases em linfonodos estão presentes, o status das margens cirúrgicas não tem papel na determinação de desfechos clínicos. A discussão sobre o fato de as margens cirúrgicas positivas representarem um reflexo de um tumor com biologia “desfavorável”, erro técnico ou ambos, permanece não solucionada. Fica claro, por exemplo, que uma incisão intraprostática em um tumor órgão-confinado (levando a uma classificação de estadiamento designada por alguns autores como pT2+ ou pT2X) apresenta um prognóstico diferente do que o achado de margens comprometidas num tumor de alto grau com extensão extraprostática bem documentada. Nesse último cenário, parece óbvio estar-se diante de um tumor cujas células adquiriram a agressividade necessária para ultrapassar os limites da próstata e que, se ressecado incompletamente, provavelmente poderá crescer localmente e disseminar-se pela e para além da pelve. Nesse contexto, Karakiewicz et al. (150) num estudo multi-institucional de 5.831 pacientes submetidos à prostatectomia radical indicaram que o risco mais elevado de recorrência bioquímica estava associado à presença de margens cirúrgicas positivas associadas a um escore de Gleason entre 7 e 10 e à invasão de linfonodos; a associação desses fatores representava um efeito adverso maior que cada um deles isoladamente. Em contraste, Freedland et al. (162), num grupo de 1.273 pacientes, referiram que a associação de margens cirúrgicas positivas e extensão extraprostática não representavam um cenário mais adverso que cada um desses fatores isolados, sugerindo que ambos os achados tinham significado semelhante em relação à recorrência bioquímica. Com base em seus achados, esses autores propuseram que os casos com margens cirúrgicas comprometidas fossem considerados também como pT3. Outros estudos, todavia, não encontraram diferença em relação à recidiva bioquímica entre os casos diagnosticados como pT2+ e os casos de tumores órgãos-confinados com margens cirúrgicas livres (pT2). Apesar das incertezas e discrepâncias desses achados em relação ao significado prognóstico do status das margens cirúrgicas, o comprometimento das margens de ressecção é uniformemente reconhecido como adverso e deve ser evitado ao máximo.

Ainda em relação às margens de ressecção, diversos trabalhos procuraram fornecer informações referentes à localização, número e extensão das margens cirúrgicas positivas. Os locais mais comuns de comprometimento das margens cirúrgicas por incisão intraprostática são o ápice e a região junto ao feixe neurovascular, posterolateralmente. A diferença do risco de recorrência entre uma

margem positiva focal ou única e uma margem positiva extensa ou multifocal foi demonstrada em alguns trabalhos, mas contestada por outros (138, 147, 159, 163-165).

Na peça cirúrgica de prostatectomia radical, as margens cirúrgicas foram consideradas por Mazzucchelli et al. (134) como livres, duvidosas, focalmente comprometidas ou extensamente comprometidas, com prognóstico correspondentemente pior. Sofer et al (163). verificaram que a recorrência bioquímica era mais prevalente em homens com múltiplas margens positivas que naqueles com apenas uma margem comprometida, mas não havia associação com a localização da margem comprometida. Ao contrário, Eastham et al. (146), numa análise de 2.442 casos, sugeriram que a recorrência bioquímica foi influenciada pela localização específica das margens positivas, com um comprometimento da margem posterolateral como o mais significativo, seguido pelo comprometimento da margem apical. Especificamente sobre a margem apical, o significado do seu comprometimento como fator prognóstico adverso ainda é alvo de discussão. Alguns estudos demonstraram que o acometimento da margem apical isoladamente está associado com taxas mais elevadas de recorrência e com intervalos mais curtos de progressão (154, 166, 167), enquanto outros estudos não mostraram associações (168, 169). Finalmente, em outros estudos, pacientes com margens de ressecção acometidas pelo tumor na base da próstata, com invasão do colo vesical, apresentaram um maior risco de recorrência bioquímica que aqueles com margens comprometidas em outras topografias, com um padrão prognóstico intermediário entre os pacientes que apresentam extensão extraprostática isolada e os pacientes que apresentam acometimento de órgãos adjacentes (109, 144). Permanece uma questão ainda não resolvida o fato de que a margem acometida em uma topografia, mas não em outra, possa predizer a recorrência da doença. Várias teorias têm sido propostas, incluindo: (1) a ocorrência de artefatos que levem a uma interpretação de margem falso-positiva na região apical, pelo patologista, (2) a falta de um suporte estromal adequado para o tumor nessa região, levando a uma vascularização reduzida e à destruição de tumor residual e (3) a abundância de tecido neurovascular na região posterolateral da próstata, favorecendo a migração das células neoplásicas ao longo dos nervos.

Extensão extraprostática é o termo recomendado para se referir à extensão do tumor além dos limites normais da próstata, e é definida como invasão do câncer

de próstata no tecido periprostático adjacente. *Extensão extraprostática* deve ser usada em lugar de termos como *invasão da cápsula*, *penetração da cápsula*, *perfuração da cápsula* ou *extensão extracapsular*. Não existe uma cápsula verdadeira na próstata: seu limite é o próprio estroma glandular, embora, em certas regiões (por exemplo, posterolateralmente), haja uma camada de tecido, mais fibrosa que muscular, servindo como um limite relativamente nítido entre o estroma fibromuscular da próstata e o tecido conectivo envolvente. Em outras, entretanto, fibras musculares lisas do estroma se prolongam e penetram no conjuntivo adjacente, às vezes, fazendo trajetos longos. No ápice e anteriormente, não há demarcação nítida entre a próstata e as estruturas adjacentes (feixes de músculo esquelético do diafragma urogenital), o que dificulta o estabelecimento de extensão extraprostática nessas áreas. Na base da próstata, há uma continuidade das fibras musculares com o colo vesical e a parede das vesículas seminais. Assim sendo, não é correto referir-se a uma neoplasia que ultrapassa os limites da próstata como tendo extensão extracapsular (e muito menos deve ser utilizado o termo “infiltração da cápsula”), mas, sim, extensão extraprostática. Por causa das fibras musculares que se estendem para o conjuntivo periprostático, em alguns casos, é difícil avaliar a existência de extensão extraprostática. Os urologistas por vezes utilizam o termo “cápsula cirúrgica” para referir-se ao tecido fibroso que se forma por compressão e que separa nódulos hiperplásicos da zona de transição do parênquima comprimido das demais zonas (170).

É utilizada a presença de tumor junto ao tecido adiposo, ausente ou muito raro no interior da próstata, como marcador da extensão extraprostática (171, 172). Em alguns casos, todavia, o tumor localizado no espaço extraprostático pode causar uma reação desmoplásica estromal, que impede sua identificação em meio ao tecido adiposo. A presença de invasão perineural ou intraneural pelo adenocarcinoma em um feixe vasculonervoso de grande calibre (ou ao redor de gânglios periprostáticos) e de massas tumorais bem delimitadas além do limite prostático, com ou sem desmoplasia associada, também são consideradas como critérios para o diagnóstico de extensão extraprostática. A extensão extraprostática pode ser dividida em “focal” (com apenas algumas poucas glândulas neoplásicas fora da próstata) ou “não focal” (com um envolvimento mais substancial). Embora não haja descrição de um método padronizado para essa subdivisão, ela parece ter significado prognóstico. Alguns autores advogam que a determinação de níveis mensuráveis de extensão

extraprostática teria também importância para o prognóstico dos pacientes, mas essa idéia não é bem aceita em função da já mencionada má delimitação anatômica do limite prostático em algumas áreas. Outras abordagens quantitativas, ainda não validadas, seriam o número de blocos de parafina em que se observaria a extensão extraprostática e as medidas da profundidade e da extensão linear da extensão extraprostática (173).

O esquema da Figura 3 exemplifica as relações entre extensão extraprostática, acometimento de margens cirúrgicas e das vesículas seminais.

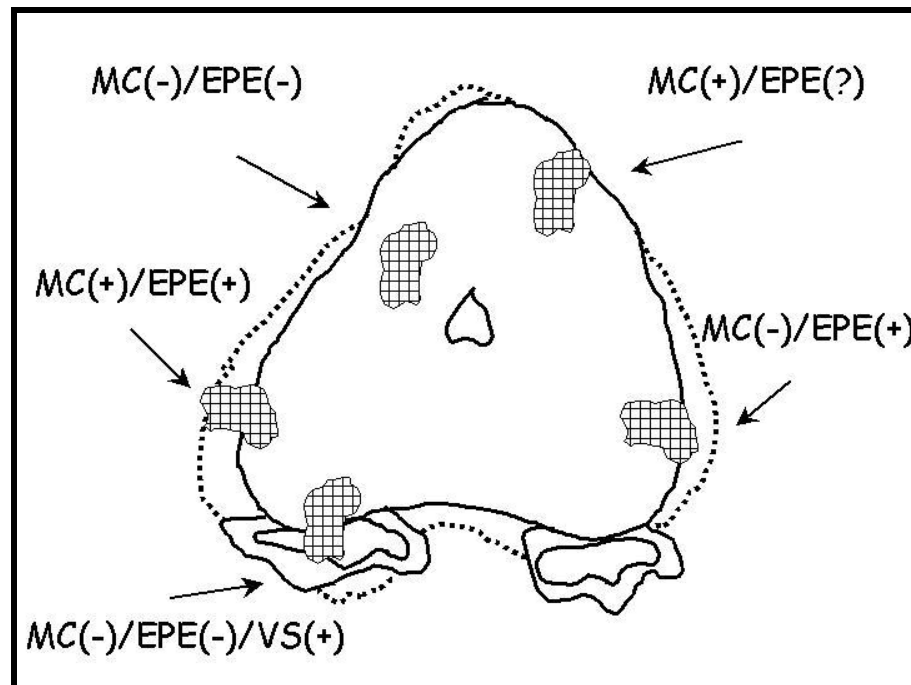


Figura 3 - Relação entre tumor na próstata, acometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica e doença extraprostática

Legenda - Áreas quadriculadas: tumor; MC: margem cirúrgica; EPE: extensão extraprostática; VS: vesícula seminal; Traço contínuo: limite prostático; Pontilhado: limite hipotético de ressecção cirúrgica.

Para o exame da peça cirúrgica de prostatectomia radical existem diversos protocolos. Todo método de amostragem empregado deve, ao menos teoricamente, garantir que cada tumor seja histologicamente identificado e classificado, graduado, quantificado e estadiado, além de permitir a análise de todos os fatores prognósticos

patologicamente importantes. Em relação à amostragem da peça cirúrgica de prostatectomia radical, não existe na literatura um consenso que determine a obrigatoriedade da amostragem completa ou parcial. Existem diversos protocolos que, em sua maioria, recomendam que havendo condições para realizá-la, deve-se optar pela amostragem completa, da glândula, das vesículas seminais e dos vasos deferentes. O racional por trás dessa recomendação reside no fato de que o exame macroscópico apresenta acurácia muito baixa para identificação dos tumores prostáticos, particularmente os multifocais (que constituem a grande maioria dos casos) e os tumores pequenos: menos de um quarto dos tumores T1c são identificados ao exame macroscópico (174-184).

Na rotina de análise anatomopatológica, a extensão da amostragem da peça cirúrgica, ou seja, a quantidade de próstata submetida a exame microscópico, é variável, sendo que em três trabalhos que abordaram esse tópico encontrou-se não mais que 12% dos patologistas que examinaram a próstata em sua totalidade (175, 183, 184). Os fatores custo e tempo são apontados como responsáveis pela amostragem parcial, que pode prejudicar a detecção de margens cirúrgicas positivas ou de extensão extraprostática. Tal fato tem implicações óbvias para o estabelecimento de procedimentos terapêuticos pós-prostatectomia radical (radioterapia ou quimioterapia) e para a sobrevida dos pacientes, que podem estar sendo subestadiados (134, 156, 180, 185).

A determinação do estadiamento patológico correto depende da análise acurada da peça cirúrgica de prostatectomia radical. Não há estágio pT1. O estágio T1 é uma categoria clínica que usa informações patológicas derivadas de análise de material proveniente de ressecção transuretral (RTU) ou de biopsias ecoguiadas da próstata. Embora a subdivisão do estágio clínico T2 em subcategorias (T2a, T2b e T2c) seja pertinente clinicamente, ela pode não se aplicar ao estadiamento patológico. A forma em que essa subdivisão foi estruturada não permite que se quantifique a extensão ou o tamanho de uma neoplasia intraglandular. Para as doenças órgão-confinadas é preferível usar uma categoria genérica pT2, associada a um comentário descritivo sobre a extensão e a distribuição do câncer na próstata. Essa abordagem poderia corrigir discrepâncias do estadiamento clínico, de acordo com os seguintes critérios:

- um único tumor de grande dimensão e que se estende bilateralmente,

- dois tumores de dimensões maiores, mas individualizados dentro de cada um dos lobos prostáticos,
- um tumor isolado de grande dimensão em um lobo, associado a múltiplos focos de neoplasia no outro lobo,
- dois ou mais focos de adenocarcinoma distribuídos em ambos os lobos.

Todos esses exemplos, de acordo com a orientação atual, seriam definidos como pT2c, embora sejam completamente diferentes em termos de extensão e volume tumoral. Essa subdivisão é difícil de ser estabelecida precisamente se não for realizada a amostragem completa da peça de prostatectomia radical, já que todos os casos classificados como pT2a ou pT2b poderiam ser pT2c. Outras mudanças seriam a adoção formal da categoria pT2+ (ou pT2X) para designar os casos com margem cirúrgica comprometida na ausência de extensão extraprostática, a subdivisão do estágio pT3a (definido como extensão extraprostática) em duas categorias (pT3a1 e pT3a2, por exemplo) em função da extensão, focal ou não, extraprostática, a classificação dos casos com acometimento das vesículas seminais e sem extensão extraprostática como pT2 e a exclusão do colo vesical como caracterizador de pT4 se invadido apenas microscopicamente, agrupando-o junto das vesículas seminais como pT3b (162, 186-191).

Metástases de adenocarcinoma da próstata envolvem principalmente os linfonodos regionais, ossos e pulmões (192-197). Os linfonodos pélvicos, na maioria dos casos, são os primeiros linfonodos acometidos pelas metástases (198-201). O acometimento pode ser macroscópico, embora na maioria dos casos a identificação seja feita no exame microscópico. O envolvimento precoce dos linfonodos consiste em depósitos subcapsulares de ácinos neoplásicos, quase sempre fundidos (202); o envolvimento dos tecidos moles adjacentes (extensão extranodal da neoplasia) também pode ocorrer (203, 204). Com a progressão da doença, há acometimento dos linfonodos periaórticos, intratorácicos e cervicais (especialmente dos linfonodos supraclaviculares à esquerda) (205-209).

Na chamada “era do PSA” (41, 210), a frequência do acometimento dos linfonodos locorregionais ao longo do tempo tem diminuído consideravelmente, com dados, nas peças cirúrgicas de prostatectomia radical, de zero a 2%, atualmente. Essa diminuição é atribuída ao maior número de exames de PSA e a melhores meios de seleção pré-operatória de pacientes. Como consequência desse declínio do número de pacientes com linfonodos positivos, alguns autores advogam que a

dissecação de linfonodos não é mais necessária em grupos de pacientes selecionados. O cerne da discussão sobre a dissecação dos linfonodos pélvicos está em dois aspectos: quais pacientes devem ser submetidos à dissecação e qual a extensão da dissecação linfonodal (200, 211-215). Em busca da resposta para essas questões, três pontos são considerados: nem todos os pacientes com adenocarcinoma de próstata apresentam o mesmo risco de metástases linfonodais; a linfadenectomia meticulosa é um procedimento demorado e que requer habilidade do cirurgião; o impacto da dissecação dos linfonodos pélvicos na sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma de próstata ainda é desconhecido. Trabalhos como os de Golimbu et al. (216), Catalona e Smith (10), Bader et al. (217), Joslyn e Konety (218) e Heidenreich (219) mostraram um efeito benéfico da retirada linfonodal. De modo oposto Bhatta-Dhar et al. (220) e DiMarco et al. (221) não encontraram esses benefícios em suas séries.

2 OBJETIVOS E RELEVÂNCIA

OBJETIVOS

- Correlacionar o PSA sérico, o escore de Gleason e a topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas de pacientes com adenocarcinoma de próstata com o comprometimento das margens cirúrgicas e o estadiamento da doença, para orientar a abordagem cirúrgica.
- Verificar a relação entre idade dos pacientes, PSA sérico, escore de Gleason e topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas e achados morfológicos das peças cirúrgicas de prostatectomia radical, para avaliar a adequação da conduta cirúrgica, com base nessas informações.
- Comparar o acometimento das margens cirúrgicas pelo tumor e a extensão extraprostática em peças de prostatectomia radical, submetidas em sua totalidade ou parcialmente a exame microscópico, para estabelecer qual das duas formas de amostragem proporcionará melhor informação ao cirurgião.

RELEVÂNCIA

- Buscar dados que permitam ao cirurgião estabelecer a conduta pré e pós-operatória que traga mais benefício aos pacientes com adenocarcinoma da próstata.
- Trazer subsídios para aumentar a acurácia dos exames anatomopatológicos, com vista a resultados mais fidedignos, que orientem o tratamento do câncer da próstata.
- Estabelecer dados nosológicos, que possam orientar na propedêutica e no tratamento do câncer da próstata.

3 MÉTODO

3.1 Casuística

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

O número de casos estudados foi determinado de acordo com métodos estatísticos definidos pela literatura (Apêndice 1).

Foram estudadas 1.534 peças cirúrgicas de prostatectomia radical e biopsias ecoguiadas de próstata, distribuídas em três grupos:

- Grupo 1: 550 peças cirúrgicas consecutivas de prostatectomia radical de pacientes adultos, submetidos a operação para adenocarcinoma da próstata, submetidas em sua totalidade a exame microscópico, entre março de 2003 e agosto de 2009.
- Grupo 2: 475 peças cirúrgicas de prostatectomia radical de pacientes operados antes de março de 2003 por adenocarcinoma de próstata, examinadas de modo sistematizado, mas não submetidas a exame microscópico em sua totalidade (222). Esse grupo foi formado com o objetivo de comparar os achados de presença de extensão extraprostática da neoplasia e de comprometimento das margens cirúrgicas com os do Grupo 1. Os casos foram selecionados, de modo a serem semelhantes aos do Grupo 1, em função do PSA sérico dos pacientes (com uma diferença de até 0,2 ng/ml em relação ao PSA sérico do caso correspondente do Grupo 1), do escore de Gleason da peça, da idade e do estadiamento clínico dos pacientes (todos idênticos ao caso correspondente do Grupo 1).
- Grupo 3: 509 biopsias prostáticas ecoguiadas dos pacientes do Grupo 1.

3.2 PSA sérico e idade dos pacientes

Os dados referentes ao valor do PSA sérico e idade dos pacientes foram obtidos e anotados a partir dos prontuários dos pacientes.

3.3 Exame anatomopatológico das peças cirúrgicas do Grupo 1

Todos os exames foram realizados pelo mesmo patologista, autor deste trabalho.

3.3.1 Exame macroscópico

Para as peças cirúrgicas do Grupo 1 (todas recebidas já fixadas) foram registradas as dimensões correspondentes aos três eixos prostáticos e o peso da próstata, vesículas seminais e ductos deferentes.

As peças foram coradas com tinta nanquim (Acrilex Tintas Especiais S/A, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil), para definição das margens cirúrgicas. As margens cirúrgicas, proximal (vesical) e distal (apical, uretral), foram removidas por meio de corte transversal, posteriormente seccionado sagitalmente em fatias finas, paralelamente à uretra (Apêndice 5). As vesículas seminais foram seccionadas na base e submetidas a exame histológico em cortes longitudinais. Os lobos direito e esquerdo da próstata foram separados por meio de corte sagital e posteriormente cortados transversalmente, sequencialmente a cada 2-3 mm, da região proximal, no sentido distal, conforme esquema adotado pelo Serviço de Patologia Urológica do Emory University Hospital (Atlanta, Georgia, EUA). Os linfonodos da cadeia obturadora foram incluídos para estudo quando enviados pelo cirurgião e presentes. Na eventualidade de não se encontrarem linfonodos à primeira dissecação, foi utilizada solução reveladora de linfonodos (223). Todas as amostras foram submetidas a exame microscópico em sua totalidade.

3.3.2 Processamento histológico

Após a secção da peça cirúrgica, os fragmentos foram fixados em formol PA a 10% por 24 horas. Para o exame histológico, as amostras foram processadas de acordo com a rotina histológica habitual, com desidratação em álcoois e posterior clareamento pelo xilol, para inclusão em parafina. Cortes histológicos de 3-4 µm de espessura foram corados por hematoxilina e eosina (HE) e examinados em microscópio óptico. Todos os casos foram examinados duas vezes pelo mesmo examinador.

3.3.3 Análise histológica

As peças foram todas mapeadas e foi utilizado o sistema de Gleason original para a graduação do adenocarcinoma. Os achados histopatológicos de cada caso foram registrados em protocolo individual (Apêndice 2) considerando as seguintes variáveis: padrões primário, secundário e escore de Gleason, presença de neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (NIP/PIN), multifocalidade, invasão perineural e intraneural, invasão vascular, extensão extraprostática, invasão de vesículas seminais e acometimento neoplásico de margens cirúrgicas (apical ou vesical, distal ou uretral, e circunferencial). As principais variáveis foram definidas como a seguir:

- multifocalidade foi estabelecida como a presença de dois ou mais focos de adenocarcinoma, separados por mais de 4 mm;
- invasão perineural foi definida como a presença de feixes nervosos inteiramente circundados por ácinos neoplásicos;
- em relação às margens cirúrgicas, considerou-se como margem positiva a existência de tumor junto à borda tingida; margem “circunferencial” foi a denominação dada ao conjunto das margens anterior, pósterolateral e posterior, ou seja, as margens cirúrgicas diferentes das margens apical e distal;
- extensão extraprostática foi definida como a invasão pela neoplasia no tecido periprostático adjacente. Foi utilizada a presença de tumor junto ao tecido adiposo (ausente ou muito raro no interior da próstata) ou em meio a tecido conectivo frouxo – como marcador da extensão extraprostática. A presença de invasão perineural ou intraneural pelo adenocarcinoma em um feixe vasculonervoso de grande calibre (ou ao redor de gânglios periprostáticos) e a ocorrência de massas tumorais bem delimitadas além do limite prostático, independentemente de desmoplasia associada, também foram consideradas como critérios;
- a invasão das vesículas seminais foi definida como tumor alcançando a camada muscular dessas estruturas.

3.4 Método da análise

Na análise dos resultados, o Grupo 1 foi estudado descritivamente. Os pacientes desse grupo foram posteriormente distribuídos em subgrupos em função da idade, do valor do PSA, do escore de Gleason e do estadiamento patológico

(pTNM), de modo a estabelecer correlações com as variáveis anatomopatológicas consideradas. Para todas as variáveis descritas foi realizada análise univariada e multivariada para estabelecer correlação com o comprometimento das margens cirúrgicas e a presença de extensão extraprostática.

A idade dos pacientes foi agrupada em seis subcategorias, a saber, até 40 anos, de 41 a 50 anos, de 51 a 60 anos, de 61 a 70 anos, de 71 a 80 anos e acima de 80 anos. A distribuição em função do valor do PSA foi estabelecida considerando os seguintes intervalos: zero a 2,50 ng/ml, 2,51 a 4,00 ng/ml, 4,01 a 10,00 ng/ml e maior que 10,00 ng/ml. A divisão pelo escore de Gleason considerou os escores como menor ou igual a 5, 6, 7 e maior ou igual a 8. O estadiamento patológico (pTNM) distribuiu os carcinomas de próstata nos seguintes grupos (224):

- pT2 – tumor confinado à próstata
 - pT2a - um lobo envolvido (metade ou menos)
 - pT2b – mais da metade de um lobo
 - pT2c - ambos os lobos
- pT3 – extensão extraprostática
 - pT3a - extensão extraprostática, uni ou bilateral
 - pT3b - invasão das vesículas seminais
- pT4 – tumor aderido ou invasor de estruturas adjacentes (colo vesical, reto, parede pélvica, esfíncter externo ou músculos elevadores do ânus).

As categorias pT, pN, e pM correspondem às categorias T, N e M do estadiamento clínico. Não há a categoria pT1.

Os pacientes dos grupos 1 e 2 foram comparados em função do comprometimento das margens cirúrgicas e da presença de doença extraprostática. Para a comparação foram excluídos 75 casos do Grupo 1 para os quais não se encontrou correspondente ao se formar o Grupo 2.

Os pacientes dos grupos 1 e 3 foram comparados para avaliar a correlação entre topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas e presença de margens cirúrgicas positivas e entre topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas e presença de doença extraprostática. Foi também comparado o escore de Gleason das biopsias ecoguiadas e da peça cirúrgica.

Finalmente, foram construídas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para estabelecer o poder discriminante do PSA e do escore de Gleason das biopsias ecoguiadas do Grupo 3 (que correspondem às biopsias dos

pacientes do Grupo 1) em relação ao acometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica e a presença de extensão extraprostática.

3.5 Análise estatística

Com os dados obtidos de cada caso foi preenchido protocolo individual (Apêndice 2). A montagem do banco de dados e a realização dos cálculos utilizaram os programas SPSS para Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) e Epi-Info 6.04d (WHO/OMS, Genebra, Suíça & CDC, Atlanta, Georgia, EUA). A entrada de dados nas bases foi feita em duplicata, com posterior conferência mediante comando específicos de um dos softwares utilizados (Epi-Info), para maior confiabilidade.

A análise estatística foi conduzida por meio de estatística descritiva e de estudos de correlação. Os resultados descritivos apresentados foram obtidos por meio da frequência e porcentagens das características das diversas variáveis e da obtenção da média e medidas de dispersão (desvio-padrão da média). Na análise descritiva dos casos do Grupo 1 foram considerados os 550 casos da base de dados. Nas demais seções, foram incluídos nas análises apenas aqueles que possuíam informações completas (idade e PSA sérico) para as variáveis estudadas. Foi verificada correlação dos níveis de PSA sérico e do escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada em relação à extensão extraprostática (estadiamento) para determinação dos pontos de corte significativos em relação à mudança de estadiamento.

O teste estatístico Kappa ponderado (índice de confiabilidade) foi aplicado para analisar o grau de concordância da análise histológica nas observações referentes ao padrão primário de Gleason e o escore de Gleason na biopsia prostática ecoguiada e na peça cirúrgica, mas apenas nos casos em que a biopsia foi analisada pelo autor deste trabalho.

Este estudo apresenta duas variáveis-resposta na forma categórica: margem de ressecção cirúrgica e extensão extraprostática. Na análise univariada essas variáveis foram comparadas com as demais variáveis categóricas a partir de tabelas de contingência, sendo aplicado a elas o teste qui ao quadrado, com o índice de correlação de Pearson, para comparação de proporções. Quando uma das frequências esperadas foi menor que cinco, utilizou-se o teste de Fisher. Na

sequência da análise univariada, as variáveis quantitativas foram comparadas (igualdade de médias) por meio do teste t. Na análise multivariada, para cada uma das duas variáveis-resposta foram ajustados modelos de regressão logística. Todas as variáveis com valor de $p \leq 0,25$ no teste qui ao quadrado na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado inicial. As variáveis que isoladamente possuíam valor de $p < 0,05$ permaneceram para a próxima etapa, que consistiu em investigar se essas variáveis conjuntamente eram significativas. Adotando o mesmo critério, foram realizadas etapas com entrada e saída de variáveis até que restassem somente aquelas com valor de $p < 0,05$, indicando que elas apresentavam associação com significância estatística. A adequação global do modelo foi testada, utilizando o teste de Hosmer e Lemeshow e foi adotado o nível de significância estatística de 5%. Nos dois primeiros modelos ajustados para cada variável-resposta foram utilizadas as variáveis idade, PSA e escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada na forma quantitativa, enquanto no terceiro e quarto, na forma categórica (Apêndice 3).

Para as correlações com a topografia das biopsias ecoguiadas, foram incluídos nas análises apenas aqueles casos que possuíam informações completas para as variáveis idade, PSA, escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada e topografia, que resultaram em 347 observações. Na análise univariada, as variáveis respostas foram comparadas com a variável categórica topografia a partir de tabelas de contingência sendo aplicado a elas o teste qui ao quadrado com o índice de correlação de Pearson para comparação de proporções. Caso a variável topografia tenha sido significativa na análise univariada com valor de $p \leq 0,25$ no teste qui ao quadrado, esta passaria para o ajuste do modelo multivariado. Nessa etapa foi adotado o nível de significância $< 0,05$, no qual aquelas que possuíam valor de p superior a este foram removidas. A adequação global do modelo foi testada utilizando o teste de Hosmer e Lemeshow e foi adotado o nível de significância estatística de 5% (Apêndice 3).

Para expressar a relação entre a sensibilidade e a especificidade, foram construídas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para as variáveis PSA e escore de Gleason das biopsias ecoguiadas do Grupo 3 (que correspondem às biopsias dos pacientes do Grupo 1) em relação às duas variáveis-resposta (margem de ressecção e extensão extraprostática, acometidas ou não pela neoplasia), utilizando o software SPSS.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes do Grupo 1: idade, PSA e biopsias prostáticas ecoguiadas

Dos 550 casos do Grupo 1 foi obtida idade de 523 pacientes, que variou de 39 a 84 anos (média: $62,8 \pm 8,5$). A Tabela 1 mostra a idade dos pacientes agrupada por decênios, a partir de 40 anos de idade:

Tabela 1
Distribuição dos pacientes por faixa etária (n = 523)

Idade (anos)	N (%)
Até 40	3 (0,6)
41 a 50	42 (8,0)
51 a 60	156 (29,8)
61 a 70	222 (42,4)
71 a 80	97 (18,6)
Acima de 80	3 (0,6)
Total	523 (100)

O valor do PSA foi obtido para 507 pacientes e variou de 0,82 ng/ml a 93,00 ng/ml (média: $6,63 \pm 6,17$ ng/ml). A Tabela 2 mostra os valores categorizados de PSA.

Tabela 2
PSA categorizado dos pacientes (n = 507)

PSA (ng/ml)	N (%)
0 – 2,50	22 (4,3)
2,51 – 4,00	142 (28,0)
4,01 – 10,00	274 (54,1)
> 10,00	69 (13,6)
Total	507 (100)

PSA: antígeno prostático específico

Os pacientes foram agrupados em função de sua idade, considerando intervalos de dez anos. A Tabela 3 mostra os achados referentes aos pacientes, agrupados por faixas etárias, em relação ao PSA, escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada, escore de Gleason da peça cirúrgica, comprometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica e presença de extensão extraprostática.

Tabela 3
Características dos pacientes submetidos a prostatectomia radical por adenocarcinoma prostático agrupados por faixa etária (n = 523)

Faixa etária	<40 anos	41-50 anos	51-60 anos	61-70 anos	71-80 anos	>80 anos
N (% do total)	3 (0,6%)	42 (8,0%)	156 (29,8%)	222 (42,4%)	97 (18,5%)	3 (0,6%)
Idade (média)	39,7±0,6	46,8±2,5	56,4±2,7	65,4±2,9	74,1±2,4	83,3±0,6
PSA (ng/ml) ^a						
Mínimo	2,16	1,96	1,05	0,82	0,99	4,87
Máximo	4,10	93,00*	30,27	40,90	34,11	6,40
Média	3,08±0,97	7,22±13,84	6,20±4,59	6,36±4,94	7,79±5,54	5,56±0,77
Gleason da biopsia ^b - n(%)						
Gleason 6	2 (66,7%)	31 (73,8%)	96 (64,0%)	136 (63,0%)	52 (53,6%)	2 (66,7%)
Gleason 7	-	10 (23,8%)	50 (33,3%)	71 (32,9%)	33 (34,0%)	-
Gleason da peça cirúrgica ^c						
Gleason 6	3 (100%)	20 (47,6%)	71 (45,5%)	96 (43,2%)	29 (29,9%)	1 (33,3%)
Gleason 7	-	21 (50,0%)	81 (51,9%)	121 (54,5%)	62 (63,9%)	1 (33,3%)
Margem de ressecção comprometida ^d	1 (33,3%)	17 (40,5%)	40 (25,6%)	70 (31,5%)	30 (30,9%)	3 (100%)
Extensão extraprostática presente ^e	-	10 (23,8%)	28 (17,9%)	38 (17,1%)	36 (37,1%)	2 (66,7%)

* Excluindo esse valor máximo (PSA = 93,00 ng/ml), o maior valor passa a ser 14,00 ng/ml e a média passa a 5,1317±2,83 ng/ml. Coeficiente de correlação de Pearson – a: p=0,123; b: p=0,035; c: p= 0,006; d: p=0,339; e: p= 0,005.

Os pacientes com menos de 40 anos de idade apresentaram a média de PSA mais baixa (3,08 ± 0,97 ng/ml), mas esse grupo contém apenas três pacientes. O grupo de pacientes com mais de 80 anos de idade também só tem três pacientes e a média do valor do PSA desses pacientes foi de 5,56 ± 0,77 ng/ml. Considerando os demais grupos, com maior casuística, as médias dos valores de PSA foram progressivamente maiores de acordo com as faixas etárias (excluindo um valor extremo do grupo de pacientes entre 41 e 50 anos de idade, como mostrado na Tabela 3), mas essa diferença não foi significativa. Em todos os grupos, o escore de Gleason predominante à biopsia prostática ecoguiada foi 6, enquanto o escore predominante observado na peça cirúrgica foi 7; as diferenças dos escores de

Gleason das biopsias ecoguiadas e das peças cirúrgicas foram significativas (maior a faixa etária, mais elevado o escore de Gleason). Os grupos que apresentaram margens de ressecção comprometidas em maior número de pacientes foram entre 41 e 50 anos (40,5%) e acima de 80 anos (todos os pacientes). Não foi observada diferença para o comprometimento das margens cirúrgicas quando correlacionado às idades agrupadas dos pacientes. A extensão extraprostática foi mais frequente nos pacientes acima de 70 anos. Houve diferença ao se correlacionar a presença de extensão extraprostática com o aumento da idade dos pacientes, considerando as idades agrupadas.

A Tabela 4 mostra os achados referentes aos pacientes, agrupados por categorias de PSA, em relação a idade, escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada, escore de Gleason da peça cirúrgica, comprometimento das margens de ressecção cirúrgica e presença de extensão extraprostática.

Tabela 4
Características dos pacientes submetidos a prostatectomia radical por adenocarcinoma prostático agrupados por categorias de PSA (n = 507)

PSA	0-2,50 ng/ml	2,51-4,00 ng/ml	4,01-10,00 ng/ml	> 10 ng/ml
N (% do total)	22 (4,3%)	142 (28%)	274 (54,1%)	69 (13,6%)
PSA (média – ng/ml)	1,96±0,51	3,35±0,41	6,13±1,60	16,96±11,55
Idade ^a				
Mínimo	39	40	40	44
Máximo	75	78	84	79
Média	61,5±9,4	60,1±8,7	63,5±8,0	65,2±8,9
Gleason da biopsia ^b – n (%)				
Gleason 6	14 (63,6%)	104 (73,2%)	171 (62,4%)	27 (39,1%)
Gleason 7	7 (31,8%)	35 (24,6%)	90 (32,8%)	32 (46,4%)
Gleason da peça cirúrgica ^a				
Gleason 6	12 (54,5%)	81 (57%)	111 (40,5%)	11 (15,9%)
Gleason 7	10 (45,5%)	59 (41,5%)	155 (56,6%)	51 (73,9%)
Margem de ressecção comprometida ^a	4 (18,2%)	23 (16,2%)	84 (30,7%)	44 (63,8%)
Extensão extraprostática presente ^a	1 (4,5%)	14 (9,9%)	52 (18,9%)	44 (63,8%)

Coeficiente de correlação de Pearson – a: p=0,001; b: p=0,042.

Houve correlação entre o aumento do PSA e o aumento da idade dos pacientes (p=0,001). O escore de Gleason das biopsias ecoguiadas foi predominantemente 6 nos três grupos de pacientes com PSA até 10,00 ng/ml; no grupo de pacientes com PSA maior que 10,00 ng/ml o escore de Gleason 7

predominou ($p=0,042$). O escore de Gleason predominante das peças cirúrgicas foi 6 para os pacientes com PSA inferior a 4,00 ng/ml e foi predominantemente 7 para os pacientes com PSA acima de 4,00 ng/ml ($p=0,001$). Houve também correlação entre o aumento do comprometimento das margens cirúrgicas e da extensão extraprostática com o aumento do PSA ($p=0,001$). O ponto de corte significativo do valor do PSA relacionado à mudança de estadiamento de pT2 para pT3 foi 11,24 ng/ml ($p=0,046$).

Os pacientes foram agrupados também em função do escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada, considerando os intervalos menor ou igual a 5, 6, 7 e igual ou maior que 8. A Tabela 5 a seguir mostra os achados referentes aos pacientes, agrupados por escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada, em relação ao PSA, idade, escore de Gleason da peça cirúrgica, comprometimento das margens de ressecção cirúrgica e presença de extensão extraprostática.

Tabela 5
Características dos pacientes submetidos a prostatectomia radical por adenocarcinoma prostático estratificados pelo escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada (n = 509)

Gleason da biopsia	≤ 5	6	7	≥ 8
N (% do total)	10 (2,0%)	320 (62,8%)	165 (32,4%)	14 (2,8%)
PSA (ng/ml) ^a				
Mínimo	3,00	0,99	0,82	2,10
Máximo	25,00	34,11	40,90	93,00
Média	10,54±7,03	5,62±3,58	7,63±6,03	14,62±23,66
Idade ^b				
Mínimo	40	39	41	46
Máximo	79	83	79	84
Média	62,6±11,3	62,3±8,6	63,2±8,1	66,7±9,2
Gleason da peça cirúrgica ^a – n (%)				
Gleason 6	4 (40%)	195 (60,9%)	15 (9,1%)	-
Gleason 7	5 (50%)	122 (38,1%)	141 (85,5%)	10 (71,4%)
Gleason ≥ 8	1 (10%)	3 (1,0%)	9 (5,5%)	4 (28,6)
Margem de ressecção comprometida ^a	5 (50%)	74 (23,1%)	66 (40%)	11 (78,6%)
Extensão extraprostática presente ^a	2 (20%)	45 (14,1%)	54 (32,7%)	8 (57,1%)

Coefficiente de correlação de Pearson – a: $p=0,001$; b: $p=0,086$.

Houve correlação para todos os grupos entre o aumento do escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada e o aumento dos valores do PSA, o aumento do escore de Gleason da peça cirúrgica, o comprometimento das margens

cirúrgicas e o estadiamento dos pacientes ($p=0,001$). Não houve diferença em relação a idade.

A frequência da topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas também foi analisada (Tabela 6). As biopsias prostáticas foram agrupadas considerando-se as biopsias positivas em uma topografia (ápice, base, 1/3 médio ou zona de transição), duas topografias (ápice+base, ápice+1/3 médio ou base+1/3 médio) e em três topografias (ápice + base+ 1/3 médio). Estes dados foram obtidos para 347 casos.

Tabela 6
Topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas positivas agrupadas (n = 347)

Topografia da biopsia prostática ecoguiada	Frequência	
	n	%
Ápice	47	13,6
Base	38	11,0
1/3 médio	51	14,7
Zona de transição	3	0,8
01 topografia – TOTAL	139	40,1
Ápice + base	11	3,2
Ápice + 1/3 médio	52	15,0
Base + 1/3 médio	53	15,2
02 topografias – TOTAL	116	33,4
Ápice + base + 1/3 médio	92	26,5
03 topografias – TOTAL	92	26,5
TOTAL GERAL	347	100

4.2 Escore de Gleason das biopsias prostáticas ecoguiadas (casos do Grupo 3) e das peças cirúrgicas de prostatectomia radical do Grupo 1

A Tabela 7 mostra os achados referentes aos padrões primário e secundário de Gleason e ao escore de Gleason das biopsias prostáticas ecoguiadas. Esses dados correspondem aos casos do Grupo 3 (n = 509).

Tabela 7
Padrões primário e secundário de Gleason e escore de Gleason observados à biopsia prostática ecoguiada (n = 509)

Padrões e escore de Gleason	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	N (%)									
Padrão primário de Gleason		7 (1,4)	443 (87)	57 (11,2)	2 (0,4)					
Padrão secundário de Gleason		6 (1,1)	369 (72,5)	132 (26)	2 (0,4)					
Escore de Gleason				3 (0,6)	7 (1,4)	320 (62,9)	165 (32,4)	10 (1,9)	4 (0,8)	

A Tabela 8 mostra as observações referentes ao padrão primário, padrão secundário e escore de Gleason das peças cirúrgicas de prostatectomia radical do Grupo 1.

Tabela 8
Padrões primário e secundário de Gleason e escore de Gleason observados à peça cirúrgica de prostatectomia radical (n = 550)

Padrões e escore de Gleason	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	N (%)									
Padrão primário de Gleason			473 (86)	75 (13,6)	2 (0,4)					
Padrão secundário de Gleason			289 (52,5)	258 (46,9)	3 (0,5)					
Escore de Gleason						227 (41,8)	305 (55,5)	16 (2,9)	2 (0,4)	

Ao comparar os padrões primário e secundário de Gleason e o escore de Gleason das biopsias prostáticas ecoguiadas e peças de prostatectomia radical (Tabela 7 e Tabela 8), observou-se que:

- Padrão 1 (primário ou secundário) e escores 2, 3 e 10 de Gleason não ocorreram;
- Padrão 2 de Gleason ocorreu somente em 13 casos de biopsia prostática ecoguiada (sete vezes como padrão primário e seis vezes padrão como secundário). Esse padrão só foi observado nas peças cirúrgicas de prostatectomia radical em pequenas áreas e, portanto, não foi considerado nem para análise, nem para diagnóstico final. Os escores 4 e 5 de Gleason foram referidos em 10 casos de biopsia prostática ecoguiada e não foram observados nas peças cirúrgicas.
- Padrão 3 (primário ou secundário) foi o mais frequente, tanto nas biopsias ecoguiadas quanto nas peças cirúrgicas. O escore 6 foi o mais frequente nas biopsias ecoguiadas e o escore 7 foi o mais frequente nas peças cirúrgicas.
- Padrão 4 (primário ou secundário) foi mais frequente nas peças cirúrgicas que nas biopsias.
- Padrão 5 (primário ou secundário) e escores 8 e 9 de Gleason ocorreram em poucos casos e foram mais frequentes nas peças cirúrgicas que nas biopsias prostáticas ecoguiadas.

Nos casos cuja biopsia prostática ecoguiada foi analisada pelo autor deste trabalho (246 casos; 44,7% do total), para o escore 6 na biopsia prostática ecoguiada (174 casos) o escore correspondente na peça cirúrgica foi mantido em 127 casos (73%) e 7 em 47 casos (27%). Para o escore 7 na biopsia prostática ecoguiada (67 casos) o escore correspondente na peça cirúrgica foi seis em dois casos (3%) e sete em 65 casos (97%) ($p < 0,001$). A avaliação da concordância intraobservador pela estatística Kappa nas observações referentes ao padrão primário de Gleason e ao escore de Gleason na biopsia prostática ecoguiada e na peça cirúrgica, mostrou um resultado de 0,580 para o escore de Gleason e de 0,731 para o padrão primário de Gleason ($p < 0,001$).

4.3 Morfologia das peças cirúrgicas de prostatectomia radical do Grupo 1

Os achados anatomopatológicos de neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (NIP/PIN), multifocalidade da neoplasia, invasão vascular, invasão perineural, margens cirúrgicas comprometidas pela neoplasia (margens vesical, uretral e circunferencial), extensão tumoral extraprostática e invasão neoplásica das vesículas seminais observados nas peças cirúrgicas de prostatectomia radical estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9
Peças cirúrgicas de prostatectomia radical: achados anatomopatológicos (n= 550)

Achado	N (%)
Neoplasia intraepitelial prostática (NIP/PIN) de alto grau	493 (89,6)
Multifocalidade	463 (84,2)
Invasão vascular	16 (2,9)
Invasão perineural	475 (86,4)
Margens cirúrgicas comprometidas	173 (31,5)
margem vesical (proximal)	29 (5,3)
margem apical (uretral, distal)	27 (4,9)
margem circunferencial	158 (28,7)
Extensão extraprostática	122 (22,2)
Invasão de vesículas seminais	37 (6,7)

O adenocarcinoma de próstata apresentou-se multifocal em 84,2% dos casos. A invasão perineural foi observada em 86,4% dos casos e a invasão vascular em 2,9% dos casos. As margens cirúrgicas estavam comprometidas em cerca de um terço de um terço dos casos e a extensão extraprostática estava presente em quase um quarto dos casos. Invasão das vesículas seminais foi observada em 6,7% dos casos. Todos os casos com acometimento de vesículas seminais também apresentaram extensão extraprostática.

Em relação à extensão extraprostática e às margens cirúrgicas, observou-se que de 122 casos com extensão extraprostática, 42 (34,4%) tiveram as margens de ressecção cirúrgicas livres e em 80 (65,6%) as margens cirúrgicas estavam comprometidas. Dos 428 casos sem extensão extraprostática, 335 (78,3%) apresentaram margens livres e 93 (21,7%) margens cirúrgicas comprometidas.

Inversamente, dos 173 casos com margem comprometida, 82 (47,4%) apresentaram extensão extraprostática e 91 (52,6%) não apresentaram extensão extraprostática ou esta não foi detectada na amostragem (casos classificados como pT2+ ou pT2X). Dos 377 casos com margens cirúrgicas livres, 335 (88,9%) não apresentaram extensão extraprostática e 42 (11,1%) apresentaram doença extraprostática.

As tabelas 10 e 11 apresentam a descrição da correlação do escore de Gleason das peças cirúrgicas de prostatectomia radical totalmente amostradas em relação à presença de extensão extraprostática (que corresponde ao estágio da doença) e ao acometimento de margens cirúrgicas. Houve correlação entre o aumento do escore de Gleason da peça totalmente amostrada e a presença de extensão extraprostática e o acometimento das margens cirúrgicas ($p < 0,001$).

Tabela 10

Correlação entre o escore de Gleason da peça cirúrgica de prostatectomia radical totalmente amostrada e o seu estágio

Escore de Gleason da peça cirúrgica	Estádio			
	Estádio II		Estádio III	
	N	%	N	%
6	215	93,4	12	6,6
7	209	68,5	96	31,5
≥ 8	5	27,8	13	72,2

Tabela 11

Correlação entre o escore de Gleason da peça cirúrgica de prostatectomia radical totalmente amostrada e o acometimento neoplásico das margens cirúrgicas

Escore de Gleason da peça cirúrgica	Margem cirúrgica			
	Livre		Acometida	
	N	%	N	%
6	189	83,3	38	16,7
7	182	59,7	123	40,3
≥ 8	6	33,3	12	66,7

A correlação dos achados morfológicos foi feita para o estadiamento dos pacientes de acordo com o sistema TNM. A Tabela 12 mostra os achados em relação apenas ao tumor primário (pT), já que todos os casos em que foi feita a linfadenectomia foram classificados como pN0: 426 pacientes (77,5%) foram classificados como estágio II e 124 pacientes (22,5%) foram agrupados como

estádio III. Se considerados os casos pT2+ como pT3, esse número sobe para 215 casos (39,1%).

Tabela 12
Tumor primário dos pacientes segundo o sistema TNM (pTNM) (n = 550)

Tumor primário	N (%)
pT2a	63 (11,5)
pT2b	14 (2,5)
pT2c	349 (63,5)
pT3a	87 (15,8)
pT3b	37 (6,7)
Total	550 (100)

Em 48 pacientes (8,7%), não foi realizada linfadenectomia. A linfadenectomia, quando realizada (502 pacientes – 91,3%), foi bilateral em todos os casos e foi referida pelos cirurgiões como pélvica, ilíaca, obturatória ou não foi especificada. Em nenhum paciente encontrou-se metástase linfonodal. A quantidade de linfonodos encontrada à dissecação variou de zero a nove ($2,76 \pm 2,51$). Em 41 dos 502 casos em que o cirurgião relatou ter realizado linfadenectomia (8,2%), não foi encontrado linfonodo ao exame anatomopatológico, mesmo com o uso de solução reveladora de linfonodos. Não houve metástase a distância identificada por exames complementares diagnósticos.

4.4 Análises univariada e multivariada correlacionadas ao acometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica e à extensão extraprostática (Grupo 1)

4.4.1 Margens de ressecção cirúrgica

A Tabela 13 apresenta estatísticas descritivas e testes para a comparação das médias da idade, PSA e escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada entre aqueles que apresentam acometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica e aqueles que não apresentam acometimento neoplásico. Observou-se diferença no PSA e no escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada, que eram maiores nos casos com acometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica.

Tabela 13
Correlação entre variáveis quantitativas com a presença ou ausência de margem de ressecção acometida pela neoplasia

Variável	Presente		Ausente		p*
	Média	DPM	Média	DPM	
Idade (anos)	63,1	9,3	62,5	8,2	0,503
PSA (ng/ml)	8,5	6,1	5,6	3,8	<0,001
EGB	6,5	0,7	6,3	0,5	0,002

* Coeficiente de correlação de Pearson; DPM = desvio-padrão da média; PSA = antígeno prostático específico; EGB = escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada.

A Tabela 14 apresenta a comparação de proporções entre margem de ressecção acometida pela neoplasia com as variáveis categorizadas durante o estudo (a idade, o PSA e o escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada, multifocalidade, invasão vascular, invasão perineural, extensão extraprostática e acometimento das vesículas seminais). Observou-se diferença na comparação com todas as variáveis, exceto idade.

Tabela 14
 Comparação entre variáveis categóricas com o acometimento neoplásico da margem de ressecção

Variável	Margem Acometida				p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança (95%)
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Idade							
Inferior a 50 anos	18	11,7	27	7,8	0,493 ^a	1,00	
Entre 51 e 60 anos	39	25,3	110	31,8		0,57	(0,26 a 1,25)
Entre 61 e 70 anos	66	42,9	148	42,8		0,69	(0,33 a 1,45)
Superior a 70 anos	31	20,1	61	17,6		0,70	(0,31 a 1,60)
PSA (ng/ml)							
De 0 a 2,50	5	3,3	18	5,2	<0,001 ^a	1,00	
De 2,51 a 4,00	22	14,5	121	34,8		0,90	(0,25 a 3,51)
De 4,01 a 10	82	53,9	185	53,2		2,21	(0,65 a 7,66)
Superior a 10	43	28,3	24	6,8		8,02	(2,18 a 32,17)
EGB							
Inferior ou igual a 6	78	51,3	247	70,9	<0,001 ^a	1,00	(1,43 a 3,34)
Superior ou igual a 7	74	48,7	101	29,1		2,18	
Multifocalidade							
Presente	140	92,1	278	79,9	0,001 ^a	2,78	(1,40 a 5,64)
Ausente	12	7,9	70	20,1		1,00	
Invasão vascular							
Presente	10	6,5	4	1,1	0,002 ^b	4,52	(1,21 a 18,17)
Ausente	142	93,5	344	98,9		1,00	
Invasão perineural							
Presente	146	96,1	284	81,7	<0,001 ^a	5,58	(2,25 a 14,72)
Ausente	6	3,9	64	18,3		1,00	
Extensão extraprostática							
Presente	72	47,3	34	9,8	<0,001 ^a	8,90	(5,22 a 15,13)
Ausente	80	52,7	314	90,2		1,00	
Vesículas seminais							
Acometidas	28	18,4	3	0,9	<0,001 ^b	22,61	(6,37 a 95,57)
Livres	124	81,6	345	99,1		1,00	

a: Coeficiente de correlação de Pearson; b: Teste exato de Fisher; PSA = antígeno prostático específico; EGB = escore de Gleason da biopsia.

Foram propostos ainda quatro modelos de regressão logística para explicar o acometimento neoplásico da margem de ressecção cirúrgica (Apêndice 3). Com base nos resultados dessa análise pode-se considerar resumidamente que:

- A possibilidade de margem de ressecção cirúrgica comprometida aumentou entre 10% e 14% a cada acréscimo de uma unidade no PSA considerado de forma contínua.

- Considerando o PSA de forma estratificada, somente foi observada diferença para a possibilidade de acometimento neoplásico da margem de ressecção cirúrgica entre aqueles que possuíam PSA entre zero e 2,50 ng/ml e aqueles que possuíam PSA maior que 10,00 ng/ml.

- A possibilidade de margem cirúrgica acometida pelo tumor entre aqueles que apresentaram invasão perineural foi aproximadamente quatro a cinco vezes a chance daqueles que não a apresentaram.

- Para os que apresentaram extensão extraprostática, a possibilidade de apresentar comprometimento da margem de ressecção cirúrgica foi aproximadamente quatro vezes a possibilidade daqueles que não apresentaram extensão extraprostática.

- A possibilidade daqueles que apresentam vesículas seminais comprometidas apresentarem margem de ressecção cirúrgica acometida pela neoplasia é cinco vezes a dos que não apresentam vesículas seminais comprometidas

- A possibilidade de apresentar margem de ressecção cirúrgica acometida pela neoplasia aumentou em 43% a cada aumento de uma unidade no escore de Gleason da biopsia.

- A possibilidade de encontrar margem de ressecção cirúrgica positiva para neoplasia entre os pacientes com escore de Gleason da biopsia superior ou igual a 7 foi aproximadamente duas vezes maior dos que apresentaram escore de Gleason da biopsia inferior ou igual a 6.

4.4.2 Extensão extraprostática

Na Tabela 15 observam-se as estatísticas descritivas e testes para a comparação das médias da idade, PSA e escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada em relação à extensão extraprostática da neoplasia. Foi observada correlação entre o aumento da idade, do PSA e do escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada e a presença da extensão extraprostática.

Tabela 15
Correlação entre variáveis quantitativas com a presença ou ausência de extensão extraprostática

Variável	Presente		Ausente		p*
	Média	DPM	Média	DPM	
Idade (anos)	64,5	9,4	62,3	8,3	0,033
PSA (ng/ml)	9,9	7,0	5,6	3,5	<0,001
EGB	6,6	0,6	6,3	0,6	<0,001

*Coeficiente de correlação de Pearson; DPM = desvio-padrão da média; PSA = antígeno prostático específico; EGB = escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada.

A Tabela 16 apresenta a comparação de proporções entre a extensão extraprostática com as variáveis categóricas idade, PSA, escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada, multifocalidade, invasão vascular, invasão perineural e margem de ressecção cirúrgica. Esta última representa o acometimento de qualquer margem (margens proximal, distal ou circunferencial). Observou-se diferença na comparação com todas as variáveis.

Tabela 16
 Comparação entre variáveis categóricas em presença ou não de extensão
 extraprostática

Variável	Extensão extraprostática				p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança (95%)
	Presente		Ausente				
	n	%	n	%			
Idade							
Inferior 50 anos	10	9,4	35	8,9	<0,001 ^a	1,0	
Entre 51 e 60 anos	27	25,5	122	31,0		0,87	(0,34 a 2,22)
Entre 61 e 70 anos	35	33,0	179	45,4		0,67	(0,27 a 1,68)
Superior a 70 anos	34	32,1	58	14,7		2,12	(0,84 a 5,46)
PSA (ng/ml)							
De 0 a 2,50	2	1,9	21	5,3	<0,001 ^b	1,0	
De 2,51 a 4,00	13	12,3	130	33,0		0,96	(0,18 a 6,77)
De 4,01 a 10,00	49	46,2	218	55,4		2,25	(0,48 a 14,48)
Superior a 10,00	42	39,6	25	6,3		15,60	(3,08 a 106,07)
EGB							
Inferior ou igual a 6	47	44,3	278	70,6	<0,001 ^a	1,0	(1,82 a 4,78)
Superior ou igual a 7	59	55,7	116	29,4		2,95	
Multifocalidade							
Presente	101	95,3	317	80,5	<0,001 ^a	5,88	(2,00 a 19,44)
Ausente	5	4,7	77	19,5		1,0	
Invasão vascular							
Presente	13	12,3	1	0,3	<0,001 ^b	45,90	(6,03 a 936,71)
Ausente	93	87,7	393	99,7		1,0	
Invasão perineural							
Presente	104	98,0	326	82,1	<0,001 ^b	10,43	(2,45 a 62,78)
Ausente	2	2,0	68	17,9		1,0	
Margem de ressecção							
Comprometida	72	67,9	80	20,3	<0,001 ^a	8,87	(5,22 a 15,13)
Não comprometida	34	32,1	314	79,7		1,0	

a: Coeficiente de correlação de Pearson; b: Teste exato de Fisher; PSA = antígeno prostático específico; EGB = escore de Gleason da biópsia prostática ecoguiada.

Foram propostos ainda quatro modelos de regressão logística para explicar a presença da extensão extraprostática (Apêndice 3). Com base nos resultados dessa análise pode-se considerar resumidamente que:

- A possibilidade de extensão extraprostática aumentou em 15% a cada acréscimo de uma unidade no PSA.

- O risco de extensão extraprostática para PSA maior que 10,00 ng/ml foi doze vezes o risco para PSA entre zero e 2,50 ng/ml.

- Em presença de multifocalidade, a possibilidade de extensão extraprostática foi quatro vezes maior do que nos casos com um único foco de tumor.

- Entre aqueles que apresentaram invasão vascular, o risco de extensão para o tecido adjacente foi até 75 vezes maior.

- A invasão perineural acompanhou-se de risco de extensão extraprostática seis a nove vezes maior do que nos pacientes sem esse acometimento.

- A possibilidade de extensão extraprostática foi sete vezes maior nos casos com margem de ressecção comprometida.

- A possibilidade de extensão extraprostática aumentou em 61% a cada acréscimo de uma unidade no escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada.

- Entre os que possuíam escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada igual ou superior a 7, a possibilidade de extensão extraprostática foi aproximadamente duas vezes à de quem possuía Gleason da biopsia prostática ecoguiada inferior ou igual a 6.

4.4.3 Margem de ressecção cirúrgica e extensão extraprostática correlacionadas com a topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas positivas agrupadas

Para a correlação da topografia das biopsias prostáticas ecoguiadas positivas agrupadas com o comprometimento das margens de ressecção cirúrgica e à extensão extraprostática, foram incluídos nas análises apenas aqueles casos que possuíam informações completas para as variáveis idade, PSA, escore de Gleason e topografia da biopsia prostática ecoguiada, que resultaram em 347 observações.

4.4.3.1 Margem de ressecção cirúrgica

A Tabela 17 apresenta a comparação de proporções entre a margem de ressecção cirúrgica comprometida com a variável categórica topografia. Observou-se diferença na comparação desta com a margem de ressecção. Apesar de significativa na análise univariada, a topografia não apresentou significância na análise multivariada.

Tabela 17

Comparação entre a variável topografia da biopsia prostática ecoguiada positiva para neoplasia com o acometimento neoplásico da margem de ressecção cirúrgica

Topografia da Biopsia Positiva	Margem de Ressecção Cirúrgica						
	Acometida		Livre		p*	Odds Ratio	Intervalo de Confiança (95%)
	n	%	n	%			
1 local	23	23,9	116	46,2	<0,001	1,00	
2 locais	31	32,3	85	33,9		1,96	(1,01 a 3,82)
3 locais	42	43,8	50	19,9		3,61	(1,82 a 7,19)

*Coeficiente de correlação de Pearson

4.4.3.2 Extensão extraprostática

A Tabela 18 mostra a comparação de proporções entre a variável extensão extraprostática e a variável topografia. Observou-se diferença na comparação dessas variáveis.

Tabela 18
Comparação entre a variável topografia da biopsia prostática ecoguiada positiva com a extensão extraprostática

Topografia da Biopsia Positiva	Extensão extraprostática						
	Presente		Ausente		p*	Odds Ratio	Intervalo de Confiança (95%)
	n	%	n	%			
1 local	7	9,8	132	47,8	<0,001	1,00	
2 locais	23	32,4	93	33,7		4,32	(1,63 a 11,85)
3 locais	41	57,8	51	18,5		14,40	(5,58 a 38,70)

*Coeficiente de correlação de Pearson

Foram também propostos quatro modelos de regressão logística para explicar a presença da extensão extraprostática (Apêndice 3).

Os resultados da análise multivariada indicaram que o risco de extensão extraprostática entre aqueles que apresentaram biopsia prostática ecoguiada positiva em duas topografias foi três a quatro vezes o risco dos que apresentaram biopsia prostática ecoguiada positiva em uma topografia. O risco de extensão extraprostática para biopsia prostática ecoguiada positiva em três locais foi dez vezes o dos que apresentaram a biopsia prostática ecoguiada positiva em uma topografia.

4.5 Amostra parcial padronizada X amostra total da peça cirúrgica de prostatectomia radical: relação com o acometimento das margens cirúrgicas pela neoplasia e a extensão extraprostática

Para comparar os achados de acometimento neoplásico das margens cirúrgicas e de extensão extraprostática em peças de prostatectomia radical amostradas ou não em sua totalidade foram selecionados 475 casos do Grupo 1, semelhantes aos casos do Grupo 2, como descrito previamente (ver Método). Para as peças cirúrgicas de prostatectomia radical examinadas em sua totalidade foram confeccionadas de 20 a 111 lâminas coradas por HE por caso (média: $48,8 \pm 13,6$). Nas peças não amostradas em sua totalidade foram confeccionadas de 14 a 20 lâminas coradas por HE por caso (média: $16,7 \pm 1,7$).

As peças cirúrgicas de prostatectomia radical amostradas inteiramente apresentaram margens cirúrgicas acometidas pela neoplasia e extensão extraprostática, respectivamente, em 149 casos (31,4%) e 105 casos (22,1%). Nas peças não amostradas inteiramente os achados foram de 60 casos (12,6%) de margens cirúrgicas acometidas e 57 casos (12,0%) para extensão extraprostática. A Tabela 19 representa esses dados e sumariza a análise estatística:

Tabela 19

Comparação entre a amostragem da peça de prostatectomia radical – amostragem parcial padronizada X amostragem total – e correlação com os achados de margens cirúrgicas acometidas pelo tumor e extensão extraprostática

	Presente/ Ausente	p*	Odds Ratio	Intervalo de Confiança (95%)
Margem cirúrgica comprometida				
amostragem parcial padronizada	60/415		1,0	
amostragem total	149/326	<0,0000001	3,16	(2,24 a 4,47)
Extensão extraprostática				
amostragem parcial padronizada	57/418		1,0	(1,44 a 3,00)
amostragem total	105/370	0,0000346	2,08	

*Qui ao quadrado

A possibilidade de encontrar margens cirúrgicas acometidas pela neoplasia na peça de prostatectomia radical totalmente amostrada foi mais de três vezes à da encontrada na peça amostrada parcialmente. Da mesma maneira, na peça avaliada inteiramente, a possibilidade de observar extensão extraprostática tumoral foi mais de duas vezes à do estudo parcial.

4.6 Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*)

A Tabela 20 apresenta as áreas e seus intervalos de confiança sob as curvas ROC para o escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada e o PSA. Observa-se que, para as duas variáveis-resposta em estudo (margem de ressecção cirúrgica e extensão extraprostática), a variável PSA apresentou área sob a curva ROC superior à variável escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada. Assim, o PSA é mais sensível e específico que o escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada. As figuras 4 e 5, na página seguinte, comparam as curvas ROC das variáveis em questão.

Tabela 20
Área sob as curvas ROC

Variável resposta	Escore de Gleason da biopsia		PSA	
	Área	IC	Área	IC
Margem de ressecção	0,588	0,530 a 0,645	0,684	0,631 a 0,737
Extensão extraprostática	0,628	0,563 a 0,692	0,732	0,672 a 0,791

PSA= antígeno prostático específico. IC = intervalo de confiança

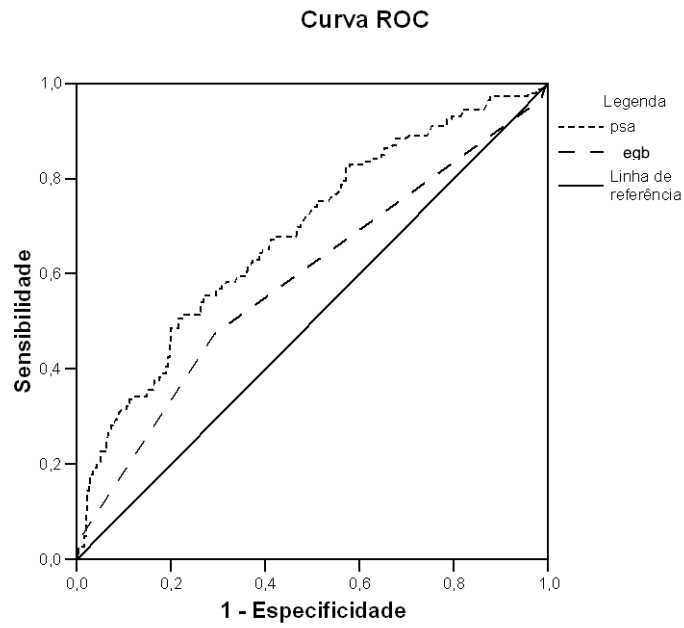


Figura 4 – Curva ROC para acometimento neoplásico das margens de ressecção cirúrgica.

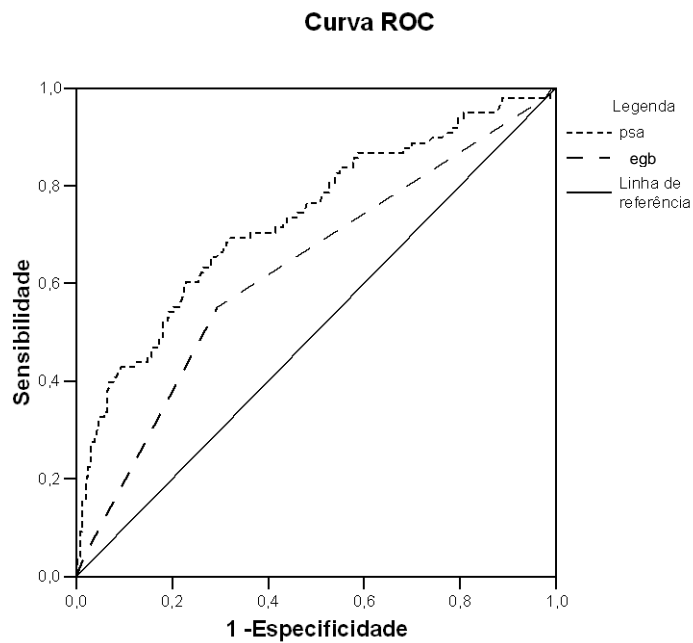


Figura 5 - Curva ROC para extensão extraprostática.

5 DISCUSSÃO

O tamanho da amostra (Apêndice 1) e a seleção das peças cirúrgicas tiveram como objetivo obter dois grupos que pudessem ser comparados entre si, em relação ao acometimento neoplásico das margens cirúrgica e à presença de doença extraprostática: um grupo de peças cirúrgicas de prostatectomia radical submetidas a exame microscópico de toda a próstata e um grupo de peças cirúrgicas de prostatectomia radical submetidas a exame microscópico de maneira sistematizada, mas não em sua totalidade. Estudaram-se ainda características morfológicas das peças de prostatectomia radical examinadas totalmente e suas correlações com a idade, o PSA e as biopsias prostáticas ecoguiadas dos pacientes.

A estratificação em faixas etárias, que agrupavam os pacientes por decênios, corresponde ao critério já utilizado em outros trabalhos da literatura. Para as faixas consideradas para a estratificação pelos níveis de PSA, foram também utilizados padrões já referidos por outros autores (36, 98, 100, 101, 225). Não houve seleção por perfil socioeconômico dos pacientes. O diagnóstico final dos pacientes foi estabelecido considerando os critérios anatomopatológicos estabelecidos na literatura (132, 226, 227).

A distribuição dos dados da idade e do PSA dos pacientes não diferiu dos resultados descritos em outros estudos (29, 36, 178, 228, 229) e adapta-se ao modelo gaussiano, de acordo com o alinhamento das observações em torno da reta determinada (Anexo 2 –, 230). Os achados referentes à idade dos pacientes e aos níveis séricos do PSA e suas correlações com os achados morfológicos e de estadiamento também não foram diferentes dos descritos por outros autores (35, 36, 37, 225, 231-233). Dos 523 pacientes estudados e para os quais se obteve a idade, 100 pacientes (19,2%) tinham mais de 70 anos de idade, e mesmo pacientes com mais de 80 anos foram operados (três indivíduos). Essa é uma tendência marcante, pois com o envelhecimento da população e o aumento da expectativa de vida, além duma “exigência” em envelhecer com qualidade de vida, indivíduos cada vez mais idosos têm sido operados (por outro lado, não pode ser esquecido que o *screening* cada vez mais precoce do câncer de próstata faz com que o diagnóstico do adenocarcinoma prostático seja feito cada vez mais cedo). Os pacientes com mais de 70 anos de idade apresentaram um PSA inferior a 10,00 ng/ml em 76% dos casos (média: 7,73 ng/ml) e um escore de Gleason maior ou igual a 7 em 40% das biopsias e em 70% das peças cirúrgicas. As margens cirúrgicas estavam acometidas pela neoplasia em 33% dos casos e em 37% dos casos foi observada extensão

extraprostática da neoplasia. Esses dados foram significativos em relação às outras faixas etárias para o escore de Gleason (das biopsias e das peças cirúrgicas), para a extensão extraprostática, o acometimento das vesículas seminais e o estadiamento. De maneira muito semelhante, Sun et al. (232), numa série de 4.561 pacientes em que cerca de 650 pacientes possuíam 70 anos ou mais, encontraram, para essa faixa etária, um PSA inferior a 10 ng/ml em 65% dos casos e um escore de Gleason maior ou igual a 7 em 58,2% das peças cirúrgicas de prostatectomia radical (que em 33,3% dos casos apresentavam margens cirúrgicas acometidas pela neoplasia). Foi observada extensão extraprostática da neoplasia em 40% dos casos e um estadiamento pT3 ou pT4 em 51,8% dos casos. Para os dados de Sun et al. aqui mencionados, apenas o escore de Gleason da peça cirúrgica não apresentou diferença quando comparado com outras faixas etárias, divididas, pelos autores em tela, em pacientes com menos de 60 anos de idade, pacientes com idade entre 60 e 70 anos e pacientes com mais de 70 anos de idade.

O PSA sérico dos pacientes (obtido para 507 indivíduos) aumentou progressivamente em relação à sua idade, o que está de acordo com a história natural do adenocarcinoma da próstata (11, 231). Não foi observada diferença, entretanto, entre a média dos valores do PSA dos pacientes quando agrupados por década de vida. Apenas no primeiro grupo, com pacientes abaixo de 40 anos, e composto apenas por três pacientes, observou-se que os valores de PSA eram menores. Nessa faixa etária, observou-se que a maioria dos pacientes exibe valores de PSA próximos aos valores considerados como “de referência” (até 4,00 ng/ml ou, mais recentemente, até 2,50 ng/ml). A indicação da biopsia (e conseqüentemente o diagnóstico do adenocarcinoma), nesses casos, frequentemente ocorre ou em função de um achado anormal do exame físico (no caso, o toque retal) ou de uma solicitação explícita do paciente. Considerando o grupo de pacientes com PSA até 2,50 ng/ml (22 pacientes, com PSA médio de 1,96 ng/ml e idade média de 61,5 anos), cerca de um terço apresentou um escore de Gleason 7 à biopsia e 45,5% apresentou o escore de Gleason 7 na prostatectomia radical. Nesse grupo, 18,2% dos casos tiveram margens cirúrgicas comprometidas na peça de prostatectomia radical e 4,5% apresentou adenocarcinoma com extensão extraprostática. Esses achados não diferem dos casos da série de Meeks et al. (225), que obteve 77 casos (6,02%) de pacientes com PSA máximo de 2,5 ng/ml em 1.278 pacientes operados pelo mesmo cirurgião: as discrepâncias observadas (7,8% de margens

comprometidas, 9,1% de doença extraprostática e 1,3% de invasão de vesículas seminais) não foram significativas e podem ser atribuídas à amostragem da peça de prostatectomia, pela técnica cirúrgica ou pelo fato de apenas um cirurgião ter realizado todas as operações no trabalho de Meeks et al (225).

A frequência do escore de Gleason observado nas biopsias ecoguiadas e peças cirúrgicas está de acordo com os achados da literatura (234, 235). Há uma tendência de associação entre o comprometimento das margens cirúrgicas e a faixa etária entre 41 e 50 anos dos pacientes (40,5% dos casos, $p=0,058$). Uma possibilidade para esse achado pode ser uma possível maior preocupação do cirurgião, com o objetivo de diminuir a morbidade pós-operatória, em preservar os feixes vasculonervosos, mesmo com risco de comprometer a cura. A extensão extraprostática (e conseqüentemente um estadiamento mais avançado dos pacientes) foi progressivamente mais frequente com o aumento da idade, o que também está de acordo com a literatura.

A biopsia ecoguiada em sextante da próstata, na qual são colhidas amostras do ápice, base e terço médio da próstata, à direita e à esquerda, representa a principal forma de realização de biopsias transretais ecoguiadas da próstata, embora os procedimentos em que são realizadas oito biopsias vêm se tornando cada vez mais frequentes (236). Os fragmentos obtidos numa biopsia prostática ecoguiada têm dimensão máxima de dois centímetros, cabendo lembrar que amostras menores que um centímetro são potencialmente insatisfatórias e, abaixo de meio centímetro, não representativas. Essa interpretação é respaldada pela observação de Dunzinger et al. (237) de que um tumor com no mínimo três milímetros de extensão, num fragmento de biopsia prostática ecoguiada, corresponde a uma neoplasia com pouco mais de meio centímetro cúbico. Mesmo pequenas, as biopsias prostáticas ecoguiadas são estruturas tridimensionais e é de suma importância garantir que seu estudo seja completo, o que é obtido pela confecção de pelo menos três lâminas por amostra (238-240). Na análise microscópica, o objetivo é estabelecer o diagnóstico de adenocarcinoma: diagnósticos de condições como hiperplasia nodular prostática (que, por questões morfológicas e anatômicas são extremamente restritos nas biopsias transretais ecoguiadas) e prostatites (exceto nos casos com agentes específicos reconhecíveis, como por exemplo, tuberculose), são secundários (241). Ressalta-se, para reforçar a importância do cuidado necessário em todas as etapas do exame da biopsia de próstata, que a biopsia prostática constitui uma das mais

frequentes causas de questionamentos de má-prática da Patologia Cirúrgica. A experiência do examinador, a amostragem inadequada, a má-qualidade da biópsia, a heterogeneidade dos padrões de Gleason, entre outras, constituem causas desses questionamentos (242-254). Novis et al. (255) mostraram em uma série de 15.753 biopsias examinadas em 322 instituições dos Estados Unidos, Canadá, Austrália e Reino Unido que 37,3% das biopsias foram positivas para adenocarcinoma ou neoplasia intraepitelial prostática de alto grau, 55,5% foram benignas e 7,2% foram “duvidosas” (o Colégio Americano de Patologistas recomenda como índice de qualidade que esse número não ultrapasse 5% dos casos – 182). Os casos duvidosos podem ser esclarecidos através de consulta a outros patologistas (com uma taxa de sucesso de 87%) ou imuno-histoquímica (com uma taxa de sucesso de 68% e, na opinião do autor desta tese, solicitada e orientada em nosso meio, de maneira indiscriminada e pouco ética).

Os achados referentes ao padrão primário, padrão secundário e escore de Gleason nas biopsias são semelhantes aos referidos pela literatura. O padrão 3 foi o mais frequentemente observado, tanto como padrão primário como secundário, e padrões inferiores, primário ou secundário, foram observados em menos de 2% dos casos (sempre o padrão 2, pois o padrão 1 não foi observado em nenhuma das biopsias). Em relação ao escore de Gleason das biopsias ocorreu predomínio absoluto dos escores 6 e 7: o escore 6 foi o mais frequentemente observado, com 320 casos (62,9%), seguido pelo escore 7 com 165 casos (32,4%). Os escores entre 2 e 5 representaram neste trabalho 10 casos, correspondendo a menos de 2% da casuística. Os escores entre 8 e 10 representaram 14 casos (2,7%). Esses achados são semelhantes aos de Gleason (70), que numa análise de material de biopsias, RTUs e peças cirúrgicas, encontrou a maioria dos casos com escore por ele definido como 6: dos 2.911 pacientes estudados, 1240 pacientes tinham escore 6, correspondendo a 42,95% do total.

Uma das principais questões referentes às biopsias ecoguiadas da próstata é a subgradação (ou subestadiamento) do escore de Gleason das biopsias ecoguiadas quando comparadas às peças cirúrgicas. Em várias séries, a diferença dos resultados superou 50% dos casos (7, 256-262). Epstein (263, 264) propôs que os escores 2, 3 e 4 não deveriam ser atribuídos em biopsias ecoguiadas de próstata, porque representam adenocarcinomas de escores mais altos subgraduados. De um total de 87 biopsias prostáticas com escore 2 a 4 revistas por esse autor, somente

quatro biopsias (menos de 5%) corresponderam a esses escores. Além disso, 48 (55%) destes 87 pacientes mostraram extensão extraprostática na peça de prostatectomia radical, incluindo quatro casos com invasão de vesículas seminais ou metástases linfonodais. Epstein verificou que a subgradação do adenocarcinoma em biopsias prostáticas por agulha tem um impacto adverso no tratamento do paciente, já que, considerando que os escores entre 2 e 4 estariam potencialmente associados a baixo risco de progressão da doença, muitos pacientes seriam subtratados ou mal aconselhados no que se refere a esta possibilidade de progressão. Esse autor relatou ainda que em 6.023 prostatectomias radicais examinadas em dez anos, somente 15 espécimes cirúrgicos (0,2%) mostraram escore de Gleason entre 2 e 4. Tais achados também foram referidos por outros autores, que observaram subgradação de 44% de 180 casos examinados. Para os adenocarcinomas com escore maior ou igual a 7, a concordância entre o escore de Gleason das biopsias e da peça cirúrgica é bem maior (265).

Adenocarcinomas com escores mais baixos podem ser encontrados em biopsias, mas são mais frequentemente encontrados em material de RTU de próstata, porque se localizam preferencialmente na zona de transição. Além disso, nos adenocarcinomas de escore menor ou igual a 4, há apenas desarranjo arquitetural, sem caráter infiltrativo ou fusão entre os ácinos e a neoplasia mostra um contorno bem delimitado. Segundo Gleason, o tumor é constituído por nódulo bem circunscrito de glândulas separadas, de tamanho intermediário, aproximadamente iguais em tamanho e formato, com mínimo desarranjo arquitetural e há pouco espaço entre os ácinos neoplásicos, sem caráter infiltrativo.

Em geral, o patologista utiliza apenas o critério arquitetural de boa delimitação para fazer o diagnóstico do adenocarcinoma de escore entre 2 e 4, sem atentar se os ácinos mostram infiltração no estroma ou fusão entre eles. Além disso, em uma biopsia de agulha, a não ser que a neoplasia tenha menos de um milímetro de diâmetro, não é possível saber com certeza se a sua margem é bem delimitada em toda sua extensão. Assim sendo, mesmo que o adenocarcinoma apresente um escore de Gleason menor ou igual a 4 numa biopsia prostática por agulha, em virtude da amostragem, o diagnóstico desse escore será de probabilidade (266).

Os resultados referentes à reprodutibilidade do escore de Gleason (Kappa) mostram concordância maior que 0,55 (0,580 e 0,731) nas variáveis analisadas e observações realizadas, significando boa reprodutibilidade do exame histopatológico

(267-269). Quando considerado por variável, os resultados deste trabalho foram semelhantes aos da literatura. O escore 6 de Gleason em biopsias ecoguiadas é repetido em 73% das peças cirúrgicas. Quando o escore de Gleason das biopsias ecoguiadas for 7, ele é confirmado em 97% das peças cirúrgicas. Essa melhor reprodutibilidade em neoplasias de maior grau, menos diferenciadas, já é bem documentada na literatura (79, 270). Outros achados referidos na literatura sobre a biopsia prostática ecoguiada fazem referência à avaliação quantitativa do adenocarcinoma, infiltração perineural, invasão vascular e neoplasia extraprostática. Tais achados, todavia, não encontram respaldo equivalente ao escore de Gleason (89, 91, 93, 271-274).

A comparação da topografia das biopsias de próstata (ápice, base, terço médio) positivas para adenocarcinoma mostrou que, comparando cada topografia isolada, as topografias agrupadas em pares ou as três topografias agrupadas, na maioria dos casos os pacientes apresentavam adenocarcinoma nas três topografias, independentemente da lateralidade. Quando agrupadas por número de topografias positivas (consideradas como biopsias positivas isoladas: um local; biopsias positivas em duas topografias: dois locais e biopsias positivas nas três topografias: três locais), entretanto, os casos em que o adenocarcinoma estava presente apenas numa topografia foram os mais frequentes.

A topografia agrupada das biopsias positivas apresentou correlação com o acometimento das margens cirúrgicas pela neoplasia e com a presença de extensão extraprostática do tumor: quanto mais regiões acometidas pelo adenocarcinoma, maior a possibilidade de doença extraprostática e de acometimento neoplásico das margens. Esses achados estão de acordo com os trabalhos de Borboroglu & Amling (275), Freedland et al. (276, 277), Gao et al. (278); Naya et al. (279, 280), Taneja et al. (281), Touma et al. (282), Sebo et al. (283, 284), Tigrani et al. (285); Salomon et al. (286) e Wheeler (103), que correlacionaram, por análises univariada e multivariada, um maior número de biopsias positivas (particularmente na região basal da próstata) com uma maior possibilidade de extensão extraprostática e de acometimento neoplásico das margens cirúrgicas e das vesículas seminais.

Borboroglu & Amling (275) referiram, em 456 pacientes estudados durante 10 anos, que as margens cirúrgicas positivas foram progressivamente maiores em correspondência ao número de fragmentos de biopsias acometidos num mesmo lobo da próstata, sem diferença por topografia específica. Tais achados também são

semelhantes aos dados de Sebo et al. (283, 284), que encontraram, por meio de análises univariada e multivariada, numa série de 207 biopsias correlacionadas com peças de prostatectomia radical, que o número de biopsias positivas era o principal preditor de extensão extraprostática da neoplasia ($p < 0,0001$), junto do escore de Gleason ($p = 0,0009$) e do PSA ($p = 0,027$). Finalmente, Salomon et al. (286) demonstraram que a associação de dois terços das biopsias positivas, independentemente do escore de Gleason das mesmas, favorece um achado de tumor pT3 na peça cirúrgica de prostatectomia radical.

Em relação às peças cirúrgicas de prostatectomia radical, não foram achados escores de Gleason entre 2 e 5 em nenhum dos casos examinados neste trabalho (a não ser em focos isolados de adenocarcinoma em peças em que foram diagnosticados escores de Gleason mais elevados), sendo mais frequentes o escore 7 (305 casos, 55,5%) e o escore 6 (227 casos, 41,8%). Escores acima de 7 foram observados em 18 casos (3,3%). Essa distribuição é semelhante ao observado na literatura. Considerando o escore de Gleason observado nas biopsias e o escore de Gleason observado nas peças cirúrgicas de prostatectomia radical correspondentes, as diferenças observadas também estão de acordo com os dados da literatura.

O critério para determinação da multifocalidade (dois ou mais focos de adenocarcinoma separados mais de 4 mm) foi o mesmo empregado por outros autores (242, 287-290) e sua frequência foi semelhante aos dados de Greene et al. (291), que encontraram mais de um foco de adenocarcinoma em mais de 80% dos casos de sua série, e aos de Arora et al. (242). Esses últimos são especialmente relevantes para a comparação com os dados deste trabalho pois em sua série (de 115 casos) as prostatectomias também foram submetidas em sua totalidade a exame microscópico. Esses autores encontraram dois ou mais focos de adenocarcinoma em 100 de 115 casos, num total de 290 focos de adenocarcinoma: foram dois focos de adenocarcinoma em 20 casos, três focos em 33 casos, quatro focos em 17 casos, cinco focos em 13 casos e mais de cinco focos em 17 casos. Além disso, na mesma série, apenas em 9% dos casos todos os focos de tumor de um mesmo caso apresentaram escores de Gleason semelhantes (todos os casos com escore $3+3=6$).

Ruitjer et al (289). também demonstraram, num estudo de 61 casos, que apenas 28% apresentavam somente um foco de tumor e que apenas 16% apresentavam um único escore de Gleason. Múltiplos focos de tumor e de neoplasia

intraepitelial prostática frequentemente são observados isolados na mesma glândula, sugerindo que cada foco de tumor pode ter diferentes características moleculares e de expressão genética (292-294).

A invasão perineural é frequentemente observada nas prostatectomias radicais (86,4% dos casos dessa série, 76% a 84% dos casos da literatura), e em menor frequência, nas biopsias prostáticas. No presente trabalho, a invasão perineural não foi quantificada ou topografada. Desde que Harper et al. identificaram o fator de crescimento de nervos (*nerve growth factor* – NGF) em tecidos e células da próstata, muitos autores estudam a associação entre o NGF e o câncer da próstata. O espaço perineural poderia constituir um ambiente favorável para invasão do câncer prostático, contribuindo para a progressão do câncer. Nas peças radicais, a invasão perineural foi observada seletivamente nas áreas onde os nervos penetram na próstata, sugerindo que essa extensão facilita a disseminação extraprostática do adenocarcinoma. Apesar disso, a análise multivariada não revelou que essa variável fosse significativa para a progressão da doença (295-298).

Bastacky et al. (299), em 302 pacientes clinicamente estadiados como T2, observaram invasão perineural em 20%, com uma sensibilidade de 27% e uma especificidade de 96% para a predição de doença extraprostática. Egan et al. (300) não encontraram a invasão perineural como preditor de extensão extraprostática. Alguns trabalhos sugerem que dada a alta prevalência da invasão perineural nas peças cirúrgicas, associada à controvérsia de seu papel como indicador prognóstico, não haveria necessidade de relatá-la nos laudos anatomopatológicos.

A invasão vascular foi identificada em 2,9% dos casos (16/550). Sua frequência tem decrescido nas peças cirúrgicas de prostatectomia ao longo dos anos, com séries mais antigas tendo referido taxas de quase 40%, associadas provavelmente ao estadiamento mais avançado. É nesse grupo de pacientes, que atualmente, esse achado é observado. No presente trabalho, os casos com invasão vascular apresentaram escore de Gleason da peça cirúrgica maior ou igual a 7 e estavam associados à doença extraprostática em 93,8% dos casos; as margens cirúrgicas eram comprometidas em 68,8% dos casos e o valor médio de PSA era 18,56 ng/ml.

Dos 550 casos de prostatectomia radical do Grupo 1, 173 casos (31,5%) apresentaram margens de ressecção cirúrgica positivas. Esse achado é semelhante ao de diversos trabalhos na literatura. A ocorrência de margens cirúrgicas positivas

estava associada à extensão extraprostática da neoplasia em 82 casos (47,4%); 91 casos (52,6%) não apresentaram extensão extraprostática ou esta não foram detectadas na amostragem. Cheng et al., em 1999 (302), encontraram margens acometidas pelo tumor em 109 de 377 pacientes estudados (29%), com 37 casos (34%) com extensão extraprostática e 72 casos (66%) sem extensão extraprostática. A diferença com os resultados deste estudo pode ser explicada pelo perfil dos pacientes e pela forma de amostragem da prostatectomia radical. Em relação à topografia das margens acometidas, a margem apical estava comprometida em 4,9% dos casos. Esse resultado é semelhante aos dados de Stephenson et al., que encontraram acometimento da margem apical em 6,4% dos 7.160 casos de sua série, aos de Grossfeld et al., com acometimento de 8,7% de 1.383 casos (8,7%), mas não ao de Cheng et al. em 2000 (303), com acometimento da margem apical em 19% de 377 prostatectomias. Cheng et al. também encontraram comprometimento da margem vesical em 4% dos casos, enquanto Grossfeld observou comprometimento da margem vesical em 3,5% dos casos, valores próximos aos do presente estudo (5,3% dos casos). Houve ainda correlação entre a elevação do PSA e o aumento do escore de Gleason da biopsia com o acometimento das margens cirúrgicas: pacientes com PSA maior que 10 ng/ml ou escore de Gleason superior a 7 apresentaram margens cirúrgicas positivas respectivamente em 64% e 40% dos casos, confirmando os achados de outros autores. A extensão extraprostática foi observada em 22,2% dos casos de prostatectomia radical do Grupo 1, numa frequência semelhante ao observado por outros autores. O PSA médio desses pacientes era de 10,61 ng/ml e sua idade média era 64,6 anos. O escore de Gleason das peças cirúrgicas era igual ou maior que 7 em 86,4% dos casos e as margens cirúrgicas estavam comprometidas em 65,6% dos casos. Não houve a categorização da extensão extraprostática em função dessa ser focal ou extensa. A incidência desse achado tem diminuído com o passar dos anos em diversas séries, o que reflete a mudança no perfil do adenocarcinoma da próstata. (111, 164, 301-307).

Embora diversos estudos tenham avaliado a reprodutibilidade dos escores de Gleason nas biopsias e peças cirúrgicas, trabalhos que avaliem a reprodutibilidade dos diagnósticos de extensão extraprostática e de margens cirúrgicas acometidas pela neoplasia são raros. Evans et al. (308) encontraram um Kappa de 0,74 para a

avaliação das margens cirúrgicas e de 0,63 para extensão extraprostática num estudo com patologistas considerados “experts” em patologia prostática.

O estadiamento mais comum dos pacientes foi o estágio pT2c. Se agrupados os casos pT2a, pT2b e pT2c, esses passam a representar 77,5% da série. Não houve diferença ao comparar a idade e o PSA médios, o escore de Gleason das biopsias e das peças cirúrgicas, o acometimento das margens cirúrgicas e das vesículas seminais, além da extensão extraprostática entre as subcategorias pT2, entre si ou agrupadas.

A linfadenectomia foi indicada para pacientes de todos os valores de PSA, escore de Gleason das biopsias ecoguiadas e também para pacientes de todas as idades. Se fossem considerados os critérios da *European Association of Urology* (EAU) e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para indicação de linfadenectomia (para pacientes considerados de alto risco) e que foram anotados para esse trabalho (o escore de Gleason das biopsias ecoguiadas e o valor do PSA), a linfadenectomia pélvica teria sido realizada em apenas 23 pacientes (4,2%). Esses pacientes tinham em média 66,4 anos de idade e apresentaram um valor médio de PSA de 20,72 ng/ml. O escore de Gleason da biopsia foi igual ou maior que 8 em 14 casos; os mesmos escores foram observados na peça cirúrgica em cinco casos. As margens cirúrgicas das peças de prostatectomia radical estavam acometidas pela neoplasia em 60,9% dos casos e a extensão extraprostática foi detectada em 56,5% das peças cirúrgicas. Nos 48 casos em que não foi realizada linfadenectomia, a idade média dos pacientes foi de 62,2 anos, o PSA médio foi maior que 10,00 ng/ml em um caso (2,4%) e o escore de Gleason da biopsia foi igual ou maior que 7 em 37,2% dos casos. As margens cirúrgicas estavam comprometidas em 33,3% dos casos e havia extensão extraprostática em 22,9% dos casos. A média de linfonodos dissecados neste trabalho foi menor que a média referida pelos trabalhos de linfadenectomia - mesmo de linfadenectomia limitada - revisados. O tipo de linfadenectomia realizada - provavelmente só a dissecação dos linfonodos obturatórios internos - justifica essa diferença. A literatura demonstra mais de uma técnica de linfadenectomia pélvica associada à prostatectomia radical. A variante mínima inclui apenas os linfonodos da fossa obturatória. A denominada padrão inclui os linfonodos da fossa obturatória e da artéria ilíaca externa. A forma estendida, para alguns autores, inclui a dissecação dos linfonodos obturatórios, ilíacos externos e hipogástricos; para outros, inclui-se também a dissecação completa dos linfonodos

pré-sacrais, que fazem parte dos linfonodos hipogástricos de acordo com alguns trabalhos, e pré-ciáticos. O maior número de linfonodos obtidos na dissecação, obviamente, é o maior diferencial das linfadenectomias estendidas (84, 85, 309-320).

Os defensores da realização da linfadenectomia estendida afirmam que ela é necessária para a detecção de metástases em linfonodos não alcançados pelas linfadenectomias limitadas, já que as metástases linfonodais do adenocarcinoma de próstata não seguem um caminho pré-definido de disseminação. Weingartner et al. (321), em estudos em cadáveres e em pacientes submetidos a prostatectomia radical, indicaram que uma média de 20 linfonodos devem ser removidos, para que se disponha de amostragem representativa para o estadiamento acurado dos pacientes. O maior potencial de complicações, maior tempo cirúrgico, custo mais elevado e falta de remuneração diferenciada pelo procedimento constituem as principais razões pelas quais os cirurgiões preferem não realizar a linfadenectomia estendida (322-325).

A amostragem das peças cirúrgicas de prostatectomia radical, como referido anteriormente, não apresenta consenso, embora os protocolos em sua absoluta maioria orientem que a amostragem seja feita em sua totalidade. Os resultados do presente trabalho indicam a importância da amostragem total da próstata para determinar-se corretamente a topografia da neoplasia, sua extensão, acometimento das margens cirúrgicas e estadiamento patológico dos pacientes, indiscutivelmente prejudicadas na amostragem parcial. Além disso, atualmente, quando são feitos diagnósticos de adenocarcinomas prostáticos cada vez menores através das biopsias ecoguiadas, não amostrar a peça cirúrgica em sua totalidade pode facilmente (e de certo modo até infantilmente) levar a um diagnóstico de falso-negativo para o adenocarcinoma na peça cirúrgica de prostatectomia radical (141, 175, 326-336).

Cortes seriados ou semi-seriados da peça cirúrgica aumentam a quantidade de tecido examinada, levando a uma melhora da detecção de fatores prognósticos adversos (como a extensão extraprostática, o acometimento das margens cirúrgicas e das vesículas seminais) e estão correlacionados a uma maior sobrevida livre de doença por estágio quando comparados às técnicas de amostragem parcial. Desai et al. (328), analisando 931 peças cirúrgicas de prostatectomia radical (249 amostradas completamente e 682 parcialmente amostradas) demonstraram diferença no diagnóstico de extensão extraprostática (215 (34.1%) X 128 (55.4%),

$p < 0,01$) e de acometimento das vesículas seminais (50 (7.6%) X 35 (14.7%), $p < 0,01$).

Epstein (175) relatou que o processamento de todo o tumor identificado macroscopicamente por um patologista experiente, acompanhado das margens cirúrgicas correspondentes, poderia detectar até 96% das margens cirúrgicas positivas e até 91% da extensão extraprostática, se comparado à amostragem completa. Na ausência de lesão evidenciada macroscopicamente, segundo esse mesmo autor, deve-se priorizar a amostragem da porção posterior da próstata associada à amostragem de um fragmento anterior de cada um dos lobos prostáticos e de todo o restante da porção ipsilateral da próstata se esse primeiro fragmento for positivo para adenocarcinoma. Essa forma de amostragem proposta por Epstein, embora aparentemente efetiva, parece mais trabalhosa e sem dúvida consome mais tempo total de trabalho, nos casos em que o tumor não foi identificado no primeiro momento. Além disso, a determinação da topografia exata da neoplasia, de seu volume e, em se tratando de um tumor órgão-confinado, de seu estadiamento, ficam prejudicadas.

As análises multivariadas e univariadas realizadas neste trabalho, bem como a confecção e os resultados das curvas *ROC*, apresentam resultados que, de modo geral, são comparáveis aos de diversos trabalhos da literatura que utilizam modelos semelhantes de predição para o adenocarcinoma da próstata (94). Essas formas de análise têm sido utilizadas historicamente para tentar-se determinar correlação e prever desfechos associados a doenças diversas. Em relação ao adenocarcinoma de próstata, especificamente, sua derivação mais conhecida e utilizada são as tabelas de Partin, o nomograma de Kattan e o *UroScore* (95, 98, 100, 101, 337-339). Além delas, outros autores, através de metodologia semelhante, criaram diversos nomogramas que procuram prever a prevalência de câncer nas biopsias ecoguiadas, o estágio anatomopatológico e a recorrência bioquímica, a invasão de vesículas seminais, a invasão de linfonodos e a subgradação do escore de Gleason das biopsias ecoguiadas (85-87, 96, 97, 107, 340-355). Outros métodos também foram empregados: mais recentemente, vários estudos, com redes neurais, tentaram criar processos e estratégias de decisão relacionadas ao adenocarcinoma prostático baseadas em parâmetros de adaptação e inferência, definindo padrões não lineares de predição mais precisos que modelos lineares convencionais (104, 106, 356-359).

A análise *ROC* (*Receiver Operating Characteristic*) é uma ferramenta usada para medir e especificar problemas no desempenho do diagnóstico em medicina. Por meio de um método gráfico ela permite estudar a variação da sensibilidade e especificidade de um teste, para diferentes valores de corte. O teste ideal é aquele que alcança a extremidade mais superior e esquerda do gráfico. Quanto mais próxima da parte superior esquerdo do gráfico estiver a curva obtida, maior será a área delimitada e melhor serão a especificidade e a sensibilidade do teste. Uma das vantagens deste método é que as curvas de diferentes testes diagnósticos podem ser comparadas (230).

O objetivo da obtenção das curvas *ROC* foi o de determinar a capacidade discriminativa, ou seja, o desempenho do PSA e do escore de Gleason da biópsia prostática ecoguiada para a predição do estado das margens cirúrgicas e da presença de extensão extraprostática. Para as duas variáveis-resposta analisadas a maior área sob a curva foi do PSA, o que está de acordo com os dados da literatura. A diferença entre elas reflete, provavelmente, a subjetividade a qual está sujeita a determinação do escore de Gleason da biópsia.

As análises multivariadas e univariadas procuraram evidenciar a significância de parâmetros como a idade, PSA, escore de Gleason da biópsia prostática ecoguiada, multifocalidade, invasão perineural e invasão vascular como fatores de predição da extensão extraprostática, comprometimento de margens cirúrgicas e estadiamento patológico pelo adenocarcinoma da próstata de forma a fornecer dados que permitam uma melhor tomada de decisão pelo urologista. Aumentar a amostra, estudar pacientes com diferentes perfis socioeconômicos (ver Anexo – A experiência em um hospital filantrópico), estudar pacientes submetidos a linfadenectomia estendida e, principalmente, fazer o seguimento de todos os pacientes, é fundamental para que esse objetivo seja alcançado de maneira plena.

6 CONCLUSÕES

- O PSA e o escore de Gleason da biopsia prostática ecoguiada, bem como sua topografia e o número de regiões acometidas pelo adenocarcinoma da próstata à biopsia permitem predizer os achados anatomopatológicos da peça cirúrgica e o estadiamento do adenocarcinoma, o que pode orientar o cirurgião em sua conduta cirúrgica.
- Há relação entre idade dos pacientes, PSA sérico, escore de Gleason e topografia das biopsias ecoguiadas com os achados morfológicos das peças cirúrgicas de prostatectomia radical. Essas informações são úteis na estratégia cirúrgica proposta para o tratamento do adenocarcinoma da próstata.
- A amostragem completa da peça cirúrgica de prostatectomia radical traz informações mais fidedignas que a amostragem parcial sobre a determinação do comprometimento das margens cirúrgicas e estadiamento patológico. Desta forma, o conhecimento, pelo cirurgião, da forma de amostragem, é importante para o raciocínio em relação ao seguimento do paciente.

REFERÊNCIAS

1. JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; HAO, Y.; XU, J.; MURRAY, T.; THUN, M.J. Cancer statistics, 2008. **CA: Cancer J. Clin.**, New York, v.58, p.71-96, 2008.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Incidência de Câncer no Brasil: estimativa 2008. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>>. Acesso em: 12 set. 2007.
3. MIGOWSKI, A.; SILVA, G.A. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.44, p.344-352, 2010.
4. SCHMIDT, J.D.; METTLIN, C.J.; NATARAJAN, N.; PEACE, B.B.; BEART Jr., R.W.; WINCHESTER, D.P.; MURPHY, G.P. Trends in patterns of care for prostatic cancer, 1974-1983: results of surveys by the American College of Surgeons. **J. Urol.**, Baltimore, v.136, p.416-421, 1986.
5. LERNER, S.P.; SEALE-HAWKINS, C.; CARLTON Jr., C.E.; SCARDINO, P.T. The risk of dying of prostate cancer in patients with clinically localized disease. **J. Urol.**, Baltimore, v.146, p.1040-1045, 1991.
6. SGRIGNOLI, A.R.; WALSH, P.C.; STEINBERG, G.D.; STEINER, M.S.; EPSTEIN, J.I. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.152, p.1077-1081, 1994.
7. STEINBERG, G.D.; EPSTEIN, J.I.; PIANTADOSI, S.; WALSH, P.C. Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987. **J. Urol.**, Baltimore, v.144, p.1425-1432, 1990.
8. CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.; RATLIFF, T.L.; DODDS, K.M.; COPLEN, D.E.; YUAN, J.J.; PETROS, J.A.; ANDRIOLE, G.L. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.324, p.1156-1161, 1991.
9. ABBAS, F.; KATTAN, M.W.; WHEELER, T.M.; ADLER, H.L.; SCARDINO, P.T. Survival and cancer control for patients with cT1-T2 prostate cancer with intent to treat by radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.159, p.252, 1998. Supplement.
10. CATALONA, W.J.; SMITH, D.S. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. **J. Urol.**, Baltimore, v.160, p.2428-2434, 1998. Part 2.
11. SMITH, D.S.; CATALONA, W.J.; HERSCHMAN, J.D. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. **JAMA**, Chicago, v.276, p.1309-1315, 1996.

12. GERBER, G.S.; THISTED, R.A.; SCARDINO, P.T.; FROHMULLER, H.G.; SCHROEDER, F.H.; PAULSON, D.F.; MIDDLETON Jr., A.W.; RUKSTALIS, D.B.; SMITH Jr., J.A.; SCHELLHAMMER, P.F.; OHORI, M.; CHODAK, G.W. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. **JAMA**, Chicago, v.276, p.615-619, 1996.
13. LANDIS, S.H.; MURRAY, T.; BOLDEN, S.; WINGO, P.A. Cancer statistics, 1998. **CA Cancer J. Clin.**, New York, v.48, p.6-29, 1998.
14. ANDRIOLE, G.L.; CRAWFORD, E.D.; GRUBB 3rd, R.L.; BUYS, S.S.; CHIA, D.; CHURCH, T.R.; FOUAD, M.N.; GELMANN, E.P.; KVALE, P.A.; REDING, D.J.; WEISSFELD, J.L.; YOKOCHI, L.A.; O'BRIEN, B.; CLAPP, J.D.; RATHMELL, J.M.; RILEY, T.L.; HAYES, R.B.; KRAMER, B.S.; IZMIRLIAN, G.; MILLER, A.B.; PINSKY, P.F.; PROROK, P.C.; GOHAGAN, J.K.; BERG, C.D.; PLCO PROJECT TEAM. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.360, p.1310-1319, 2009.
15. BARRY, M.J. Screening for prostate cancer – the controversy that refuses to die. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.360, p.1351-1354, 2009.
16. ECKERSBERGER, E.; FINKELSTEIN, J.; SADRI, H.; MARGREITER, M.; TANEJA, S.S.; LEPOR, H.; DJAVAN, B. Screening for Prostate Cancer: a review of the ERSPC and PLCO Trials. **Rev. Urol.**, Mercer island, v.11, p.127-133, 2009.
17. SCHRÖDER, F.H.; HUGOSSON, J.; ROOBOL, M.J.; TAMMELA, T.L.; CIATTO, S.; NELEN, V.; KWIATKOWSKI, M.; LUJAN, M.; LILJA, H.; ZAPPA, M.; DENIS, L.J.; RECKER, F.; BERENQUER, A.; MÄÄTTÄNEN, L.; BANGMA, C.H.; AUS, G.; VILLERS, A.; REBILLARD, X.; Van Der KWAST, T.; BLIJENBERG, B.G.; MOSS, S.M.; De KONING, H.J.; AUVINEN, A.; ERSPC INVESTIGATORS. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.360, p.1320-1328, 2009.
18. LILJA, H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. **J. Clin. Invest.**, New York, v.76, p.1899-1903, 1985.
19. PIIRONEN, T.; NURMI, M.; IRJALA, K.; HEINONEN, O.; LILJA, H.; LOVGREN, T.; PETTERSSON, K. Measurement of circulating forms of prostate-specific antigen in whole blood immediately after venipuncture: implications for point-of-care testing. **Clin. Chem.**, New York, v.47, p.703-711, 2001.
20. QIU, S.D.; YOUNG, C.Y.; BILHARTZ, D.L.; PRESCOTT, J.L.; FARROW, G.M.; HE, W.W.; TINDALL, D.J. In situ hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate. **J. Urol.**, Baltimore, v.144, p.1550-1556, 1990.

21. STAMEY, T.A.; JOHNSTONE, I.M.; MCNEAL, J.E.; LU, A.Y.; YEMOTO, C.M. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng./ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng./ml. **J. Urol.**, Baltimore, v.167, p.103-111, 2002.
22. STEUBER, T.; O'BRIEN, M.F.; LILJA, H. Serum markers for prostate cancer: a rational approach to the literature. **Eur. Urol.**, Basel, v.54, p.31-40, 2008.
23. GANN, P.H.; HENNEKENS, C.H.; STAMPFER, M.J. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. **JAMA**, Chicago, v.273, p.289-294, 1995.
24. FOWLER Jr., J.E.; BIGLER, S.A.; KILAMBI, N.K.; LAND, S.A. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. **Urology**, Ridgewood, v.53, p.1175-1178, 1999.
25. MOUL, J.W.; DOUGLAS, T.H.; McCARTHY, W.F.; McLEOD, D.G. Black race is an adverse prognostic factor for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy in an equal access health care setting. **J. Urol.**, Baltimore, v.155, p.1667-1673, 1996.
26. FREEDLAND, S.J.; ISAACS, W.B. Explaining racial differences in prostate cancer in the United States: sociology or biology? **Prostate**, New York, v.62, p.243-252, 2005.
27. BAILLARGEON, J.; POLLOCK, B.H.; KRISTAL, A.R.; BRADSHAW, P.; HERNANDEZ, J.; BASLER, J.; HIGGINS, B.; LYNCH, S.; ROZANSKI, T.; TROYER, D.; THOMPSON, I. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. **Cancer**, Philadelphia, v.103, p.1092-1095, 2005.
28. BORER, J.G.; SHERMAN, J.; SOLOMON, M.C.; PLAWKER, M.W.; MACCHIA, R.J. Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. **J. Urol.**, Baltimore, v.159, p.444-448, 1998.
29. CARTER, H.B.; EPSTEIN, J.I.; CHAN, D.W.; FOZARD, J.L.; PEARSON, J.D. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. **JAMA**, Chicago, v.277, p.1456-1460, 1997.
30. OESTERLING, J.E.; JACOBSEN, S.J.; CHUTE, C.G.; GUESS, H.A.; GIRMAN, C.J.; PANSER, L.A.; LIEBER, M.N. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. **JAMA**, Chicago, v.270, p.860-864, 1993.

31. MYRTLE, J.; IVOR, L. Measurement of PSA in serum by two immunometric methods (Hybritech Tandem-R/Tandem-E PSA). In: CATALONA, W.J. (Ed.). **Clinical Aspects of Prostate Cancer**, New York: Elsevier, 1989. p.161-171.
32. BUNTING, P.S. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: beware the biases. **Clin. Chim. Acta.**, Amsterdam, v.315, p.71-97, 2002.
33. THOMPSON, I.M.; CHI, C.; ANKERST, D.P.; GOODMAN, P.J.; TANGEN, C.M.; LIPPMAN, S.M.; LUCIA, M.S.; PARNES, H.L.; COLTMAN Jr., C.A. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, Washington, v.98, p.1128-1133, 2006.
34. THOMPSON, I.M.; ANKERST, D.P.; CHI, C.; LUCIA, M.S.; GOODMAN, P.J.; CROWLEY, J.J.; PARNES, H.L.; COLTMAN Jr., C.A. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. **JAMA**, Chicago, v.294, p.66-70, 2005.
35. CATALONA, W.J.; RAMOS, C.G.; CARVALHAL, G.F.; YAN, Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. **Urology**, Ridgewood, v.55, p.791-795, 2000.
36. CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.; ORNSTEIN, D.K. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. **JAMA**, Chicago, v.277, p.1452-1455, 1997.
37. KRUMHOLTZ, J.S.; CARVALHAL, G.F.; RAMOS, C.G.; SMITH, D.S.; THORSON, P.; YAN, Y.; HUMPHREY, P.A.; ROEHL, K.A.; CATALONA, W.J. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. **Urology**, Ridgewood, v.60, p.469-473, 2002.
38. AUS, G.; BERGDAHL, S.; LODDING, P.; LILJA, H.; HUGOSSON, J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer – results from a prospective, population-based randomized controlled trial. **Eur. Urol.**, Basel, v.51, p.659-664, 2007.
39. BASTIAN, P.J.; MANGOLD, L.A.; EPSTEIN, J.I.; PARTIN, A.W. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors: a contemporary analysis. **Cancer**, Philadelphia, v.101, p.2001-2005, 2004.
40. BILL-AXELSON, A.; HOLMBERG, L.; RUUTU, M.; HAGGMAN, M.; ANDERSSON, S.O.; BRATELL, S.; SPANGBERG, A.; BUSCH, C.; NORDLING, S.; GARMO, H.; PALMGREN, J.; ADAMI, H.O.; NORLEN, B.J.; JOHANSSON, J.E. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.352, p.1977-1984, 2005.

41. CATALONA, W.J.; LOEB, S. The PSA era is not over for prostate cancer. **Eur. Urol.**, Basel, v.48, p.541-545, 2005.
42. CRAWFORD, E.D.; THOMPSON, I.M. Controversies regarding screening for prostate cancer. **BJU Int.**, Edinburgh, v.100, p.5-7, 2007. Supplement 2.
43. DJAVAN, B.; RAVERY, V.; ROCCO, B.; ZLOTTA, A.; BRAUSI, M.; MARGREITER, M.; HAMMERER, P.; KAISARY, A.; ANAGNOSTOU, T.; ROMICS, I.; DOBRONSKI, P.; DE COBELLI, O.; MARBERGER, M. European Study of Radical Prostatectomy: time trends in Europe, 1993-2005. **BJU Int.**, Edinburgh, v.100, p.22-25, 2007. Supplement 2.
44. ABRAHAMSSOM, P.A. Active surveillance vs radical prostatectomy. **BJU Int.**, Edinburgh, v.100, p.26-28, 2007. Supplement 2.
45. ALBERTSEN, P.C.; FRYBACK, D.G.; STORER, B.E.; KOLON, T.F.; FINE J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. **JAMA**, Chicago, v.274, p.626-631, 1995.
46. BADANI, K.K.; KAUL, S.; MENON, M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. **Cancer**, Philadelphia, v.110, p.1951-1958, 2007.
47. CARTER, C.A.; DONAHUE, T.; SUN, L.; WU, H.; McLEOD, D.G.; AMLING, C.; LANCE, R.; FOLEY, J.; SEXTON, W.; KUSUDA, L.; CHUNG, A.; SODERDAHL, D.; JACKMAAN, S.; MOUL, J.W. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. **J. Clin. Oncol.**, New York, v.21, p.4001-4008, 2003.
48. GUILLONNEAU, B.; EL-FETTOUH, H.; BAUMERT, H.; CATHELINEAU, X.; DOUBLET, J.D.; FROMONT, G.; VALLANCIEN, G. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases at Montsouris Institute. **J. Urol.**, Baltimore, v.169, p.1261-1266, 2003.
49. HULL, G.W.; RABBANI, F.; ABBAS, F.; WHEELER, T.M.; KATTAN, M.W.; SCARDINO, P.T. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. **J. Urol.**, Baltimore, v.167, Pt.1, p.528-534, 2002.
50. RICHIE, J.P. Radical prostatectomy vs watchful waiting in early prostate cancer. **BJU Int.**, Edinburgh, v.96, p.951-957, 2005.
51. SOLOWAY, M.S.; SOLOWAY, C.T.; WILLIAMS, S.; AYYATHURAI, R.; KAVA, B.; MANOHARAN, M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. **BJU Int.**, Edinburgh, v.101, p.165-169, 2008.

52. YOSSEPOWITCH, O.; EGGENER, S.E.; BIANCO Jr., F.J.; CARVER, B.S.; SERIO, A.; SCARDINO, P.T.; EASTHAM, J.A. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. **J. Urol.**, Baltimore, v.178, p.493-499, 2007.
53. OLSSON, C.A.; GOLUBOFF, E.T. Detection and treatment of prostate cancer: perspective of the urologist. **J. Urol.**, Baltimore, v.152, n.5, p.1695-1699, 1994. Part 2.
54. MURPHY, G.P.; BUSCH, C.; ABRAHAMSSON, P.A.; EPSTEIN, J.I.; McNEAL, J.E.; MILLER, G.J.; MOSTOFI, F.K.; NAGLE, R.B.; NORDLING, S.; PARKINSON, C. et al. Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. **Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.**, Stockholm, v.162, p.7-42, 1994.
55. McNEAL, J.E. Origin and development of carcinoma in the prostate. **Cancer**, Philadelphia, v.23, p.24-34, 1969
56. McNEAL, J.E. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. **J. Urol.**, Baltimore, v.107, p.1008-1016, 1972.
57. McNEAL, J.E. Normal histology of the prostate. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.12, p.619-633, 1988.
58. AIHARA, M.; WHEELER, T.M.; OHORI, M.; SCARDINO, P.T. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. **Urology**, Ridgewood, v.43, p.60-66, 1994.
59. ALGABA, F.; EPSTEIN, J.I.; ALDAPE, H.C.; FARROW, G.M.; LOPEZ-BELTRAN, A.; MAKSEM, J.; OROZCO, R.E.; PACELLI, A.; PISANSKY, T.M.; TRIAS, I. Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy – definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. **Cancer**, Philadelphia, v.78, p.376-381, 1996.
60. WHEELER, T.M. Anatomic considerations in carcinoma of the prostate. **Urol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.16, p.623-634, 1989.
61. BAISDEN, B.L.; KAHANE, H.; EPSTEIN, J.I. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.23, p.918-924, 1999.
62. BOSTWICK, D.G.; ICZKOWSKI, K.A. Minimal criteria for the diagnosis of prostate cancer on needle biopsy. **Ann. Diagn. Pathol.**, Philadelphia, v.1, p.104-129, 1997.

63. CARSTENS, P.H. Perineural glands in normal and hyperplastic prostates. **J. Urol.**, Baltimore, v.123, p.686-688, 1980.
64. McINTIRE, T.L.; FRANZINI, D.A. The presence of benign prostatic glands in perineural spaces. **J. Urol.**, Baltimore, v.135, p.507-509, 1986.
65. MOSTOFI, F.K.; SESTERHENN, I.A.; DAVIS Jr., C.J. A pathologist's view of prostatic carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v.71, p.906-932, 1993. Supplement.
66. PACELLI, A.; LOPEZ-BELTRAN, A.; EGAN, A.J.; BOSTWICK, D.G. Prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.29, p.543-546, 1998.
67. BOSTWICK, D.G.; WOLLAN, P.; ADLAKHA, K. Collagenous micronodules in prostate cancer. A specific but infrequent diagnostic finding. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.119, p.444-447, 1995.
68. BAILAR, J.C. III, MELLINGER, G.T.; GLEASON, D.F. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation-preliminary report. **Cancer Chemother. Rep.**, Bethesda, v.50, p.129-136, 1966.
69. GLEASON, D.F. Classification of prostatic carcinomas. **Cancer Chemother. Rep.**, Washington, v.50, p.125-128, 1966.
70. GLEASON, D.F.; MELLINGER, G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **J Urol.**, Baltimore, v.111, p.58-64, 1974.
71. EGEVAD, L.; GRANFORS, T.; KARLBERG, L.; BERGH, A.; STATIN, P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. **BJU Int.**, Edinburgh, v.89, p.538-542, 2002.
72. CHAN, T.Y.; PARTIN, A.W.; WALSH, P.C.; EPSTEIN, J.I. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. **Urology**, Ridgewood, v.56, p.823-827, 2000.
73. LAU, W.K.; BLUTE, M.L.; BOSTWICK, D.G.; WEAVER, A.L.; SEBO, T.J.; ZINCKE, H. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. **J. Urol.**, Baltimore, v.166, p.1692-1697, 2001.
74. MAKAROV, D.V.; SANDERSON, H.; PARTIN, A.W.; EPSTEIN, J.I. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? **J. Urol.**, Baltimore, v.167, p.2440-2442, 2002.

75. SAKR, W.A.; TEFILLI, M.V.; GRIGNON, D.J.; BANERJEE, M.; DEY, J.; GHEILER, E.L.; TIGUERT, R.; POWELL, I.J.; WOOD, D.P. Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. **Urology**, Ridgewood, v.56, p.730-734, 2000.
76. HARNDEN, P.; SHELLEY, M.D.; COLES, B.; STAFFURTH, J.; MASON, M.D. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. **Lancet Oncol.**, London, v.8, p.411-419, 2007.
77. EPSTEIN, J.I.; ALLSBROOK Jr., W.C.; AMIN, M.B.; EGEVAD, L.L.; ISUP GRADING COMMITTEE. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.29, p.1228-1242, 2006.
78. EGEVAD, L.; NORLÉN, B.J.; NORBERG, M. The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. **BJU Int.**, Edinburgh, v.88, p.716-721, 2001.
79. SHAH, R.B. Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.133, p.1810-1816, 2009.
80. TEFILLI, M.V.; GHEILER, E.L.; TIGUERT, R.; SAKR, W.; GRIGNON, D.J.; BANERJEE, M.; PONTES, J.E.; WOOD Jr., D.P. Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category? **Urology**, Ridgewood, v.53, p.372-377, 1999.
81. MORRIS, J.A. Information and observer disagreement in histopathology. **Histopathology**, Oxford, v.25, p.123-128, 1994.
82. CROSS, S.S. Grading and scoring in histopathology. **Histopathology**, Oxford, v.33, p.99-106, 1998.
83. MILLER, G.A. The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. **Psychol. Rev.**, Washington, v.63, p.81-97, 1956.
84. BLUESTEIN, D.L.; BOSTWICK, D.G.; BERGSTRALH, E.J.; OESTERLING, J.E. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.151, p.1315-1320, 1994.
85. BRIGANTI, A.; CHUN, F.K.; SALONIA, A.; GALLINA, A.; FARINA, E.; DA POZZO, L.F.; RIGATTI, P.; MONTORSI, F.; KARAKIEWICZ, P.I. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. **BJU Int.**, Edinburgh, v.98, p.788-793, 2006.

86. BRIGANTI, A.; CHUN, F.K.; SALONIA, A.; ZANNI, G.; SCATTONI, V.; VALIQUETTE, L.; RIGATTI, P.; MONTORSI, F.; KARAKIEWICZ, P.I. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. **Eur. Urol.**, Basel, v.49, p.1019-1026, 2006.
87. CAGIANNOS, I.; KARAKIEWICZ, P.; EASTHAM, J.A.; OHORI, M.; RABBANI, F.; GERIGK, C.; REUTER, V.; GRAEFEN, M.; HAMMERER, P.G.; ERBERSDOBLER, A.; HULAND, H.; KUPELIAN, P.; KLEIN, E.; QUINN, D.I.; HENSHALL, S.M.; GRYGIEL, J.J.; SUTHERLAND, R.L.; STRICKER, P.D.; MORASH, C.G.; SCARDINO, P.T.; KATTAN, M.W. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.170, p.1798-1803, 2003.
88. CHUN, F.K.; BRIGANTI, A.; ANTEBI, E.; GRAEFEN, M.; CURRLIN, E.; STEUBER, T.; SCHLOMM, T.; WALZ, J.; HAESE, A.; FRIEDRICH, M.G.; AHYAI, S.A.; EICHELBERG, C.; SALOMON, G.; GALLINA, A.; ERBERSDOBLER, A.; PERROTTE, P.; HEINZER, H.; HULAND, H.; KARAKIEWICZ, P.I. Surgical volume is related to the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in European patients. **BJU Int.**, Edinburgh, v.98, p.1204-1209, 2006.
89. CUPP, M.R.; BOSTWICK, D.G.; MYERS, R.P.; OESTERLING, J.E. The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis. **J. Urol.**, Baltimore, v.153, p.1543-1548, 1995.
90. EASTHAM, J.A.; KATTAN, M.W.; RIEDEL, E.; BEGG, C.B.; WHEELER, T.M.; GERIGK, C.; GONEN, M.; REUTER, V.; SCARDINO, T. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **J. Urol.**, Baltimore, v.170, Pt. 1, p.2292-2295, 2003.
91. FREEDLAND, S.J.; CSATHY, G.S.; DOREY, F.; ARONSON, W.J. Clinical utility of percent prostate needle biopsy tissue with cancer cutpoints to risk stratify patients before radical prostatectomy. **Urology**, Ridgewood, v.60, p.84-88, 2002.
92. GALLINA, A.; CHUN, F.K.; BRIGANTI, A.; SHARIAT, S.F.; MONTORSI, F.; SALONIA, A.; ERBERSDOBLER, A.; RIGATTI, P.; VALIQUETTE, L.; HULAND, H.; GRAEFEN, M.; KARAKIEWICZ, P.I. Development and split-sample validation of a nomogram predicting the probability of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy. **Eur. Urol.**, Basel, v.52, p.98-105, 2007.
93. GOTO, Y.; OHORI, M.; ARAKAWA, A.; KATTAN, M.W.; WHEELER, T.M.; SCARDINO, P.T. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. **J. Urol.**, Baltimore, v.156, p.1059-1063, 1996.

94. KARAKIEWICZ, P.I.; HUTTERER, G.C. Predictive models and prostate cancer. **Nat. Clin. Pract. Urol.**, London, v.5, p.82-92, 2008.
95. MAKAROV, D.V.; TROCK, B.J.; HUMPHREYS, E.B.; MANGOLD, L.A.; WALSH, P.C.; EPSTEIN, J.I.; PARTIN, A.W. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. **Urology**, Ridgewood, v.69, p.1095-1101, 2007.
96. KATTAN, M.W.; STAPLETON, A.M.; WHEELER, T.M.; SCARDINO, P.T. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v.79, p.528-537, 1997.
97. NAM, R.K.; TOI, A.; KLOTZ, L.H.; TRACHTENBERG, J.; JEWETT, M.A.; APPU, S.; LOBLAW, D.A.; SUGAR, L.; NAROD, S.A.; KATTAN, M.W. Assessing individual risk for prostate cancer. **J. Clin. Oncol.**, New York, v.25, p.3582-3588, 2007.
98. PARTIN, A.W.; YOO, J.; CARTER, H.B.; PEARSON, J.D.; CHAN, D.W.; EPSTEIN, J.I.; WALSH, P.C. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.150, p.110-114, 1993.
99. PARTIN, A.W.; CATALONA, W.J.; SOUTHWICK, P.C.; SUBONG, E.N.; GASIOR, G.H.; CHAN, D.W. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. **Urology**, Ridgewood, v.48, n.6, p.55-61, 1996. Supplement.
100. PARTIN, A.W.; KATTAN, M.W.; SUBONG, E.N.P.; WALSH, P.C.; WOJNO, K.J.; OESTERLING, J.E.; SCARDINO, P.T.; PEARSON, J.D. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. **JAMA**, Chicago, v.277, p.1445-1451, 1997.
101. PARTIN, A.W.; MANGOLD, L.A.; LAMM, D.M.; WALSH, P.C.; EPSTEIN, J.I.; PEARSON, J.D. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. **Urology**, Ridgewood, v.58, p.843-848, 2001.
102. PARTIN, A.W.; BRAWER, M.K.; BARTSCH, G.; HORNINGER, W.; TANEJA, S.S.; LEPOR, H.; BABAIAN, R.; CHILDS, S.J.; STAMEY, T.; FRITSCH, H.A.; SOKOLL, L.; CHAN, D.W.; THIEL, R.P.; CHELI, C.D. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. **J. Urol.**, Baltimore, v.170, p.1787-1791, 2003.
103. WHEELER, T.M. Prediction of pathologic stage and patient outcome from prostate biopsy findings. **J. Urol. Pathol.**, Philadelphia, v.8, p.45-53, 1998.

104. TEWARI, A.; NARAYAN, P. Novel staging tool for localized prostate cancer: a pilot study using genetic adaptive neural networks. **J. Urol.**, Baltimore, v.160, p.430-436, 1998.
105. KUNDU, S.D.; ROEHL, K.A.; YU, X.; ANTENOR, J.A.V., SUAREZ, B.K.; CATALONA, W.J. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. **J. Urol.**, Baltimore, v.177, n.2, p.505-509, 2007.
106. SNOW, P.B.; SMITH, D.S.; CATALONA, W.J. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. **J. Urol.**, Baltimore, v.152, Pt. 2, p.1923-1926, 1994.
107. KOH, H.; KATTAN, M.W.; SCARDINO, P.T.; SUYAMA, K.; MARU, N.; SLAWIN, K.; WHEELER, T.M.; OHORI, M. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. **J. Urol.**, Baltimore, v.170, Pt. 1, p.1203-1208, 2003.
108. AYALA, A.G.; RO, J.Y.; BABAIAN, R.; TRONCOSO, P.; GRIGNON, D.J. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.13, p.21-27, 1989.
109. AYDIN, H.; TSUZUKI, T.; HERNANDEZ, D.; WALSH, P.C.; PARTIN, A.W.; EPSTEIN, J.I. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. **Urology**, Ridgewood, v.64, p.551-555, 2004.
110. BOSTWICK, D.G.; MONTIRONI, R. Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. **Virchows Arch.**, Berlin, v.430, p.1-16, 1997.
111. GROSSFELD, G.D.; CHANG, J.J.; BROERING, J.M.; MILLER, D.P.; YU, J.; FLANDERS, S.C.; HENNING, J.M.; STOER, D.M.; CARROLL, P.R. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the capsure database. **J. Urol.**, Baltimore, v.163, p.1171-1177, 2000.
112. OHORI, M.; WHEELER, T.M.; KATTAN, GOTO, Y.; SCARDINO, P.T. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **J. Urol.**, Baltimore, v.154, p.1818-1824, 1995.
113. McNEAL, JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.23, p.258-266, 1992.
114. McNEAL, J.E.; HAILLOT, O. Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume. **Prostate**, New York, v.49, p.48-57, 2001.

115. BAROCAS, D.A.; HAN, M.; EPSTEIN, J.I.; CHAN, D.Y.; TROCK, B.J.; WALSH, P.C.; PARTIN, A.W. Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ-confined prostate cancer? **Urology**, Ridgewood, v.58, p.746-751, 2001.
116. DEBRAS, B.; GUILLONNEAU, B.; BOUGARAN, J.; CHAMBON, E.; VALLANCIEN, G. Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen. Rationale for seminal vesicle biopsies. **Eur. Urol.**, Basel, v.33, p.271-277, 1998.
117. EPSTEIN J.I.; CARMICHAEL M.J.; WALSH P.C; Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. **J. Urol.**, Baltimore, v.149, p.1040-1045, 1993.
118. MUKAMEL, E.; DEKERNION, J.B.; HANNAH, J.; SMITH, R.B.; SKINNER, D.G.; GOODWIN, W.E. The incidence and significance of seminal vesicle invasion in patients with adenocarcinoma of the prostate. **Cancer**, Philadelphia, v.59, p.1535-1538, 1987.
119. OHORI, M.; SCARDINO, P.T.; LAPIN, S.L.; SEALE-HAWKINS, C.; LINK, J.; WHEELER, T.M. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.17, p.1252-1261, 1993.
120. POTTER, S.R.; EPSTEIN, J.I.; PARTIN, A.W. Seminal vesicle invasion by prostate cancer: prognostic significance and therapeutic implications. **Rev. Urol.**, Mercer Island, v.2, p.190-195, 2000.
121. D'AMICO, A.V.; WU, Y.; CHEN, M.H.; NASH, M.; RENSHAW, A.A.; RICHIE, J.P. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.165, p.126-129, 2001.
122. DE LA TAILLE, A.; KATZ, A.; BAGIELLA, E.; OLSSON, C.A.; O'TOOLE, K.M.; RUBIN, M.A. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. **Urology**, Ridgewood, v.54, p.1039-1043, 1999.
123. OZCAN, F. Correlation of perineural invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. **Eur. Urol.**, Basel, v.40, p.308-312, 2001.
124. HERMAN, C.M.; WILCOX, G.E.; KATTAN, M.W.; SCARDINO, P.T.; WHEELER, T.M. Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.24, p.859-863, 2000.

125. SALOMAO, D.R.; GRAHAM, S.D.; BOSTWICK, D.G. Microvascular invasion in prostate cancer correlates with pathologic stage. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.119, p.1050-1054, 1995.
126. AYALA, A.G.; RO, J.Y. Prostatic intraepithelial neoplasia: recent advances. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.131, p.1257-1266, 2007.
127. BOSTWICK, D.G.; BRAWER, M.K. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. **Cancer**, Philadelphia, v.59, p.788-794, 1987.
128. CRISP, V.R.N.B. **Neoplasia intra-epitelial prostática (NIP): estudo em ressecções transuretrais, prostatectomias abertas, biopsias transretais e prostatectomias radicais.** 2001. 101f. Dissertação (Mestrado em Anatomia Patológica) – Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, 2001.
129. AMIN, M.; BOCCON-GIBOD, L.; EGEVAD, L.; EPSTEIN, J.I.; HUMPHREY, P.A.; MIKUZ, G.; NEWLING, D.; NILSSON, S.; SAKR, W.; SRIGLEY, J.R.; WHEELER, T.M.; MONTIRONI, R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. **Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.**, Stockholm, n.216, p.20-33, 2005.
130. BOSTWICK, D.G.; GRIGNON, D.J.; HAMMOND, E.H.; AMIN, M.B.; COHEN, M.; CRAWFORD, D.; GOSPADAROWICZ, M.; KAPLAN, R.S.; MILLER, D.S.; MONTIRONI, R.; PAJAK, T.F.; POLLACK, A.; SRIGLEY, J.R.; YARBRO, J.W. Prognostic factors in prostate cancer: college of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.124, p.995-1039, 2000.
131. CHE, M.; SAKR, W.; GRIGNON, D. Pathologic features the urologist should expect on a prostate biopsy. **Urol. Oncol.**, New York, v.21, p.153-161, 2003.
132. EPSTEIN, J.I.; ALGABA, F.; ALLSBROOK, W.C.; BASTACKY, S.O.; BOCCON-GIBOD, L.; DE MARZO, A.M.; EGEVAD, L.; FURUSATO, M.; HAMPER, U.M.; HELPAP, B.O.; HUMPHREY, P.A., et al. Tumours of the prostate: acinar adenocarcinoma. In: EBLE, J.N.; SAUTER, G.; EPSTEIN, J.I.; SESTERHENN, I.A. (Ed.). **Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.** Lyon: IARC Press, 2004. p.162-192. (World Health Organization Classification of Tumours).
133. HUTTER, R.V.; MONTIE, J.E.; BUSCH, C.; GRIGNON, D.J.; LIEBER, M.; LOGOTHETIS, C.; RAGDE, H.; REUTER, V.E. Current prognostic factors and their relevance to staging. **Cancer**, Philadelphia, v.78, p.369-371, 1996.
134. MAZZUCHELLI, R.; SANTINELLI, A.; LOPEZ-BELTRAN, A.; SCARPELLI, M.; MONTIRONI, R. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. **Urol. Int.**, Basel, v.68, p.209-215, 2002.

135. YOSSEPOWITCH, O.; BJARTELL, A.; EASTHAM, J.A.; GRAEFEN, M.; GUILLONNEAU, B.D.; KARAKIEWICZ, P.I.; MONTIRONI, R.; MONTORSI, F. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. **Eur. Urol.**, Basel, v.55, p.87-99, 2009.
136. BIANCO, F.J. JR.; VICKERS, A.J.; CRONIN, A.M.; KLEIN, E.A.; EASTHAM, J.A.; PONTES, J.E.; SCARDINO, P.T. Variations among experienced surgeons in cancer control after open radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.183, p.977-983, 2010.
137. CHUN, F.K.; BRIGANTI, A.; ANTEBI, E.; GRAEFEN, M.; CURRLIN, E.; STEUBER, T.; SCHLOMM, T.; WALZ, J.; HAESE, A.; FRIEDRICH, M.G.; AHYAI, S.A.; EICHELBERG, C.; SALOMON, G.; GALLINA, A.; ERBERSDOBLER, A.; PERROTTE, P.; HEINZER, H.; HULAND, H.; KARAKIEWICZ, P.I. Surgical volume is related to the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in European patients. **BJU Int.**, Edinburgh, v.98, n.6, p.1204-1209, 2006.
138. WIEDER, J.A.; SOLOWAY, M.S. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.160, n.2, p.299-315, 1998.
139. EPSTEIN, J.I.; SAUVAGEOT, J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? **J. Urol.**, Baltimore, v.157, n.1, p.241-243, 1997.
140. LOWRANCE, W.T.; ELKIN, E.B.; JACKS L.M.; YEE D.S.; JANG T.L.; LAUDONE V.P.; GUILLONNEAU B.D.; SCARDINO P.T.; EASTHAM J.A. Comparative effectiveness of prostate cancer surgical treatments: a population based analysis of postoperative outcomes. **J. Urol.**, Baltimore, v.183, n.4, p.1366-1372, 2010.
141. EPSTEIN, J.I.; AMIN, M.; BOCCON-GIBOD, L.; EGEVAD, L.; HUMPHREY, P.A.; MIKUZ, G.; NEWLING, D.; NILSSON, S.; SAKR, W.; SRIGLEY, J.R.; WHEELER, T.M.; MONTIRONI, R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. **Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.**, Stockholm, n.216, p.34-63, 2005.
142. VOGES, G.E.; McNEAL, J.E.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S.; STAMEY, T.A. Morphologic analysis of surgical margins with positive findings in prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. **Cancer**, Philadelphia, v.69, n.2, p.520-526, 1992.
143. BILLIS, A.; WATANABE, I.C.; COSTA, M.V.; TELLES, G.H.; MAGNA, L.A. Iatrogenic and non-iatrogenic positive margins: incidence, site, factors involved, and time to PSA progression following radical prostatectomy. **Int. Urol. Nephrol.**, Budapest, v.40, p.105-111, 2008.

144. BLUTE, M.L.; BOSTWICK, D.G.; BERGSTRALH, E.J.; SLEZAK, J.M.; MARTIN, S.K.; AMLING, C.L.; ZINCKE, H. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. **Urology**, Ridgewood, v.50, n.5, p.733-739, 1997.
145. VICKERS, A.J.; BIANCO, F.J.; CRONIN, A.M.; EASTHAM, J.A.; KLEIN, E.; KATTAN, M.; SCARDINO, P.T. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for margin status as an oncological end point. **J. Urol.**, Baltimore, v.183, p.1360-1365, 2010.
146. EASTHAM, J.A.; KUROIWA, K.; OHORI, M.; SERIO, A.M.; GORBONOS, A.; MARU, N.; VICKERS, A.J.; SLAWIN, K.M.; WHEELER, T.M.; REUTER, V.E.; SCARDINO, P.T. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. **Urology**, Ridgewood, v.70, p.965-969, 2007.
147. GROSSFELD, G.D.; TIGRANI, V.S.; NUDELL, D.; ROACH 3rd. M.; WEINBERG, V.K.; PRESTI Jr., J.C.; SMALL, E.J.; CARROLL, P.R. Management of a positive surgical margin after radical prostatectomy: decision analysis. **J. Urol.**, Baltimore, v.164, p.93-99, 2000.
148. GUILLONNEAU, B.; EL-FETTOUH, H.; BAUMERT, H.; CATHELINEAU, X.; DOUBLET, J.D.; FROMONT, G.; VALLANCIEN, G. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases at Montsouris Institute. **J. Urol.**, Baltimore, v.169, n.4, p.1261-1266, 2003.
149. HAN, M.; PARTIN, A.W.; CHAN, D.Y.; WALSH, P.C. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. **J. Urol.**, Baltimore, v.171, p.23-26, 2004.
150. KARAKIEWICZ, P.I.; EASTHAM, J.A.; GRAEFEN, M.; CAGIANNOS, I.; STRICKER, P.D.; KLEIN, E.; CANGIANO, T.; SCHRÖDER, F.H.; SCARDINO, P.T.; KATTAN, M.W. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. **Urology**, Ridgewood, v.66, p.1245-1250, 2005.
151. KAUSIK, S.J.; BLUTE, M.L.; SEBO, T.J.; LEIBOVICH, B.C.; BERGSTRALH, E.J.; SLEZAK, J.; ZINCKE, H. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. **Cancer**, Philadelphia, v.95, p.1215-1219, 2002.
152. KATZ, R.; SALOMON, L.; HOZNEK, A.; De La TAILLE, A.; ANTIPHON, P.; ABOU, C.C. Positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy: the impact of apical dissection, bladder neck remodeling and nerve preservation. **J. Urol.**, Baltimore, v.169, n.6, p.2049-2052, 2003.
153. LISS, M.; OSANN, K.; ORNSTEIN, D. Positive surgical margins during robotic radical prostatectomy: a contemporary analysis of risk factors. **BJU Int.**, Edinburgh, v.102, n.5, p.603-608, 2008.

154. PETTUS, J.A.; WEIGHT, C.J.; THOMPSON, C.J.; MIDDLETON, R.G.; STEPHENSON, R.A. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J. Urol.*, Baltimore, v.172, n.1, p.129-132, 2004.
155. SHIKANOV, S.; SONG, J.; ROYCE, C.; AL-AHMADIE, H.; ZORN, K.; STEINBERG, G.; ZAGAJA, G.; SHALHAV, A.; EGGNER, S. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J. Urol.*, Baltimore, v.182, p.139-144, 2009.
156. SIMON, M.A.; KIM, S.; SOLOWAY, M.S. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J. Urol.*, Baltimore, v.175, p.140-144, 2006.
157. SWINDLE, P.; EASTHAM, J.A.; OHORI, M.; KATTAN, M.W.; WHEELER, T.; MARU, N.; SLAWIN, K.; SCARDINO, P.T. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.*, Baltimore, v.174, n.3, p.903-907, 2005.
158. TOUIJER, K.; KUROIWA, K.; EASTHAM, J.A.; VICKERS, A.; REUTER, V.E.; SCARDINO, P.T.; GUILLONNEAU, B. Risk-adjusted analysis of positive surgical margins following laparoscopic and retropubic radical prostatectomy. *Eur. Urol.*, Basel, v.52, n.4, p.1090-1096, 2007.
159. VIS, A.N.; SCHRÖDER, F.H.; Van Der KWAST, T.H. The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur. Urol.*, Basel, v.50, n.2, p.258-265, 2006.
160. WARD, J.F.; ZINCKE, H.; BERGSTRALH, E.J.; SLEZAK, J.M.; MYERS, R.P.; BLUTE, M.L. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J. Urol.*, Baltimore, v.172, n.4, Pt. 1, p.1328-1332.
161. WRIGHT, J.L.; DALKIN, B.L.; TRUE, L.D.; ELLIS, W.J.; STANFORD, J.L.; LANGE, P.H.; LIN, D.W. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J. Urol.*, Baltimore, v.183, p.2213-2218, 2010.
162. FREEDLAND, S.J.; ARONSON, W.J.; PRESTI Jr., J.C.; KANE, C.J.; TERRIS, M.K.; ELASHOFF, D.; AMLING, C.L. Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the search database. *J. Urol.*, Baltimore, v.169, p.2142-2146, 2003.
163. SOFER, M.; HAMILTON-NELSON, K.L.; CIVANTOS, F.; SOLOWAY, M.S. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J. Urol.*, Baltimore, v.167, p.2453-2456, 2002.

164. STEPHENSON, A.J.; WOOD, D.P.; KATTAN, M.W.; KLEIN, E.A.; SCARDINO, P.T.; EASTHAM, J.A.; CARVER, B.S. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.182, p.1357-1363, 2009.
165. MARKS, R.A.; KOCH, M.O.; LOPEZ-BELTRAN, A.; MONTIRONI, R.; JULIAR, B.E.; CHENG, L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.38, n.8, p.1207-1211, 2007.
166. EPSTEIN, J.I.; PIZOV, G.; WALSH, P.C. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. **Cancer**, Philadelphia, v.71, n.11, p.3582-3593, 1993.
167. CONNOLLY SS, O'TOOLE GC, O'MALLEY KJ, MANECKSHA R, O'BRIEN A, MULVIN DW, QUINLAN DM. Positive apical surgical margins after radical retropubic prostatectomy, truth or artefact? **Scand. J. Urol. Nephrol.**, Stockholm, v.38, p.26-31, 2004.
168. OHORI, M.; ABBAS, F.; WHEELER, T.M.; KATTAN, M.W.; SCARDINO, P.T.; LERNER, S.P. Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. **J. Urol.**, Baltimore, v.161, p.500-504, 1999.
169. Van Den OUDEN, D.; BENTVELSEN, F.M.; BOEVÉ, E.R.; SCHRÖDER, F.H. Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. **Br. J. Urol.**, Edinburgh, v.72, n.4, p.489-494, 1993.
170. McNEAL, J.E.; VILLERS, A.A.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S.; STAMEY, T.A. Capsular penetration in prostate cancer. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.14, n.3, p.240-247, 1990.
171. BILLIS, A. Intraprostatic fat: does it exist? **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.35, p.525, 2004. Letter
172. COHEN, R.J.; STABLES, S. Intraprostatic fat. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.29, p.424-425, 1998.
173. WHEELER, T.M.; DILLIOGLUGIL, O.; KATTAN, M.W.; ARAKAWA, A.; SOH, S.; SUYAMA, K.; OHORI, M.; SCARDINO, P.T. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.29, n.8, p.856-862, 1998.
174. EPSTEIN, J.I. The evaluation of radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic implications. **Pathol. Annu.**, East Norwalk, v.26, Pt.1, p.159-210, 1991.

175. EPSTEIN, J.I. Pathological assessment of the surgical specimen. **Urol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.28, p.567-594, 2001.
176. EPSTEIN, J.I.; AMIN, M.; BOCCON-GIBOD, L.; EGEVAD, L.; HUMPHREY, P.A.; MIKUZ, G.; NEWLING, D.; NILSSON, S.; SAKR, W.; SRIGLEY, J.R.; WHEELER, T.M.; MONTIRONI, R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. **Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.**, Stockholm, n.216, p.34-63, 2005.
177. EPSTEIN, J.I.; SRIGLEY, J.; GRIGNON, D.; HUMPHREY, P. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.38, p.1305-1309, 2007.
178. HOEDEMAEKER, R.F.; RIETBERGEN, J.B.; KRANSE, R.; SCHRÖDER, F.H.; Van Der KWAST, T.H. Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. **J. Urol.**, Baltimore, v.164, p.411-415, 2000.
179. SCHMID, H.P.; McNEAL, J.E. An abbreviated standard procedure for accurate tumor volume estimation in prostate cancer. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.16, p.184-191, 1992.
180. SMITH-SEHDEV, A.E.; PAN, C.C.; EPSTEIN, J.I. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.32, p.494-499, 2001.
181. SRIGLEY, J.R.; AMIN, M.B.; EPSTEIN, J.I.; GRIGNON, D.J.; HUMPHREY, P.A.; RENSSHAW, A.A.; WHEELER, T.M. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.130, p.936-946, 2006.
182. SRIGLEY, J.R.; HUMPHREY, P.A.; AMIN, M.B.; CHANG, S.S.; EGEVAD, L.; EPSTEIN, J.I.; GRIGNON, D.J. et al. **Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Prostate Gland. p.1-23, 2009.** Disponível em: <http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/Prostate_09protocol.pdf>. Acesso em: 20 out. 2009.
183. SAKR, W.A.; WHEELER, T.M.; BLUTE, M.; BODO, M.; CALLE-RODRIGUE, R.; HENSON, D.E.; MOSTOFI, F.K.; SEIFFERT, J.; WOJNO, K.; ZINCKE, H. Staging and reporting of prostate cancer – sampling of the radical prostatectomy specimen. **Cancer**, Philadelphia, v.78, p.366-368, 1996.
184. TRUE, L.D. Surgical pathology examination of the prostate gland. Practice survey by American society of clinical pathologists. **Am. J. Clin. Pathol.**, Baltimore, v.102, p.572-579, 1994.

185. JEWETT, J.C.; EGGLESTON, J.C.; YAWN, D.H. Radical prostatectomy in the management of carcinoma of the prostate: probable causes of some therapeutic failures. **J. Urol.**, Baltimore, v.107, p.1034-1040, 1972.
186. CHUN, F.K.; BRIGANTI, A.; LEBEAU, T.; FRADET, V.; STEUBER, T.; WALZ, J.; SCHLOMM, T.; EICHELBERG, C.; HAESE, A.; ERBERSDOBLER, A.; McCORMACK, M.; PERROTTE, P.; GRAEFEN, M.; HULAND, H.; KARAKIEWICZ, P.I. The 2002 AJCC pT2 substages confer no prognostic information on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Eur. Urol.**, Basel, v.49, p.273-278, 2006.
187. DASH, A.; SANDA, M.G.; YU, M.; TAYLOR, J.M.; FECKO, A.; RUBIN, M.A. Prostate cancer involving the bladder neck: recurrence-free survival and implications for AJCC staging modification. American Joint Committee on Cancer. **Urology**, Ridgewood, v.60, p.276-280, 2002.
188. EICHELBERGER, L.E.; CHENG, L. Does pT2b prostate carcinoma exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v.100, p.2573-2576, 2004.
189. GRIGNON, D.J.; SAKR, W.A. Pathologic staging of prostate carcinoma. What are the issues? **Cancer**, Philadelphia, v.78, p.337-340, 1996.
190. VILLERS, A.A.; McNEAL, J.E.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S.; STAMEY, T.A. Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. **J. Urol.**, Baltimore, v.143, p.1183-1187, 1990.
191. VOGES, G.E.; McNEAL, J.E.; REDWINE, E.A.; FREIHA, F.S.; STAMEY, T.A. Morphologic analysis of surgical margins with positive findings in prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. **Cancer**, Philadelphia, v.69, p.520-526, 1992.
192. BOSTWICK, D.G.; EBLE, J.N. Prostatic adenocarcinoma metastatic to inguinal hernia sac. **J. Urol. Pathol.**, v.1, p.193-199, 1993.
193. CATTON, P.A.; HARTWICK, R.W.; SRIGLEY, J.R. Prostate cancer presenting with malignant ascites: signet-ring cell variant of prostatic adenocarcinoma. **Urology**, Ridgewood, v.39, p.495-497, 1992.
194. FABOZZI, S.J.; SCHELLHAMMER, P.F.; EL-MAHDI, A.M. Pulmonary metastases from prostate cancer. **Cancer**, Philadelphia, v.75, p.2706-2709, 1995.
195. ROSENTHAL, M.A.; ROSEN, D.; RAGHAVAN, D.; LEICESTER, J.; DUVAL, P.; BESSER, M.; PEARSON, B. Spinal cord compression in prostate cancer. A 10-year experience. **Br. J. Urol.**, Edinburgh, v.69, p.530-533, 1992.

196. SAITOH, H.; HIDA, M.; SHIMBO, T.; NAKAMURA, K.; YAMAGATA, J.; SATOH, T. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. **Cancer**, Philadelphia, v.54, p.3078-3084, 1984.
197. TELL, D.T.; KHOURY, J.M.; TAYLOR, H.G.; VEASEY, S.P. Atypical metastasis from prostate cancer. Clinical utility of the immunoperoxidase technique for prostate-specific antigen. **JAMA**, Chicago, v.253, p.3574-3575, 1985.
198. BAHNSON, R.R.; DRESNER, S.M.; GOODING, W.; BECICH, M.J. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. **Prostate**, New York, v.15, p.149-155, 1989.
199. BRAUN, P.; KUHL, D.; JOHNSON 3rd, C.; PANDYA, P.; McCORD, R. Stage D1 prostate carcinoma. The histologic appearance of nodal metastases and its relationship to survival. **Cancer**, Philadelphia, v.65, p.538-543, 1990.
200. HERING, F.; RIST, M.; ROTH, J.; MIHATSCH, M.; RUTISHAUSER, G. Does microinvasion of the capsule and/or micrometastases in regional lymph nodes influence disease-free survival after radical prostatectomy? **Br. J. Urol.**, Edinburgh, v.66, p.177-181, 1990.
201. KRAMER, S.A.; CLINE Jr., W.A.; FARNHAM, R.; CARSON, C.C.; COX, E.B.; HINSHAW, W.; PAULSON, D.F. Prognosis of patients with stage D1 prostatic adenocarcinoma. **J. Urol.**, Baltimore, v.125, n.6, p.817-819, 1981.
202. EDELSTEIN, R.A.; ZIETMAN, A.L.; DE LAS MORENAS, A.; KRANE, R.J.; BABAYAN, R.K.; DALLOW, K.C.; TRAISH, A.; MORELAND, R.B. Implications of prostate micrometastases in pelvic lymph nodes: an archival tissue study. **Urology**, Ridgewood, v.47, p.370-375, 1996.
203. GRIEBLING, T.L.; OZKUTLU, D.; SEE, W.A.; COHEN, M.B. Prognostic implications of extracapsular extension of lymph node metastases in prostate cancer. **Mod. Pathol.**, Baltimore, v.10, p.804-809, 1997.
204. SMITH Jr., J.A.; MIDDLETON, R.G. Implications of volume of nodal metastasis in patients with adenocarcinoma of the prostate. **J. Urol.**, Baltimore, v.133, n.4, p.617-619, 1985.
205. CHO, K.R.; EPSTEIN, J.I. Metastatic prostatic carcinoma to supradiaphragmatic lymph nodes. A clinicopathologic and immunohistochemical study. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.11, p.457-463, 1987.
206. JONES, H.; ANTHONY, P.P. Metastatic prostatic carcinoma presenting as left-sided cervical lymphadenopathy: a series of 11 cases. **Histopathology**, Oxford, v.21, p.149-154, 1992.

207. SAETER, G.; FOSSÅ, S.D.; OUS, S.; BLOM, G.P.; KAALHUS, O. Carcinoma of the prostate with soft tissue or non-regional lymphatic metastases at the time of diagnosis: a review of 47 cases. **Br. J. Urol.**, Edinburgh, v.56, p.385-390, 1984.
208. WARREN, M.M.; FURLOW, W.L. Carcinoma of the prostate presenting as a mass in the neck. **JAMA**, Chicago, v.213, p.620-621, 1970.
209. YAM, L.T.; WINKLER, C.F.; JANCKILA, A.J.; LI, C.Y.; LAM, K.W. Prostatic cancer presenting as metastatic adenocarcinoma of undetermined origin. Immunodiagnosis by prostatic acid phosphatase. **Cancer**, Philadelphia, v.51, p.283-287, 1983.
210. FREEDLAND, S.J.; MANGOLD, L.A.; WALSH, P.C.; PARTIN, A.W. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.174, Pt. 1, p.1276-1281, 2005.
211. CLARK, T.; PAREKH, D.J.; COOKSON, M.S.; CHANG, S.S.; SMITH Jr., E.R.; WELLS, N.; SMITH Jr., J.A. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.169, p.145-147, 2003.
212. FUJISAWA, M.; MIYAKE, H. Significance of micrometastases in prostate cancer. **Surg. Oncol.**, Amsterdam, v.17, p.247-252, 2008.
213. GERVASI, L.A.; MATA, J.; EASLEY, J.D.; WILBANKS, J.H.; SEALE-HAWKINS, C.; CARLTON Jr., C.E.; SCARDINO, P.T. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.142, Pt.1, p.332-336, 1989.
214. HEIDENREICH, A.; VARGA, Z.; VON KNOBLOCH, R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. **J. Urol.**, Baltimore, v.167, p.1681-1686, 2002.
215. WINSTANLEY, A.M.; SANDISON, A.; BOTT, S.R.; DOGAN, A.; PARKINSON, M.C. Incidental findings in pelvic lymph nodes at radical prostatectomy. **J. Clin. Pathol.**, London, v.55, p.623-626, 2002.
216. GOLIMBU, M.; PROVET, J.; AL-ASKARI, S.; MORALES, P. Radical prostatectomy for stage D1 prostate cancer. Prognostic variables and results of treatment. **Urology**, Ridgewood, v.30, p.427-435, 1987.
217. BADER, P.; BURKHARD, F.C.; MARKWALDER, R.; STUDER, U.E. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? **J. Urol.**, Baltimore, v.168, p.514-518, 2002.

218. JOSLYN, S.A.; KONETY, B.R. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. **Urology**, Ridgewood, v.68, p.121-125, 2006.
219. HEIDENREICH, A. Guidelines and counselling for treatment options in the management of prostate cancer. Recent Results **Cancer Res.**, Baltimore, v.175, p.131-162, 2007.
220. BHATTA-DHAR, N.; REUTHER, A.M.; ZIPPE, C.; KLEIN, E.A. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low risk patients with localized prostate cancer. **Urology**, Ridgewood, v.63, p.528-531, 2004.
221. DiMARCO, D.S.; ZINCKE, H.; SEBO, T.J.; SLEZAK, J.; BERGSTRALH, E.J.; BLUTE, M.L. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. **J. Urol.**, Baltimore, v.173, p.1121-1125, 2005.
222. BILLIS, A. Carcinomas da próstata. In: BACCHI, C.E.; ALMEIDA, P.C.C.; FRANCO, M. (Ed.). 2.ed. **Manual de padronização de laudos histopatológicos**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 1999. p.125-136.
223. KOREN R.; KYZER S.; PAZ A.; VELTMAN V.; KLEIN B; GAL R. Lymph node revealing solution: a new method for detection of minute axillary lymph nodes in breast cancer specimens. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.21, p.1387-1390, 1997.
224. Urological Tumours – Prostate Cancer. In: SOBBIN L.H.; WITTEKIND Ch. (Ed.) 6.ed. **TNM Classification of Malignant Tumours**. New York: Wiley-Liss, 2002. p. 184-187.
225. MEEKS, J.J.; LOEB, S.; HELFAND, B.T., KAN, D.; SMITH, N.D.; CATALONA, W.J. Characteristics of prostate cancers detected at prostate specific antigen levels less than 2.5 ng/ml. **J. Urol.**, Baltimore, v.181, p.2515-2519, 2009.
226. VARMA, M.; LEE, M.W.; TAMBOLI, P.; ZARBO, R.J.; JIMENEZ, R.E.; SALLES, P.G.O.; AMIN, M.B. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.126, p.554-561, 2002.
227. YOUNG, R.H.; SRIGLEY, J.R.; AMIN, M.B.; ULBRIGHT, T.M.; CUBILLA, A.L. ROSAI, J. (Ed.). **Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis**. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2000. Série: Atlas of tumor pathology, third series, fasc.28, p.1-402.

228. CARTER, H.B.; MORRELL, C.H.; PEARSON, J.D.; BRANT, L.J.; PLATO, C.C.; METTER, E.J.; CHAN, D.W.; FOZARD, J.L.; WALSH, P.C. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. **Cancer Res.**, Baltimore, v.52, p.3323-3328, 1992.
229. SMITH, D.S.; CATALONA, W.J. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. **J. Urol.**, Baltimore, v.152, Pt. 2, p.1732-1736, 1994.
230. MANDANSKY, A. **Prescriptions for working statisticians**. New York, Springer Verlag, 1988.
231. SCHRÖDER, F.H.; Van Der CRUIJSEN-KOETER, I.; De KONING, H.J.; VIS, A.N.; HOEDEMAEKER, R.F.; KRANSE, R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. **J. Urol.**, Baltimore, v.163, p.806-812, 2000.
232. SUN, L.; CAIRE, A.A.; ROBERTSON, C.N.; GEORGE, D.J.; POLASCIC, T.J.; MALONEY, K.E.; WALTHER, P.J.; STACKHOUSE, D.A.; LACK, B.D.; ALBALA, D.M.; MOUL, J.W. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. **J. Urol.**, Baltimore, v.182, p.2242-2248, 2009.
233. VIS, A.N.; HOEDEMAEKER, R.F.; ROOBOL, M.; Van Der KWAST, T.H.; SCHRÖDER, F.H. Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial screening test at low PSA (0.0-3.9 ng/ml). **Prostate**, New York, v.47, p.252-261, 2001.
234. SPIRES, S.E.; CIBULL, M.L.; WOOD Jr., D.P.; MILLER, S.; SPIRES, S.M.; BANKS, E.R. Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.118, p.705-708, 1994.
235. SRIGLEY, J.R.; AMIN, M.; BOCCON-GIBOD, L.; EGEVAD, L.; EPSTEIN, J.I.; HUMPHREY, P.A.; MIKUZ, G.; NEWLING, D.; NILSSON, S.; SAKR, W.; WHEELER, T.M.; MONTIRONI, R. Prognostic and predictive factors in prostate cancer: historical perspectives and recent international consensus initiatives. **Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.**, Stockholm, n.216, p.8-19, 2005.
236. SCHERR, D.S.; EASTHAM, J.; OHORI, M.; SCARDINO, P.T. Prostate biopsy techniques and indications: when, where, and how? **Semin. Urol. Oncol.**, Philadelphia, v.20, p.18-31, 2002.
237. DUNZINGER, M.; SEGA, W.; MADERSBACHER, S.; SCHORN, A. Predictive value of the anatomical location of ultrasound-guided systematic sextant prostate biopsies for the nodal status of patients with localized prostate cancer. **Eur. Urol.**, Basel, v.31, p.317-322, 1997

238. LANE Jr. R.B.; LANE, C.G.; MANGOLD, K.A.; JOHNSON, M.H.; ALLSBROOK Jr., W.C. Needle biopsy of the prostate: what constitutes adequate histologic sampling? **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.122, p.833-835, 1998.
239. RENSHAW, A.A. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. **Am. J. Clin. Pathol.**, Baltimore, v.107, p.26-29, 1997.
240. REYES, A.O.; HUMPHREY, P.A. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. **Am. J. Clin. Pathol.**, Baltimore, v.109, p.416-422, 1998.
241. KERLEY S.W., CORICA F.A., QIAN J., MYERS R.P., BOSTWICK D.G. Peripheral zone involvement by prostatic hyperplasia. **J. Urol. Pathol.**, Philadelphia, v.6, p.87-94, 1997.
242. ARORA, R.; KOCH, M.O.; EBLE, J.N.; ULBRIGHT, T.M.; LI, L.; CHENG, L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. **Cancer**, Philadelphia, v.100, p.2362-2366, 2004.
243. BRAT, D.J.; WILLS, M.L.; LECKSELL, K.L.; EPSTEIN, J.I. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.23, p.257-262, 1999.
244. DUNN, I.B.; KIRK, D. Legal pitfalls in the diagnosis of prostate cancer. **BJU Int.**, Edinburgh, v.86, p.304-307, 2000.
245. EPSTEIN, J.I. Pathologists and the judicial process: how to avoid it. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.25, p.527-537, 2001.
246. FOUCAR, E. Error identification: a surgical pathology dilemma. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.22, p.1-5, 1998.
247. FRABLE, W.J. Surgical pathology – second reviews, institutional reviews, audits, and correlations: what's out there? Error or diagnostic variation? **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.130, p.620-625, 2006.
248. GOLDSTEIN, N.S. Diagnostic errors in surgical pathology. **Clin. Lab. Med.**, Philadelphia, v.19, p.743-756, 1999.
249. NAKHLEH, R.E. Error reduction in surgical pathology. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.130, p.630-632, 2006.
250. NAKHLEH, R.E. Patient safety and error reduction in surgical pathology. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.132, p.181-185, 2008.

251. RAMSAY, A.D. Errors in histopathology reporting: detection and avoidance. **Histopathology**, Oxford, v.34, p.481-490, 1999.
252. RENSHAW, A.A.; GOULD, E.W. Measuring errors in surgical pathology in real-life practice: defining what does and does not matter. **Am. J. Clin. Pathol.**, Baltimore, v.127, p.144-152, 2007.
253. TROXEL, D.B. Medicolegal aspects of error in pathology. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.130, p.617-619, 2006.
254. BRIMO, F.; SCHULTZ, L.; EPSTEIN, J.I. The Value of Mandatory Second Opinion Pathology review of Prostate Needle Biopsy Interpretation Before Radical Prostatectomy. **J Urol.**, Baltimore, v.184, p.126-130, 2010.
255. NOVIS, D.A.; ZARBO, R.J.; VALENSTEIN, P.A. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.123, p.687-692, 1999.
256. ALLSBROOK Jr., W.; LANE, R.; LANE, C.; MANGOLD, K.; JOHNSON, M.; AMIN, M.; BOSTWICK, D.; HUMPHREY, P.; JONES, E.; REUTER, V.; SAKR, W.; SESTERHEN, I.; TRONCOSO, P.; WHEELER, T.; EPSTEIN, J.I. Interobserver reproducibility of Gleason's grading system. Urologic Pathologists. **Mod. Pathol.**, Baltimore, v.11, p.75A, 1998.
257. ALLSBROOK Jr., W.C.; MANGOLD, K.A.; JOHNSON, M.H.; LANE, R.B.; LANE, C.G.; EPSTEIN, J.I. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.32, p.81-88, 2001.
258. BOSTWICK, D.G. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.18, p.796-803, 1994.
259. CARLSON, G.D.; CALVANESE, C.B.; KAHANE, H.; EPSTEIN, J.I. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. **Urology**, Ridgewood, v.51, p.525-529, 1998.
260. GOFRIT, O.N.; ZORN, K.C.; TAXY, J.B.; LIN, S.; ZAGAJA, G.P.; STEINBERG, G.D.; SHALHAV, A.L. Predicting the risk of patients with biopsy Gleason score 6 to harbor a higher grade cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.178, p.1925-1928, 2007.
261. ICZKOWSKI, K.A.; BOSTWICK, D.G. The pathologist as optimist: cancer grade deflation in prostatic needle biopsies. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.22, p.1169-1170, 1998.

262. STACKHOUSE, D.A.; SUN, L.; SCHROECK, F.R.; JAYACHANDRAN, J.; CAIRE, A.A.; ACHOLO, C.O.; ROBERTSON, C.N.; ALBALA, D.M.; POLASCIOK, T.J.; DONATUCCI, C.F.; MALONEY, K.E.; MOUL, J.W. Factors predicting prostatic biopsy Gleason sum under grading. **J. Urol.**, Baltimore, v.182, p.118-122, 2009.
263. EPSTEIN, J.I. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.24, p.477-478, 2000.
264. EPSTEIN, J.I. Pathologists should retain their individuality! **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.24, p.1443-1444, 2000.
265. BOORJIAN, S.A.; KARNES, R.J.; CRISPEN, P.L.; RANGEL, L.J.; BERGSTRALH, E.J.; SEBO, T.J.; BLUTE, M.L. The impact of discordance between biopsy and pathological Gleason scores on survival after radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.181, p.95-104, 2009.
266. BILLIS, A.; SOUZA, C.A.F.; PIOVESAN, H. Histologic carcinoma of the prostate in autopsies: frequency, origin, extension, grading and terminology. **Braz. J. Urol.**, Rio de Janeiro, v.28, p.197-206, 2002.
267. LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, Washington, v.33, p.159-174, 1977.
268. SVANHOLM, H.; STARKLINT, H.; BARLEBO, H.; OLSEN, S. Histological evaluation of prostatic cancer. (II): Reproducibility of a histological grading system. **APMIS**, Copenhagen, v.98, p.229-236, 1990.
269. SVANHOLM, H.; STARKLINT, H.; GUNDERSEN, H.J.; FABRICIUS, J.; BARLEBO, H.; OLSEN, S. Reproducibility of histomorphologic diagnoses with special reference to the kappa statistic. **APMIS**, Copenhagen, v.97, p.689-698, 1989.
270. MELIA, J.; MOSELEY, R.; BALL, R.Y.; GRIFFITHS, D.F.; GRIGOR, K.; HARNDEN, P.; JARMULOWICZ, M.; McWILLIAM, L.J.; MONTIRONI, R.; WALLER, M.; MOSS, S.; PARKINSON, M.C. A UK-based investigation of inter- and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. **Histopathology**, Oxford, v.48, p.644-654, 2006.
271. FREEDLAND, S.J.; CSATHY, G.S.; DOREY, F.; ARONSON, W.J. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. **J. Urol.**, Baltimore, v.167, p.516-520, 2002. Part 1.

272. FREEDLAND, S.J.; ARONSON, W.J.; CSATHY, G.S.; KANE, C.J.; AMLING, C.L.; PRESTI Jr., J.C.; DOREY, F.; TERRIS, M.K.; SEARCH DATABASE STUDY GROUP. 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**, Ridgewood, v.61, p.742-747, 2003.
273. FREEDLAND, S.J.; ARONSON, W.J.; TERRIS, M.K.; KANE, C.J.; AMLING, C.L.; DOREY, F.; PRESTI Jr., J.C. Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: results from SEARCH database. **J. Urol.**, Baltimore, v.169, p.2136-2141, 2003.
274. OHORI, M.; WHEELER, T.M.; SCARDINO, P.T. The New American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer. Clinicopathologic correlations. **Cancer**, Philadelphia, v.74, n.1, p.104-114, 1994.
275. BORBOROGLU, P.G.; AMLING, C.L. Correlation of positive prostate sextant biopsy locations to sites of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. **Eur. Urol.**, Basel, v.39, p.648-653, 2001.
276. FREEDLAND, S.J.; PRESTI Jr., J.C.; TERRIS, M.K.; KANE, C.J.; ARONSON, W.J.; DOREY, F.; AMLING, C.L. Improved clinical staging system combining biopsy laterality and TNM stage for men with T1C and T2 prostate cancer: results from the search database. **J. Urol.**, Baltimore, v.169, p.2129-2135, 2003.
277. FREEDLAND, S.J.; HUMPHREYS, E.B.; MANGOLD, L.A.; EISENBERGER, M.; DOREY, F.J.; WALSH, P.C.; PARTIN, A.W. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. **JAMA**, Chicago, v.294, p.433-439, 2005.
278. GAO, X.; MOHIDEEN, N.; FLANIGAN, R.C.; WATERS, W.B.; WOJCIK, E.M.; LEMAN, C.R. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. **J. Urol.**, Baltimore, v.164, p.1982-1986, 2000.
279. NAYA, Y.; AYALA, A.G.; TAMBOLI, P.; BABAIAN, R.J. Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? **Urology**, Ridgewood, v.63, p.503-508, 2004.
280. NAYA, Y.; SLATON, J.W.; TRONCOSO, P.; OKIHARA, K.; BABAIAN, R.J. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. **J. Urol.**, Baltimore, v.171, p.1093-1097, 2004.

281. TANEJA, S.S.; PENSON, D.F.; EPELBAUM, A.; HANDLER, T.; LEPOR, H. Does site specific labeling of sextant biopsy cores predict the site of extracapsular extension in radical prostatectomy surgical specimen. **J. Urol.**, Baltimore, v.162, p.1352-1357, 1999.
282. TOUMA, N.J.; CHIN, J.L.; BELLA, T.; SENER, A.; IZAWA, J.I. Location of a positive biopsy as a predictor of surgical margin status and extraprostatic disease in radical prostatectomy. **BJU Int.**, Edinburgh, v.97, p.259-262, 2006.
283. SEBO, T.J.; BOCK, B.J.; CHEVILLE, J.C.; LOHSE, C.; WOLLAN, P.; ZINCKE, H. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.163, p.174-178, 2000.
284. SEBO, T.J.; CHEVILLE, J.C.; RIEHLE, D.L.; LOHSE, C.M.; PANKRATZ, V.S.; MYERS, R.P.; BLUTE, M.L.; ZINCKE, H. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. **Cancer**, Philadelphia, v.91, p.2196-2204, 2001.
285. TIGRANI, V.S.; BHARGAVA, V.; SHINOHARA, K.; PRESTI Jr., J.C. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. **Urology**, Ridgewood, v.54, p.689-693, 1999.
286. SALOMON, L.; HOZNEK, A.; LEFRERE-BELDA, M.A.; BELLOT, J.; CHOPIN, D.; ABOU, C.C. Value of biopsies in staging of prostatic cancer before radical prostatectomy. **Prog. Urol.**, Paris, v.8, p.969-976, 1998.
287. CHEN, M.E.; JOHNSTON, D.A.; TANG, K.; BARBAIAN, R.J.; TRONCOSO, P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. **Cancer**, Philadelphia, v.89, p.1800-1809, 2000.
288. MILLER, G.J.; CYGAN, J.M. Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. **J. Urol.**, Baltimore, v.152, Pt. 2, p.1709-1713, 1994.
289. RUIJTER, E.T.; VAN DER KAA, C.A.; SCHALKEN, J.A.; DEBRUYNE, F.M.; RUIJTER, D.J. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. **J. Pathol.**, Edinburgh, v.180, p.295-299, 1996.
290. WISE, A.M.; STAMEY, T.A.; McNEAL, J.E.; CLAYTON, J.L. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. **Urology**, Ridgewood, v.60, p.264-269, 2002.

291. GREENE, D.R.; WHEELER, T.M.; EGAWA, S.; DUNN, J.K.; SCARDINO, P.T. A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. **J. Urol.**, Baltimore, v.146, p.1069-1076, 1991.
292. BOSTWICK, D.G.; SHAN, A.; QIAN, J.; DARSON, M.; MAIHLE, N.J.; JENKINS, R.B.; CHENG, L. Independent origin of multiple foci of prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with matched foci of prostate carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v.83, p.1995-2002, 1998.
293. CHENG, L.; SONG, S.Y.; PRETLOW, T.G.; ABDUL-KARIM, F.W.; KUNG, H.J.; DAWSON, D.V.; PARK, W.S.; MOON, Y.W.; TSAI, M.L.; LINEHAN, W.M.; EMMERT-BUCK, M.R.; LIOTTA, L.A.; ZHUANG, Z. Evidence of independent origin of multiple tumors from patients with prostate cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, Cary, v.90, p.233-237, 1998.
294. FOSTER, C.S.; BOSTWICK, D.G.; BONKHOFF, H.; DAMBER, J.E.; VAN DER KWAST, T.; MONTIRONI, R. et al. Cellular and molecular pathology of prostate cancer precursors. **Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.**, Stockholm, n.205, p.19-43, 2000.
295. DE LA TAILLE, A.; RUBIN, M.A.; BAGIELLA, E.; OLSSON, C.A.; BUTTYAN, R.; BURCHARDT, T.; KNIGHT, C.; O'TOOLE, K.M.; KATZ, A.E. Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? **J. Urol.**, Baltimore, v.162, p.103-106, 1999.
296. MARU, N.; OHORI, M.; KATTAN, M.W.; SCARDINO, P.T.; WHEELER, T.M. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.32, p.828-833, 2001.
297. MASIERI, L.; LANCIOTTI, M.; NESI, G.; LANZI, F.; TOSI, N.; MINERVINI, A.; LAPINI, A.; CARINI, M.; SERNI, S. Prognostic Role of Perineural Invasion in 239 Consecutive Patients with Pathologically Organ-Confined Prostate Cancer. **Urol. Int.** [online], Basel, 2010. Disponível em: <http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?typ=fulltext&file=000315491>. Acesso em: 01 jul 2010.
298. FREEMAN, A. Perineural and lymphovascular invasion on prostatic biopsy: Pathological assessment and significance. **Surg. Oncol.**, Amsterdam, v.18, p.200-202, 2009.
299. BASTACKY, S.I.; WALSH, P.C.; EPSTEIN, J.I. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.17, p.336-341, 1993.

300. EGAN, A.J.; BOSTWICK, D.G. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.21, p.1496-1500, 1997.
301. BOTT, S.R.; FREEMAN, A.A.; STENNING, S.; COHEN, J.; PARKINSON, M.C. Radical prostatectomy: pathology findings in 1001 cases compared with other major series and over time. **BJU Int.**, Edinburgh, v.95, p.34-39, 2005.
302. CHENG, L.; DARSON, M.F.; BERGSTRALH, E.J.; SLEZAK, J.; MYERS, R.P.; BOSTWICK, D.G. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v.86, p.1775-1782, 1999.
303. CHENG, L.; SLEZAK, J.; BERGSTRALH, E.J.; MYERS, R.P.; ZINCKE, H.; BOSTWICK, D.G. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. **J. Clin. Oncol.**, New York, v.18, p.2862-2868, 2000.
304. OBEK, C.; SADEK, S.; LAI, S.; CIVANTOS, F.; RUBINOWICZ, D.; SOLOWAY, M.S. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. **Urology**, Ridgewood, v.54, p.682-688, 1999.
305. SOH S.; ARAKAWA A.; SUYAMA K. The prognosis of patients with seminal vesicle involvement depends upon the level of extraprostatic extension. **J. Urol.**, Baltimore, v.159, p.296A, 1998.
306. WATSON, R.B.; CIVANTOS, F.; SOLOWAY, M.S. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. **Urology**, Ridgewood, v.48, p.80-90, 1996.
307. YOSSEPOWITCH, O.; SIRCAR, K.; SCARDINO, P.T.; OHORI, M.; KATTAN, M.W.; WHEELER, T.M.; REUTER, V.E. Bladder neck involvement in pathological stage pT4 radical prostatectomy specimens is not an independent prognostic factor. **J. Urol.**, Baltimore, v.168, p.2011-2015, 2002.
308. EVANS, A.J.; HENRY, P.C.; Van Der KWAST, T.H.; TKACHUK, D.C.; WATSON, K.; LOCKWOOD, G.A.; FLESHNER, N.E.; CHEUNG, C.; BELANGER, E.C.; AMIN, M.B.; BOCCON-GIBOD, L.; BOSTWICK, D.G.; EGEVAD, L.; EPSTEIN, J.I.; GRIGNON, D.J.; JONES, E.C.; MONTIRONI, R.; MOUSSA, M.; SWEET, J.M.; TRPKOV, K.; WHEELER, T.M.; SRIGLEY, J.R. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.32, p.1503-1512, 2008.

309. BEDUSCHI, M.C.; BEDUSCHI, R.; OESTERLING, J.E. Stage T1c prostate cancer: defining the appropriate staging evaluation and the role for pelvic lymphadenectomy. **World J. Urol.**, v.15, p.346-358, 1997.
310. BISHOFF, J.T.; REYES, A.; THOMPSON, I.M.; HARRIS, M.J.; St CLAIR, S.R.; GOMELLA, L.; BUTZIN, C.A. Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. **Urology**, Ridgewood, v.45, p.270-274, 1995.
311. BRIGANTI, A.; BLUTE, M.L.; EASTHAM, J.H.; GRAEFEN, M.; HEIDENREICH, A.; KARNES, J.R.; MONTORSI, F.; STUDER, U.E. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. **Eur. Urol.**, Basel, v.55, p.1251-1265, 2009.
312. BURKHARD, F.C.; SCHUMACHER, M.C.; STUDER, U.E. An extended pelvic lymph-node dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated. **Nat. Clin. Pract. Urol.**, London, v.3, p.454-455, 2006.
313. BURKHARD, F.C.; STUDER, U.E. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. **World J. Urol.**, Berlin, v.26, p.231-236, 2008.
314. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Clinical Practice guidelines in oncology: prostate cancer. 23/12/2009p. Disponível em: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf>. Acesso em: 27/12/2009.
315. SCHUMACHER, M.C.; BURKHARD, F.C.; THALMANN, G.N.; FLEISCHMANN, A.; STUDER, U.E. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA<10ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? **Eur. Urol.**, Basel, v.50, p.272-279, 2006.
316. BRIGANTI, A.; CHUN, F.K.; SALONIA, A.; SUARDI, N.; GALLINA, A.; Da POZZO, L.F.; ROSCIGNO, M.; ZANNI, G.; VALIQUETTE, L.; RIGATTI, P.; MONTORSI, F.; KARAKIEWICZ, P.I. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. **Eur. Urol.**, Basel, v.50, p.1006-1013, 2006.
317. BRIGANTI, A.; CHUN, F.K.; SALONIA, A.; GALLINA, A.; ZANNI, G.; SCATTONI, V.; VALIQUETTE, L.; RIGATTI, P.; MONTORSI, F.; KARAKIEWICZ, P.I. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. **Urology**, Ridgewood, v.69, p.147-151, 2007.
318. HERRELL, S.D.; TRACHTENBERG, J.; THEODORESCU, D. Staging pelvic lymphadenectomy for localized carcinoma of the prostate: a comparison of 3 surgical techniques. **J. Urol.**, Baltimore, v.157, p.1337-1339, 1997.

319. STONE, N.N.; STOCK, R.G.; UNGER, P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. **J. Urol.**, Baltimore, v.158, n.5, p.1891-1894, 1997.
320. McDOWELL 2nd, G.C.; JOHNSON, J.W.; TENNEY, D.M.; JOHNSON, D.E. Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer. Indications, complications, and results in 217 cases. **Urology**, Ridgewood, v.35, p.476-482, 1990.
321. WEINGÄRTNER, K.; RAMASWAMY, A.; BITTINGER, A.; GERHARZ, E.W.; VÖGE, D.; RIEDMILLER, H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. **J. Urol.**, Baltimore, v.156, p.1969-1971, 1996.
322. MOUL, J.W. Will the global economic downturn affect prostate cancer care? Pelvic lymphadenectomy as an example. **Eur. Urol.**, Basel, v.55, p.1266-1268, 2009.
323. ORDON, M.; NAM, R.K. Lymph node assessment and lymphadenectomy in prostate cancer. **J. Surg. Oncol.**, New York, v.99, p.215-224, 2009.
324. PAUL, D.B.; LOENING, S.A.; NARAYANA, A.S.; CULP, D.A. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in staging carcinoma of the prostate. **J. Urol.**, Baltimore, v.129, p.1141-1144, 1983.
325. WYLER, S.F.; SULSER, T.; SEIFERT, H.H.; RUSZAT, R.; FORSTER, T.H.; GASSER, T.C.; BACHMANN, A. Laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for high-risk prostate cancer. **Urology**, Ridgewood, v.68, p.883-887, 2006.
326. BOSTWICK, D.G. Practical clinical application of predictive factors in prostate cancer. A review with an emphasis on quantitative methods in tissue specimens. **Anal. Quant. Cytol. Histol.**, St. Louis, v.20, p.323-342, 1998.
327. BYAR, D.P.; MOSTOFI, F.K. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. **Cancer**, Philadelphia, v.30, p.5-13, 1972.
328. DESAI, A.; WU, H.; SUN, L.; SESTERHENN, I.A.; MOSTOFI, F.K.; McLEOD, D.; AMLING, C.; KUSUDA, L.; LANCE, R.; HERRING, J.; FOLEY, J.; BALDWIN, D.; BISHOFF, J.T.; SODERDAHL, D.; MOUL, J.W. Complete embedding and close step-sectioning of radical prostatectomy specimens both increase detection of extra-prostatic extension, and correlate with increased disease-free survival by stage of prostate cancer patients. **Prostate Cancer Prostatic Dis.**, London, v.5, p.212-218, 2002.

329. GROSSFELD, G.D.; CHANG, J.J.; BROERING, J.M.; MILLER, D.P.; YU, J.; FLANDERS, S.C.; CARROLL, P.R. Does the completeness of prostate sampling predict outcome for patients undergoing radical prostatectomy?: data from the CAPSURE database. **Urology**, Ridgewood, v.56, p.430-435, 2000.
330. HALL, G.S.; KRAMER, C.E.; EPSTEIN, J.I. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.16, p.315-324, 1992.
331. HUMPHREY, P.A. Complete histologic serial sectioning of a prostate gland with adenocarcinoma. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.17, p.468-472, 1993.
332. HUMPHREY, P.A.; WALTHER, P.J. Adenocarcinoma of the prostate. I. Tissue sampling considerations. **Am. J. Clin. Pathol.**, Baltimore, v.99, p.746-759, 1993.
333. HUMPHREY, P.A.; WALTHER, P.J. Adenocarcinoma of the prostate. Part II: Tissue prognosticators. **Am. J. Clin. Pathol.**, Baltimore, v.100, p.256-269, 1993.
334. SRIGLEY, J.R. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.130, p.303-317, 2006.
335. TRPKOV, K.; WARMAN, L. Use of digital maps and sampling of radical prostatectomy specimens. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, Chicago, v.130, p.1751-1752, 2006. Letter.
336. HOEDEMAEKER, R.F.; RUIJTER, E.T.G.; RUIZVELD-DE WINTER, J.A.; VAN DER KAA, C.A.; Van Der KWAST, H. Processing radical prostatectomy specimens. **J. Urol. Pathol.**, v.9, p.211-222, 1998.
337. KATTAN, M.W.; EASTHAM, J.A.; WHEELER, T.M.; MARU, N.; SCARDINO, P.T.; ERBERSDOBLER, A.; GRAEFEN, M.; HULAND, H.; KOH, H.; SHARIAT, S.F.; SLAWIN, K.M.; OHORI, M. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. **J. Urol.**, Baltimore, v.170, p.1792-1797, 2003.
338. PARTIN, A.W.; STEINBERG, G.D.; PITCOCK, R.V.; WU, L.; PIANTADOSI, S.; COFFEY, D.S.; EPSTEIN, J.I. Use of nuclear morphometry, Gleason histologic scoring, clinical stage, and age to predict disease-free survival among patients with prostate cancer. **Cancer**, Philadelphia, v.70, p.161-168, 1992.
339. VELTRI RW, MILLER MC, PARTIN AW, POOLE EC, O'DOWD GJ. Prediction of prostate carcinoma stage by quantitative biopsy pathology. **Cancer**, Philadelphia, v.91, p.2322-2328, 2001.

340. ANAST, J.W.; ANDRIOLE, G.L.; BISMAR, T.A.; YAN, Y.; HUMPHREY, P.A. Relating biopsy and clinical variables to radical prostatectomy findings: can insignificant and advanced prostate cancer be predicted in a screening population? **Urology**, Ridgewood, v.64, p.544-550, 2004.
341. BILLIS, A.; COTTA, A.C.S. Margens cirúrgicas comprometidas, extensão tumoral e extensão extracapsular em prostatectomias radicais: valor preditivo da invasão perineural em biópsias. **J. Bras. Patol.**, Rio de Janeiro, v.35, p.148, 1999. Suplemento.
342. BOSTWICK, D.G.; QIAN, J.; BERGSTRALH, E.; DUNDORE, P.; DUGAN, J.; MYERS, R.P.; OESTERLING, J.E. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.155, p.1361-1367, 1996.
343. BRIGANTI, A.; KARAKIEWICZ, P.I.; CHUN, F.K.; GALLINA, A.; SALONIA, A.; ZANNI, G.; VALIQUETTE, L.; GRAEFEN, M.; HULAND, H.; RIGATTI, P.; MONTORSI, F. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. **Eur. Urol.**, Basel, v.51, p.1573-1581, 2007.
344. CALVETE, A.C.; SROUGI, M.; NESRALLAH, L.J.; DALL'OGGIO, M.F.; ORTIZ, V. Avaliação da extensão da neoplasia em câncer da próstata: valor do PSA, da percentagem de fragmentos positivos e da escala de Gleason. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.49, p.250-254, 2003.
345. EPSTEIN, J.I.; WALSH, P.C.; CARMICHAEL, M.; BRENDLER, C.B. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. **JAMA**, Chicago, v.271, p.368-374, 1994.
346. EPSTEIN, J.I.; PARTIN, A.W.; SAUVAGEOT, J.; WALSH, P.C. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. **Am. J. Surg. Pathol.**, New York, v.20, p.286-292, 1996.
347. IRWIN, M.B.; TRAPASSO, J.G. Identification of insignificant prostate cancers: analysis of preoperative parameters. **Urology**, Ridgewood, v.44, p.862-867, 1994.
348. LOEB, S.; ROEHL, K.A.; ANTENOR, J.A.; CATALONA, W.J.; SUAREZ, B.K.; NADLER, R.B. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. **Urology**, Ridgewood, v.67, p.316-320, 2006.
349. NARAYAN, P.; FOURNIER, G.; GAJENDRAN, V.; LEIDICH, R.; LO, R.; WOLF Jr., J.S.; JACOB, G.; NICOLAISEN, G.; PALMER, K.; FREIHA, F. Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason

score in predicting risk of pelvic lymphnode metastases in prostate cancer. **Urology**, Ridgewood, v.44, p.519-524, 1994.

350. NAYA, Y.; BARBAIAN, J. The predictors of pelvic lymph node metastasis at radical retropubic prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.170, Pt. 1, p.2306-2310, 2003.
351. NELSON, C.P.; RUBIN, M.A.; STRAWDERMAN, M.; MONTIE, J.E.; SANDA, M.G. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. **Urology**, Ridgewood, v.59, p.740-745, 2002.
352. OESTERLING, J.E.; BRENDLER, C.B.; EPSTEIN, J.I.; KIMBALL Jr., A.W.; WALSH, P.C. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. **J. Urol.**, Baltimore, v.138, p.92-98, 1987.
353. OHORI, M.; SWINDLE, P. Nomograms and instruments for the initial prostate evaluation: the ability to estimate the likelihood of identifying prostate cancer. **Semin. Urol. Oncol.**, Philadelphia, v.20, p.116-122, 2002.
354. RECKWITZ, T.; POTTER, S.R.; PARTIN, A.W. Prediction of locoregional extension and metastatic disease in prostate cancer: a review. **World J. Urol.**, Berlin, v.18, p.165-172, 2000.
355. RUBIN, M.A.; MUCCI, N.R.; MANLEY, S.; SANDA, M.; CUSHENBERRY, E.; STRAWDERMAN, M.; MONTIE, J.E.; BASSILY, N.H. Predictors of Gleason pattern 4/5 prostate cancer on prostatectomy specimens: can high grade tumor be predicted preoperatively? **J. Urol.**, Baltimore, v.165, p.114-118, 2001.
356. KAWAKAMI, S.; NUMAO, N.; OKUBO, Y.; KOGA, F.; YAMAMOTO, S.; SAITO, K.; FUJII, Y.; YONESE, J.; MASUDA, H.; KIHARA, K.; FUKUI, I. Development, validation, and head-to-head comparison of logistic regression-based nomograms and artificial neural network models predicting prostate cancer on initial extended biopsy. **Eur. Urol.**, Basel, v.54, p.601-611, 2008.
357. POTTER, S.R.; MILLER, M.C.; MANGOLD, L.A.; JONES, K.A.; EPSTEIN, J.I.; VELTRI, R.W.; PARTIN, A.W. Genetically engineered neural networks for predicting prostate cancer progression after radical prostatectomy. **Urology**, Ridgewood, v.54, p.791-795, 1999.
358. POULAKIS, V.; WITZSCH, U.; DE VRIES, R.; EMMERLICH, V.; MEVES, M.; ALTMANNNSBERGER, H.M.; BECHT, E. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate-specific antigen, and Gleason score for predicting prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Urology**, Rindgewood, v.64, p.1165-1170, 2004.

359. VELTRI, R.W.; CHAUDHARI, M.; MILLER, M.C.; POOLE, E.C.; O'DOWD, G.J.; PARTIN, A.W. Comparison of logistic regression and neural net modeling for prediction of prostate cancer pathologic stage. **Clin. Chem.**, New York, v.48, p.1828-1834, 2002.
360. REGIÃO metropolitana de Belo Horizonte. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Regi%C3%A3o_Metropolitana_de_Belo_Horizonte>. Acesso em: 01 ago 2009.
361. LWANGA, S.K.; LEMESHOW, S. **Sample size determination in health studies: a practical manual**. Geneva, World Health Organization, 1991.
362. GALLINA, A.; KARAKIEWICZ, P.I.; CHUN, F.K.; BRIGANTI, A.; GRAEFEN, M.; MONTORSI, F.; WALZ, J.; JELDRES, C.; ERBERSDOBLER, A.; SALONIA, A.; SUARDI, N.; DEHÒ, F.; SCHLOMM, T.; SCATTONI, V.; HAESE, A.; HEINZER, H.; VALIQUETTE, L.; RIGATTI, P.; HULAND, H. Health-insurance status is a determinant of the stage at presentation and of cancer control in European men treated with radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. **BJU Int.**, Edinburgh, v.99, p.1404-1408, 2007.
363. ARAÚJO, A.H. Belíndia. Disponível em: <<http://www.economiabr.net/colunas/henriques/belindia.html>>. Acesso em: 01 ago 2009.
364. O REI da Belíndia: uma fábula para os tecnocratas. Disponível em: <<http://iepecdg.com.br/Arquivos/ArtigosBacha/Bel%EDndia.pdf>>. Acesso em: 01 ago 2009.
365. AITH, M. Edmar Bacha: Chamar país de Belíndia não é mais correto. Disponível em: <http://iepecdg.com.br/Arquivos/ArtigosBacha/090701_Edmar_Bacha_folha.pdf>. Acesso em: 01 ago 2009.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Cálculo da amostra

A Tabela A1 mostra o resultado obtido, considerando uma população alvo de 5.044.532 indivíduos, que corresponde ao número de habitantes da Região Metropolitana de Belo Horizonte (MG) em 2008 (360). Como referência para a definição do número de casos a serem analisados foi utilizada uma fórmula para cálculos e análises estatísticas básicas de amostragem em estudos na área de saúde (361), considerando o objetivo de alcançar um nível de confiança de 95% ($\alpha < 0,05$).

Tabela A1

Cálculo para a determinação da amostra utilizada neste trabalho

Nível de Confiança (%)	z	e	População	Tamanho Mínimo da Amostra
90	1,65	0,05	5.044.532	272,2
91	1,70	0,05	5.044.532	289,0
92	1,75	0,05	5.044.532	306,2
93	1,81	0,05	5.044.532	327,6
94	1,88	0,05	5.044.532	353,4
95	1,96	0,05	5.044.532	384,1
96	2,05	0,05	5.044.532	420,2
97	2,17	0,05	5.044.532	470,8
98	2,32	0,05	5.044.532	538,2
99	2,58	0,05	5.044.532	665,6
99,7	2,97	0,05	5.044.532	881,9

Os valores de **z** são tabelados. Para 95%, $z = 1,96$, significando 1,96 desvios-padrões da média, ou seja, 95% de probabilidade de que a média da população caia dentro de 1,96 desvios-padrões da média; **e** representa o nível de confiança adotado de 95% – $\alpha < 0,05$.

Apêndice 2 - Protocolo e Glossário do Protocolo

PROCOLO DE ANÁLISE DE PROSTATECTOMIA RADICAL

PACIENTE / DADOS INICIAIS:

CASO#:

PACIENTE:

IDADE:

PSA:

MÉDICO:

EXAME#:

BIÓPSIA#:

GLEASON (BIÓPSIA) (.....+.....) = (.....) PATOLOGISTA: (.....) (1- PGOS; 2 – OUTRO)

MACROSCOPIA:

DIMENSÃO:cm PESO: g LÂMINAS:

MICROSCOPIA:

GLEASON (PEÇA) (.....+.....) = (...../10)

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA (NIP/PIN): (...) 1 – AUSENTE; 2 – PRESENTE

MULTIFOCALIDADE: (.....) 1 – AUSENTE; 2 – PRESENTE

INVASÃO VASCULAR: (.....) 1 – AUSENTE; 2 – PRESENTE

INVASÃO PERINEURAL: (.....) 1 – AUSENTE; 2 – PRESENTE

MARGEM DE RESSECÇÃO: (.....) 1 – LIVRE; 2 – ENVOLVIDA

PROXIMAL (VESICAL): (.....) DISTAL (APICAL/URETRAL): (.....)
CIRCUNFERENCIAL: (.....) 1 – LIVRE; 2 – ENVOLVIDA

EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA: (.....) 1 – AUSENTE; 2 – PRESENTE

VESÍCULAS SEMINAIS: (.....) 1 – LIVRES; 2 – ENVOLVIDAS

ESTADIAMENTO (pTNM 2002):

pT: (.....) (1 – T0; 2 – T2a; 3 – T2b; 4 – T2c; 5 – T3a; 6 – T3b; 7 – T4)

pN: (.....) (1 – NX; 2 – N0; 3 – N1) pM: (.....) (1 – MX; 2 – M0; 3 – M1)

ESTÁDIO: (.....) (1 – I; 2 – II; 3 – III; 4 – IV)

TOPOGRAFIA DAS BIÓPSIAS POSITIVAS: (.....) 1 – ápice; 2 – base; 3 – 1/3 médio; 4 – ápice + base; 5 – ápice + 1/3 médio; 6 - base + terço médio; 7 - ápice + base + 1/3 médio.

Tabela de Código do Protocolo da Análise de Prostatectomia				
Legenda	Variável	Tipo	No. de caracteres	Código
Caso #	CAS	numérico	3	em números
Nome	PACIENTE	alfanumérico	n	por extenso
Idade	IDADE	numérico	3	em anos
PSA	PSA	numérico	5	em números
Médico	MEDICO	alfanumérico	n	por extenso
Exame	EXAME	numérico	6	em números
Biópsia	BIOPSIA	numérico	6	em números
Gleason Primário Bx	G1B	numérico	1	em números
Gleason Secundário Bx	G2B	numérico	1	em números
Escore Gleason Bx	EGB	numérico	2	em números
Patologista (Bx)	PATOL	numérico	1	1- PGOS 2 - outro
Dimensão	DIM	numérico	4	em números
Peso	PESO	numérico	3	em números
Lâminas / Blocos	BLOCOS	numérico	3	em números
Gleason Primário Peça	G1P	numérico	1	em números
Gleason Secund. Peça	G2P	numérico	1	em números
Escore Gleason Peça	EGP	numérico	2	em números
NIP/PIN	PIN	numérico	1	1- ausente 2 - presente
Multifocalidade	MULTI	numérico	1	1- ausente 2 - presente
Invasão vascular	VASC	numérico	1	1- ausente 2 - presente
Invasão perineural	NEU	numérico	1	1- ausente 2 - presente
Margem de ressecção	MARGEM	numérico	1	1- ausente 2 - presente
Margem proximal	MPV	numérico	1	1- ausente 2 - presente
Margem distal	MDAU	numérico	1	1- ausente 2 - presente
Margem circunferencial	MCL	numérico	1	1- ausente 2 - presente
Extensão extraprostática	EPE	numérico	1	1- ausente 2 - presente
Vesículas seminais	VS	numérico	1	1- livre 2 - envolvida
pT (pTNM)	T	numérico	1	1- T0 2 - T2a 3 - T2b 4 - T2c 5 - T3a 6 - T3b 7 - T4
pN (pTNM)	N	numérico	1	1- NX 2 - N0 3 - N1

Continua

Continuação

Tabela de Código do Protocolo da Análise de Prostatectomia				
Legenda	Variável	Tipo	No. de caracteres	Código
pM (pTNM)	M	numérico	1	1- MX 2 - M0 3 - M1
Estádio	TNM	numérico	1	1- I 2 - II 3 - III 4 - IV
Topografia da biópsia (+)	TOPO	numérico	1	1 - ápice 2 - base 3 - 1/3 médio 4 - ápice + base 5 - ápice + 1/3 médio 6 - base + terço médio 7 - ápice + base + 1/3 m. 8 - ZT

Concluída

Apêndice 3 - Análises multivariadas

Análise multivariada para a variável margem de ressecção

Considerando o modelo de regressão logística, os passos de implementação da estratégia de seleção das variáveis para os modelos propostos para explicar a variável resposta margem de ressecção podem ser vistos nas tabelas A2, A3, A4 e A5. Na análise multivariada, para cada uma das três variáveis respostas foram ajustados diversos modelos de regressão logística. Todas as covariáveis com valor $p < 0,25$ no teste qui ao quadrado na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado inicial. As covariáveis que isoladamente possuíam valor de $p < 0,05$ permaneceram para a próxima etapa, que consistiu em investigar se elas conjuntamente eram significativas. Adotando o mesmo critério, foram realizadas etapas com entrada e saída de covariáveis até que restassem somente aquelas com valor de $p < 0,05$, indicando que elas apresentavam associação com significância estatística. A adequação global do modelo foi testada utilizando o teste de Hosmer e Lemeshow e foi adotado o nível de significância estatística de 5%. Nos dois primeiros modelos ajustados para cada variável resposta foram utilizadas as covariáveis idade, PSA e escore de Gleason da biopsia na forma quantitativa, enquanto no terceiro e quarto na forma categórica.

Os modelos 1 e 2 foram ajustados considerando as variáveis PSA e escore de Gleason da biopsia na forma quantitativa. Além disso, o Modelo 1 foi ajustado seguindo as etapas já descritas, tendo justificativas estatísticas de explicar melhor a correlação com a presença de margem de ressecção comprometida; já o Modelo 2 é um modelo alternativo, pois foi ajustado com base na presença da variável escore de Gleason da biopsia. Os modelos 3 e 4 foram ajustados considerando as variáveis já citadas na forma categórica. Assim, como no Modelo 2, o Modelo 3 foi ajustado considerando a presença da variável escore de Gleason da biopsia, tendo indícios estatísticos favoráveis ao Modelo 3. Após todos os passos do processo de seleção, foram obtidos os modelos apresentados nas tabelas A6, A7, A8 e A9.

Tabela A2

Margem de ressecção – Modelo 1 – Seleção de variáveis

PASSOS	MODELO 1	p
PASSO 1	PSA – QUANTITATIVO (PSA)	0,00000
	ESCORE DE GLEASON DA BIOPSIA – QUANTITATIVO (EGB)	0,00006
	MULTIFOCALIDADE (MULT)	0,00211
	INVASÃO VASCULAR (VASC)	0,01510
	INVASÃO PERINEURAL (NEUR)	0,00001
	EXTENSÃO EXTRAPRÓSTÁTICA (EXT)	0,00000
	VESÍCULAS SEMINAIS (VES)	0,00000
PASSO 2	PSA+EGB+MULT+VASC+NEUR+EXT+VES	
	PSA	0,01138
	EGB	0,46805
	MULT	0,47967
	VASC	0,49889
	NEUR	0,01308
	EXT	0,00000
	VES	0,02027
PASSO 3	PSA+NEUR+EXT+VES	
	PSA+NEUR+EXT+VES+EGB	0,48246
	PSA+NEUR+EXT+VES+MULT	0,47746
	PSA+NEUR+EXT+VES+VASC	0,50786
INTERAÇÃO	PSA+NEUR+EXT+VES	
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA*NEUR	0,85580
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA*EXT	0,27764
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA*VES	0,15977
	PSA+NEUR+EXT+VES+NEUR*EXT	0,98527
	PSA+NEUR+EXT+VES+NEUR*VES	0,99868
	PSA+NEUR+EXT+VES+EXT*VES	...
MODELO FINAL	PSA+NEUR+EXT+VES	

Tabela A3

Margem de ressecção – Modelo 2 – Seleção de variáveis (tentando incluir EGB)

PASSOS	MODELO 2	p
PASSO 1	EGB (ESCORE DE GLEASON DA BIOPSIA)	
	EGB+PSA	0,00000
	EGB+MULT (MULTIFOCALIDADE)	0,00352
	EGB+VASC (INVASÃO VASCULAR)	0,03825
	EGB+NEUR (INVASÃO PERINEURAL)	0,00040
	EGB+EXT (EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA)	0,00000
	EGB+VES (VESÍCULAS SEMINAIS)	0,00000
PASSO 2	EGB+ PSA +MULTI+VASC+NEUR+EXT+VES	
	EGB	0,46805
	PSA	0,01138
	MULT	0,47967
	VASC	0,49889
	NEUR	0,01308
	EXT	0,00000
	VES	0,02027
PASSO 3*	EGB+ PSA + NEUR+EXT+VES	
	EGB+ NEUR+EXT+VES	0,38126
	EGB+ PSA +EXT+VES	0,23120
	EGB+ PSA + NEUR +VES	0,31254
	EGB+PSA+ NEUR+EXT	0,29402
	EGB+PSA+ NEUR	0,04894
	EGB+PSA+ EXT	0,11869
	EGB+PSA+ VES	0,09727
	EGB+NEUR+EXT	0,21726
	EGB+NEUR+VES	0,16256
	EGB+EXT+VES	0,16690
MODELO FINAL	EGB+PSA+ NEUR	

*valor – p relativo ao EGB

Tabela A4

Margem de ressecção – Modelo 3 – Seleção de variáveis

PASSOS	MODELO 3	p
PASSO 1	PSA – CATEGÓRICO	
	PSA 1	0,86112
	PSA 2	0,18741
	PSA 3	0,00066
	ESCORE DE GLEASON DA BIOPSIA – CATEGORICO (EGB)	0,00016
	MULTIFOCALIDADE (MULT)	0,00221
	INVASÃO VASCULAR (VASC)	0,01510
	INVASÃO PERINEURAL (NEUR)	0,00001
	EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA (EXT)	0,00000
	VESÍCULAS SEMINAIS (VES)	0,00000
PASSO 2	PSA+EGB+MULT+VASC+NEUR+EXT+VES	
	PSA	
	PSA 1	0,94650
	PSA 2	0,27320
	PSA 3	0,05520
	EGB	0,45390
	MULT	0,48330
	VASC	0,54400
	NEUR	0,01750
	EXT	0,00000
VES	0,01950	
PASSO 3	PSA+NEUR+EXT+VES	
	PSA+NEUR+EXT+VES+EGB	0,48390
	PSA+NEUR+EXT+VES+MULT	0,49540
	PSA+NEUR+EXT+VES+VASC	0,56359
INTERAÇÃO	PSA+NEUR+EXT+VES	
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA1*NEUR	1,00000
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA2*NEUR	0,99500
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA3*NEUR	1,00000
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA1*EXT	0,99700
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA2*EXT	0,99700
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA3*EXT	0,99600
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA1*VES	0,99800
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA2*VES	0,99500
	PSA+NEUR+EXT+VES+PSA3*VES	0,99500
	PSA+NEUR+EXT+VES+NEUR*EXT	0,99300
	PSA+NEUR+EXT+VES+NEUR*VES	1,00000
	PSA+NEUR+EXT+VES+EXT*VES	...
MODELO FINAL	PSA+NEUR+EXT+VES	

Tabela A5

Margem de ressecção – Modelo 4 – Seleção de variáveis

PASSOS	MODELO 4	p
PASSO 1	EGB (ESCORE DE GLEASON DA BIOPSIA – CATEGÓRICO)	
	EGB+PSA	0,00016
	EGB+PSA 1	0,95418
	EGB+PSA 2	0,17759
	EGB+PSA 3	0,00103
	EGB+MULT (MULTIFOCALIDADE)	0,00390
	EGB+VASC (INVASÃO VASCULAR)	0,04882
	EGB+NEUR (INVASÃO PERINEURAL)	0,00051
	EGB+EXT (EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA)	0,00000
	EGB+VES (VESÍCULAS SEMINAIS)	0,00000
PASSO 2	PSA+EGB+MULT+VASC+NEUR+EXT+VES	
	PSA	
	PSA 1	0,94650
	PSA 2	0,27320
	PSA 3	0,05520
	EGB	0,45390
	MULT	0,48330
	VASC	0,54400
	NEUR	0,01750
	EXT	0,00000
	VES	0,01950
PASSO 3*	EGB+ PSA + NEUR+EXT+VES	
	EGB+ NEUR+EXT+VES	0,31558
	EGB+ PSA +EXT+VES	0,21057
	EGB+ PSA + NEUR +VES	0,32181
	EGB+PSA+ NEUR+EXT	0,27330
	EGB+PSA+ NEUR	0,04791
	EGB+PSA+ EXT	0,10121
	EGB+PSA+ VES	0,08463
	EGB+NEUR+EXT	0,14803
	EGB+NEUR+VES	0,12559
	EGB+EXT+VES	0,12060
	MODELO FINAL	EGB+PSA+ NEUR

*valor – p relativo ao EGB

Tabela A6

Modelo final de regressão logística (Modelo 1) para a variável margem de ressecção

Modelo 1	Beta	Desvio Padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-2,92	0,49	<0,00001			
PSA – quantitativo	0,07	0,03	0,00910	1,1	1,02	1,14
Invasão perineural	1,35	0,47	0,00411	3,9	1,53	9,71
Extensão extraprostática	1,46	0,29	<0,00001	4,3	2,44	7,72
Vesículas seminais	1,58	0,68	0,01772	4,9	1,32	18,02

Para o Modelo 1 a possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida pela neoplasia aumenta em 10% a cada acréscimo de uma unidade no PSA, podendo ainda ser dito que com 95% de confiança essa possibilidade está entre 2% e 14%. A possibilidade de ocorrer margem de ressecção acometida entre aqueles que apresentam invasão perineural é aproximadamente quatro vezes a daqueles que não a apresentam, variando aproximadamente entre 2 e 10 com 95% de confiança. Quanto aos que possuem extensão extraprostática, a possibilidade de apresentar margem de ressecção comprometida é aproximadamente quatro vezes a dos que não apresentam extensão extraprostática e, com 95% de confiança, este valor está entre 2 e 8 aproximadamente. Por fim, a possibilidade dos que apresentam vesículas seminais acometidas pela neoplasia apresentarem margem de ressecção positiva é aproximadamente cinco vezes a dos que não a apresentam, podendo variar entre 1 e 18, com 95% de confiança.

Tabela A7

Modelo final de regressão logística (Modelo 2) para a variável margem de ressecção

Modelo 2	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-5,33	1,20	<0,00001			
PSA - quantitativo	0,13	0,03	<0,00001	1,14	1,08	1,19
Escore de Gleason da biopsia - quantitativo	0,36	0,18	0,04894	1,43	1,00	2,05
Invasão perineural	1,57	0,46	0,00064	4,81	1,95	11,83

Para o Modelo 2 a possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida aumenta em 14% a cada acréscimo de uma unidade no PSA, podendo ainda ser dito que com 95% de confiança esta possibilidade está entre 8% e 20%. A possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida aumenta em 43% a

cada aumento de uma unidade no escore de Gleason da biopsia. A possibilidade de ocorrer margem de ressecção acometida entre os que apresentam invasão perineural é aproximadamente cinco vezes a possibilidade daqueles que não a apresentam, variando aproximadamente entre 2 e 12 com 95% de confiança.

Tabela A8

Modelo final de regressão logística (Modelo 3) para a variável margem de ressecção

Modelo 3	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-3,00	0,8	<0,00001			
PSA (ng/ml)				1,0		
De 0 a 2,50				1,0	0,29	3,74
De 2,51 a 4,00	0,04	0,7	0,94770	1,0	0,60	6,78
De 4,01 a 10,00	0,70	0,6	0,25780	2,0	1,01	14,44
Maior que 10,00	1,34	0,7	0,04780	3,8	1,46	9,28
Invasão perineural	1,30	0,5	0,00560	3,7	2,28	7,33
Extensão extraprostática	1,40	0,3	<0,00001	4,1	1,35	18,69
Vesículas seminais	1,62	0,7	0,01580	5,0		

Para o Modelo 3 a possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida entre aqueles que possuem PSA entre 2,51 ng/ml e 4,00 ng/ml é a mesma dos que possuem PSA entre zero e 2,50 ng/ml. Entre os que possuem PSA entre 4,01 ng/ml e 10,00 ng/ml e os que possuem PSA entre zero e 2,50 ng/ml não há diferença. Entre os que possuem PSA maior que 10,00 ng/ml a possibilidade é de aproximadamente quatro vezes a daqueles que possuem PSA entre zero e 2,50 ng/ml.

A possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida pela neoplasia entre aqueles que exibem invasão perineural é aproximadamente quatro vezes a possibilidade daqueles que não a possuem, variando aproximadamente entre 2 e 10 com 95% de confiança. Quanto aos que apresentam extensão extraprostática, a possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida é de aproximadamente quatro vezes a possibilidade daqueles que não apresentam extensão extraprostática e, com 95% de confiança, este valor está entre 2 e 7 aproximadamente. A possibilidade daqueles que apresentam vesículas seminais acometidas apresentarem margem de ressecção acometida é cinco vezes a possibilidade daqueles que não apresentam vesículas seminais acometidas, podendo variar entre 1 e 19, com 95% de confiança.

Tabela A9

Modelo final de regressão logística (Modelo 4) para a variável margem de ressecção

Modelo 4	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-3,05	0,71	<0,00001			
PSA (ng/ml)						
De 0 a 2,50				1,00		
De 2,51 a 4,00	0,03	0,61	0,96396	1,03	0,31	3,41
De 4,01 a 10,00	0,78	0,58	0,17456	2,19	0,71	6,79
Maior que 10,00	2,04	0,62	0,00105	7,67	2,27	25,95
Escore de Gleason da biopsia - categórico	0,44	0,22	0,04719	1,56	1,00	2,42
Invasão perineural	1,48	0,46	0,00116	4,40	1,80	10,75

Para o Modelo 4 a possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida pela neoplasia entre aqueles que possuem PSA entre 2,51 ng/ml e 4,00 ng/ml é a mesma dos que possuem PSA entre zero e 2,50 ng/ml. Entre os que possuem PSA entre 4,01 ng/ml e 10,00 ng/ml e os que possuem PSA entre zero e 2,50 ng/ml não há diferença. Entre aqueles que possuem PSA maior que 10,00 ng/ml a possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida é aproximadamente oito vezes a possibilidade dos que possuem PSA entre zero e 2,5 ng/ml.

A possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida entre os que possuem escore de Gleason da biopsia superior ou igual a 7 é aproximadamente duas vezes a possibilidade daqueles que apresentam escore de Gleason da biopsia inferior ou igual a 6.

Entre os que apresentam invasão perineural a possibilidade de apresentar margem de ressecção acometida é aproximadamente quatro vezes a possibilidade dos que não a possuem, podendo variar entre 2 e 11 aproximadamente, com 95% de confiança.

Análise multivariada para a variável extensão extraprostática

Considerando o modelo de regressão logística, os passos de implementação da estratégia de seleção das variáveis para os modelos propostos para explicar a variável resposta extensão extraprostática podem ser vistos nas tabelas A10 e A11.

Similar ao que foi descrito para os modelos de regressão da seção anterior, os modelos 1 e 2 foram ajustados considerando as variáveis idade, PSA e escore de Gleason da biopsia na forma quantitativa. Ainda sobre o Modelo 2, ele foi ajustado substituindo a variável PSA pela variável escore de Gleason da biopsia. Os modelos 3 e 4 foram ajustados considerando as variáveis antes quantitativas na forma categórica. Assim, como no Modelo 2, o Modelo 3 foi ajustado substituindo PSA por escore de Gleason da biopsia. Os modelos 2 e 4 são similares, com exceção de que a variável Gleason é contínua no Modelo 2 e categórica no Modelo 4. Vale observar também que PSA na forma categórica não foi importante no Modelo 4. Há justificações estatísticas maiores favoráveis aos modelos 1 e 3. Após todos os passos do processo de seleção, foram obtidos os modelos apresentados nas tabelas A12, A13, A14, A15.

Tabela A10

Extensão extraprostática – Modelo 1 – Seleção de variáveis

PASSOS	MODELO 1	p
PASSO 1	IDADE – QUANTITATIVA	0,02229
	PSA – QUANTITATIVA	0,00000
	ESCORE DE GLEASON DA BIOPSIA – QUANTITATIVO (EGB)	0,00001
	MULTIFOCALIDADE (MULT)	0,00097
	INVASÃO VASCULAR (VASC)	0,00027
	INVASÃO PERINEURAL (NEUR)	0,00126
	MARGEM DE RESSECÇÃO (MARG)	0,00000
PASSO 2	IDADE+PSA+EGB+MULT+VASC+NEUR+MARG	
	IDADE	0,25804
	PSA	0,00002
	EGB	0,10322
	MULT	0,04969
	VASC	0,00061
	NEUR	0,03619
MARG	0,00000	
PASSO 3	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG	
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+IDADE	0,20576
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+EGB	0,08422
INTERAÇÃO	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG	
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+PSA*MULTI	0,80040
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+PSA*VASC	0,99980
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+PSA*NEUR	0,98480
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+PSA*MARG	0,08930
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+MULTI*VASC	0,99850
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+MULTI*NEUR	0,99320
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+MULTI*MARG	0,89550
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+VASC*NEUR	0,99890
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+VASC*MARG	0,99980
PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+NEUR*MARG	0,98530	
MODELO FINAL	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG	

Tabela A11

Extensão extraprostática – Modelo 3 – Seleção de variáveis

PASSOS	MODELO 3	p
PASSO 1	IDADE	
	IDADE1	0,74201
	IDADE2	0,34765
	IDADE3	0,08358
	PSA – CATEGÓRICO	
	PSA 1	0,95660
	PSA 2	0,28428
	PSA 3	0,00046
	ESCORE DE GLEASON DA BIOPSIA – CATEGÓRICO (EGB)	0,00000
	MULTIFOCALIDADE (MULT)	0,00097
	INVASÃO VASCULAR (VASC)	0,00027
	INVASÃO PERINEURAL (NEUR)	0,00126
	MARGEM DE RESSECÇÃO (MARG)	0,00000
	PASSO 2	PSA+EGB+MULT+VASC+NEUR+MARG
PSA		
PSA 1		0,56285
PSA 2		0,28710
PSA 3		0,00524
EGB		0,06737
MULT		0,03299
VASC		0,00084
NEUR		0,04189
MARG		0,00000
PASSO 3	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG	
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+IDADE	
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+IDADE1	0,70502
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+IDADE2	0,19230
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+IDADE3	0,30742
	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG+EGB	0,06737
MODELO FINAL	PSA+MULT+VASC+NEUR+MARG	

*Nenhuma interação significativa

Tabela A12

Modelo final de regressão logística (Modelo 1) para a variável extensão extraprostática

Modelo 1	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-6,53	1,2	<0,00001			
PSA - quantitativo	0,14	0,0	<0,00001	1,15	1,08	1,23
Multifocalidade	1,35	0,6	0,03425	3,87	1,11	13,57
Invasão vascular	4,21	1,2	0,00572	67,16	6,13	735,81
Invasão perineural	2,17	0,9	0,01915	8,79	1,43	54,25
Margem de ressecção	1,79	0,3	<0,00001	6,00	3,44	10,44

Para o Modelo 1 a possibilidade de apresentar extensão extraprostática aumenta em 15% a cada acréscimo de uma unidade no PSA, podendo ainda ser dito que com 95% de confiança esta possibilidade está entre 8% e 23%. Para multifocalidade, a possibilidade de apresentar extensão extraprostática é aproximadamente quatro vezes a possibilidade dos que não a apresentam, com 95% de confiança podendo variar entre 1 e 14. A possibilidade de apresentar extensão extraprostática entre os que apresentam invasão vascular é aproximadamente 67 vezes a possibilidade daqueles que não a possuem.

Em relação a invasão perineural, a possibilidade de apresentar extensão extraprostática é aproximadamente nove vezes a possibilidade daqueles não a apresentam, podendo variar entre 1 e 54, com 95% de confiança. Na presença de margem de ressecção acometida a possibilidade de ocorrer extensão extraprostática é seis vezes a possibilidade daqueles que não a apresentam, com 95% de confiança variando entre 3 e 10 aproximadamente.

Tabela A13

Modelo final de regressão logística (Modelo 2) para a variável extensão extraprostática

Modelo 2	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-8,31	1,73	<0,00001			
Escore de Gleason da biopsia - quantitativa	0,48	0,23	0,03482	1,61	1,03	2,5
Multifocalidade	1,37	0,59	0,02105	3,94	1,23	12,62
Invasão vascular	3,87	1,13	0,00064	48,12	5,20	444,79
Invasão perineural	1,81	0,93	0,05145	6,13	0,99	37,97
Margem de ressecção	1,97	0,27	<0,00001	7,15	4,19	12,21

A possibilidade de apresentar extensão extraprostática aumenta em 61% a cada acréscimo de uma unidade no escore de Gleason.

Similar ao Modelo 1, a possibilidade dos que apresentam multifocalidade apresentarem extensão extraprostática é aproximadamente quatro vezes a possibilidade dos que não a apresentam, variando aproximadamente entre 1 e 13 com 95% de confiança. A possibilidade entre os que exibem invasão vascular é aproximadamente 48 vezes a dos que não a possuem.

Em relação aqueles que apresentam invasão perineural, a possibilidade de apresentarem extensão extraprostática é aproximadamente seis vezes a dos que não a apresentam, podendo variar entre 1 e 38, com 95% de confiança. Quanto à presença de margem de ressecção acometida, a possibilidade de ocorrer extensão extraprostática é sete vezes a possibilidade daqueles que não a apresentam, que com 95% de confiança pode variar entre 4 e 12 aproximadamente.

Tabela A14

Modelo final de regressão logística (Modelo 3) para a variável extensão extraprostática

Modelo 3	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-6,4	1,4	<0,00001			
PSA (0 a 2,50 ng/ml)				1,0		
PSA (2,51 a 4,00 ng/ml)	0,4	0,9	0,68588	1,4	0,3	8,5
PSA (4,01 a 10,00 ng/ml)	0,8	0,9	0,32357	2,3	0,4	12,6
PSA (> 10,00 ng/ml)	2,5	0,9	0,00541	12,0	2,1	69,2
Multifocalidade	1,3	0,6	0,03420	3,6	1,1	11,7
Invasão vascular	4,3	1,3	0,00069	75,3	6,2	912,5
Invasão perineural	2,1	0,9	0,02297	8,1	1,3	49,6
Margem de ressecção	1,7	0,3	<0,00001	5,7	3,3	9,9

A possibilidade de apresentar extensão extraprostática entre aqueles que possuem PSA maior que 10,00 ng/ml é doze vezes a daqueles que possuem PSA entre zero e 2,5 ng/ml.

Em relação a aqueles que apresentam multifocalidade, a possibilidade de apresentar extensão extraprostática é de aproximadamente quatro vezes a dos que não a apresentam, podendo variar entre 1 e 12 com 95% de confiança.

Quanto aos que apresentam invasão vascular a possibilidade de ocorrer extensão extraprostática é aproximadamente 75 vezes a dos que não a apresentam. A possibilidade de apresentar extensão extraprostática entre os que apresentam invasão perineural é oito vezes a possibilidade daqueles que não apresentam, variando entre 1 e 50, com 95% de confiança.

A possibilidade de ocorrer extensão extraprostática entre aqueles que apresentam margem de ressecção cirúrgica acometida é de aproximadamente seis vezes a possibilidade dos que não apresentam, podendo variar entre 3 e 10.

Tabela A15

Modelo final de regressão logística (Modelo 4) para a variável extensão extraprostática

Modelo 4	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-5,51	1,07	<0,00001			
Escore de Gleason da biopsia - categórica	0,63	0,27	0,01986	1,88	1,11	3,21
Multifocalidade	1,38	0,59	0,02002	3,98	1,24	12,72
Invasão vascular	3,84	1,13	0,00072	46,49	5,03	429,68
Invasão perineural	1,79	0,93	0,05290	6,00	0,98	36,85
Margem de ressecção	1,97	0,27	<0,00001	7,16	4,19	12,22

Os modelos 2 e 4 são similares, com exceção de que a covariável escore de Gleason da biopsia é contínua no Modelo 2 e categórica no Modelo 4. O PSA na forma categórica não foi importante no Modelo 4.

A partir do Modelo 4 a possibilidade de ocorrer extensão extraprostática entre os que possuem escore de Gleason da biopsia superior ou igual a 7 é aproximadamente duas vezes a dos que possuem escore de Gleason da biopsia inferior ou igual a 6, podendo com 95% de confiança variar entre 1 e 3.

Quanto aos que apresentam multifocalidade, a possibilidade de ocorrer extensão extraprostática é de aproximadamente quatro vezes a possibilidade daqueles que não a apresentam, podendo variar entre 1 e 13. A possibilidade de ocorrer extensão extraprostática para aqueles que apresentam invasão vascular é aproximadamente 47 vezes a possibilidade daqueles que não a apresentam. Considerando a presença de invasão perineural, a possibilidade de apresentar extensão extraprostática é seis vezes a dos que não a apresentam. A possibilidade dos que apresentam margem de ressecção acometida é aproximadamente sete vezes a dos que não apresentam, podendo variar entre 4 e 12.

Tabela A16

Resumo dos resultados (modelos de análise multivariada)

Variáveis	Margem de Ressecção				Extensão extraprostática			
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
	Idade (quantitativa)	X	X	X	X	X	X	X
Idade (categórico)	X	X	X	X	X	X	X	X
Inferior 50 anos	X	X	X	X	X	X	X	X
Entre 51 e 60 anos	X	X	X	X	X	X	X	X
Entre 61 e 70 anos	X	X	X	X	X	X	X	X
Superior a 70 anos	X	X	X	X	X	X	X	X
PSA (quantitativo)	1,1 (1,02 a 1,14)	1,14 (1,08 a 1,19)	X	X	1,2 (1,1 a 1,2)	X	X	X
PSA (categórico - ng/ml)	X	X	X	X	X	X	X	X
De 0 a 2,50	X	X	1,0	1,0	X	X	1,0	X
De 2,51 a 4,00	X	X	1,0 (0,3 a 3,7)	1,0 (0,3 a 3,4)	X	X	1,4 (0,3 a 8,5)	X
De 4,01 a 10,00	X	X	2,0 (0,6 a 6,8)	2,2 (0,7 a 6,8)	X	X	2,3 (0,4 a 12,6)	X
Superior a 10,00	X	X	3,8 (1,0 a 14,4)	7,7 (2,3 a 26,0)	X	X	12,0 (2,1 a 69,2)	X
EGB (quantitativo)	X	1,43 (1,00 a 2,05)	X	X	X	1,6 (1,0 a 2,5)	X	X
EGB (categórico)	X	X	X	X	X	X	X	X
Inferior ou igual a 6	X	X	X	1,0	X	X	X	1,0
Superior ou igual a 7	X	X	X	1,56 (1,00 a 2,42)	X	X	X	1,9 (1,1 a 3,2)
Multifocalidade	X	X	X	X	X	X	X	X
Sim	X	X	X	X	1,0	1,0	1,0	1,0
Não	X	X	X	X	3,9(1,1 a 13,6)	3,9 (1,2 a 12,6)	3,6 (1,1 a 11,7)	4,0 (1,2 a 12,7)
Invasão vascular	X	X	X	X	X	X	X	X
Sim	X	X	X	X	1,0	1,0	1,0	1,0
Não	X	X	X	X	67,2(6,1 a 735,8)	48,1 (5,2 a 444,8)	75,3 (6,2 a 913)	46,5 (5,0 a 430)
Invasão perineural	X	X	X	X	X	X	X	X
Sim	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Não	1,1 (1,5 a 9,7)	4,8 (2,0 a 11,8)	3,7 (1,5a 9,3)	4,4 (1,80 a 10,75)	8,8 (1,4 a 54,3)	6,1 (0,40 a 38,0)	8,1 (1,3 a 49,6)	6,0 (1,0 a 36,9)
Margem de ressecção	X	X	X	X	X	X	X	X
Sim	X	X	X	X	1,0	1,0	1,0	1,0
Não	X	X	X	X	6,0 (3,4 a 10,4)	7,2 (4,2 a 12,2)	5,7 (3,3 a 9,9)	7,2 (4,2 a 12,2)
Extensão extraprostática	X	X	X	X	X	X	X	X
Sim	1,0	X	1,0	X	X	X	X	X
Não	4,3 (2,4 a 7,7)	X	4,1 (2,3a 7,3)	X	X	X	X	X
Vesículas seminais	X	X	X	X	X	X	X	X
Sim	1,0	X	1,0	X	X	X	X	X
Não	4,9 (1,3 a 18,0)	X	5,0 (1,4a 18,7)	X	X	X	X	X

Modelo 1: variáveis quantitativas; 2: variáveis quantitativas com inclusão de Gleason
 3: variáveis categóricas 4: variáveis categóricas com inclusão de Gleason
 X: sem significância estatística () intervalo de confiança para OR
 PSA = antígeno prostático específico; EGB = escore de Gleason da biopsia

Análise multivariada para a variável topografia

Em relação à margem de ressecção, apesar de significativa na análise univariada, a topografia não apresentou significância estatística ao ser inserida nos modelos ajustados previamente. Os modelos finais para a resposta para margem de ressecção continuam sendo exatamente aqueles apresentados.

Para a variável resposta extensão extraprostática foram ajustados quatro modelos de regressão logística. A proposta do Modelo 1 era inserir a variável topografia no modelo que tinha como variáveis o PSA (quantitativo), multifocalidade, invasão vascular, invasão perineural e margem de ressecção cirúrgica (acometida ou não). Na presença da variável topografia, todavia, multifocalidade e invasão perineural perderam a significância, sendo retiradas do modelo. O Modelo 2 era composto por escore de Gleason da biopsia (quantitativo), multifocalidade, invasão vascular, invasão perineural e margem de ressecção, mas com a presença da topografia foram removidos do modelo o escore de Gleason da biopsia, multifocalidade e invasão perineural, pois perderam a significância. O Modelo 3 foi ajustado com as variáveis PSA (categórico), multifocalidade, invasão vascular, invasão perineural e margem de ressecção, e semelhante ao Modelo 1, a multifocalidade e invasão perineural perderam a significância na presença da topografia. E, por fim, o Modelo 4, composto por escore de Gleason da biopsia (categórico), multifocalidade, invasão vascular, invasão perineural e margem de ressecção, foi idêntico ao Modelo 2 na presença da topografia, pois restaram as mesmas variáveis. O teste de Hosmer-Lemeshow atestou a adequação desses modelos. As tabelas A17, A18 e A19 apresentam os modelos ajustados. Somente são apresentados três modelos ajustados, pois os modelos 2 e 4 finais são exatamente os mesmos. Os termos de interação foram incluídos nos três modelos, porém não significativos.

Tabela A17
Modelo final de regressão logística (Modelo 1) para a extensão extraprostática
(presente ou ausente)

Modelo 1	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-4,31	0,5	<0,001			
PSA - quantitativo	0,14	0,1	0,003	1,15	1,05	1,26
Invasão vascular						
Presente	3,39	1,3	0,009	29,67	2,34	376,77
Ausente				1,00		
Margem de ressecção						
Acometida	1,67	0,4	<0,001	5,33	2,59	10,94
Não-acometida				1,00		
Topografia						
1 local				1,00		
2 locais	1,20	0,5	0,017	3,31	1,23	8,89
3 locais	2,27	0,5	<0,001	9,68	3,64	25,73

Para o Modelo 1 a possibilidade de ocorrer extensão extraprostática aumenta em 15% a cada acréscimo de uma unidade no PSA, podendo ainda ser dito que com 95% de confiança esta possibilidade está entre 5% e 26%. A possibilidade de ocorrer extensão extraprostática entre os que apresentam invasão vascular é aproximadamente 30 vezes a dos que não a possuem. Em relação aos que apresentam margem de ressecção acometida pela neoplasia, a possibilidade de apresentar extensão extraprostática é aproximadamente cinco vezes a dos que não a apresentam.

A possibilidade de apresentar extensão extraprostática entre aqueles que apresentam topografia positiva em dois locais é aproximadamente três vezes a possibilidade daqueles que apresentam em um local; para aqueles que apresentam topografia positiva em três locais, a possibilidade de apresentar extensão extraprostática é aproximadamente dez vezes a possibilidade daqueles que a apresentam em um local, podendo a 95% de confiança, variar entre 4 e 26.

Tabela A18
Modelo final de regressão logística (Modelo 2) para a extensão extraprostática
(presente ou ausente)

Modelo 2	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-3,56	0,4	<0,001			
Invasão vascular						
Presente	3,50	1,2	0,005	33,22	2,90	380,95
Ausente				1,00		
Margem de ressecção						
Acometida	1,90	0,4	<0,001	6,66	3,35	13,26
Não-acometida				1,00		
Topografia						
1 local				1,00		
2 locais	1,25	0,5	0,011	3,49	1,33	9,18
3 locais	2,37	0,5	<0,001	10,70	4,13	27,76

Para o Modelo 2, a possibilidade entre os que possuem invasão vascular de apresentar extensão extraprostática é de aproximadamente 32 vezes a possibilidade dos que não a possuem. Em relação aqueles que apresentam margem de ressecção acometida, a possibilidade de ocorrer extensão extraprostática é aproximadamente sete vezes a dos que não a apresentam, que com 95% de confiança pode variar entre 3 e 13 aproximadamente.

A possibilidade de apresentar extensão extraprostática entre aqueles que apresentam topografia positiva em dois locais é aproximadamente quatro vezes a possibilidade daqueles que apresentam topografia positiva em um local; para aqueles que apresentam topografia positiva em três locais, a possibilidade de apresentar extensão extraprostática é aproximadamente dez vezes a possibilidade daqueles que a apresentam em apenas um local.

Tabela A19
Modelo final de regressão logística (Modelo 3) para a extensão extraprostática
(presente ou ausente)

Modelo 3	Beta	Desvio padrão	p	Odds Ratio	Intervalo de Confiança a 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-4,38	1,0	<0,001			
PSA (ng/ml)				1,00		
De 0 a 2,50				1,37	0,18	10,16
De 2,51 a 4,00	0,32	1,0	0,758	2,36	0,38	14,82
De 4,01 a 10,00	0,86	1,0	0,359	15,69	2,05	120,18
Maior que 10,00	2,75	1,0	0,008			
Invasão vascular						
Presente	3,55	1,4	0,009	34,69	2,41	499,58
Ausente				1,00		
Margem de ressecção						
Acometida	1,63	0,4	<0,001	5,11	2,46	10,65
Não-acometida				1,00		
Topografia						
1 local				1,00		
2 locais	1,31	0,5	0,011	3,69	1,34	10,16
3 locais	2,25	0,5	<0,001	9,50	3,42	26,34

Para o Modelo 3 a possibilidade de apresentar extensão tumoral extraprostática entre aqueles que possuem PSA maior que 10,00 ng/ml é 16 vezes a possibilidade daqueles que possuem PSA entre zero e 2,5 ng/ml. Quanto aos que apresentam invasão vascular, a possibilidade de ocorrer extensão extraprostática é aproximadamente 35 vezes a dos que não a apresentam. Já a possibilidade de apresentar extensão extraprostática entre os que apresentam margem de ressecção acometida é de aproximadamente cinco vezes a possibilidade dos que não apresentam.

A possibilidade de apresentar extensão extraprostática entre aqueles que apresentam topografia positiva em dois locais é aproximadamente quatro vezes a possibilidade daqueles que apresentam topografia positiva em um local; para aqueles que apresentam topografia positiva em três locais, a possibilidade de ocorrer extensão extraprostática é aproximadamente dez vezes a dos que apresentam topografia positiva em apenas um local.

Tabela A20

Resumo dos modelos

Variáveis	Extensão extraprostática		
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Idade (quantitativa)	X	X	X
Idade (categórico)	X	X	X
Inferior 50 anos	X	X	X
Entre 51 e 60 anos	X	X	X
Entre 61 e 70 anos	X	X	X
Superior a 70 anos	X	X	X
PSA (quantitativo)	1,2 (1,1 a 1,3)	X	X
PSA (categórico)	X	X	
De 0 a 2,50 ng/ml	X	X	1,0
De 2,51 a 4,00 ng/ml	X	X	1,4 (0,2 a 10,2)
De 4,01 a 10,00 ng/ml	X	X	2,3 (0,4 a 14,8)
Superior a 10,00 ng/ml	X	X	16,0 (2,1 a 120,2)
EGB (quantitativo)	X	X	X
EGB (categórico)	X	X	X
Inferior ou igual a 6	X	X	X
Superior ou igual a 7	X	X	X
Multifocalidade	X	X	X
Presente	X	X	X
Ausente	X	X	X
Invasão vascular			
Presente	29,7 (2,3 a 376,8)	33,2 (2,9 a 381,0)	34,7 (2,4 a 499,6)
Ausente	1,0	1,0	1,0
Invasão perineural	X	X	X
Presente	X	X	X
Ausente	X	X	X
Margem de ressecção			
Presente	5,3 (2,59 a 10,94)	6,7 (3,4 a 13,3)	5,1 (2,5 a 1,7)
Ausente	1,0	1,0	1,0
Topografia			
1 local	1,0	1,0	1,0
2 locais	3,3 (1,2 a 8,9)	3,5 (1,3 a 9,2)	3,7 (1,3 a 10,2)
3 locais	9,7 (3,6 a 25,7)	10,7 (4,1 a 27,8)	9,5 (3,4 a 26,3)

Modelo 1: variáveis quantitativas; 2: variáveis quantitativas com inclusão de Gleason; 3: variáveis categóricas.

X: sem significância estatística

() intervalo de confiança para OR

PSA = antígeno prostático específico; EGB = escore de Gleason da biopsia

Apêndice 4 – Idade e PSA dos pacientes

As figuras abaixo mostram a distribuição da idade e do PSA dos pacientes em relação à curva gaussiana e os *Q-Q plots* para o PSA e a idade dos pacientes.

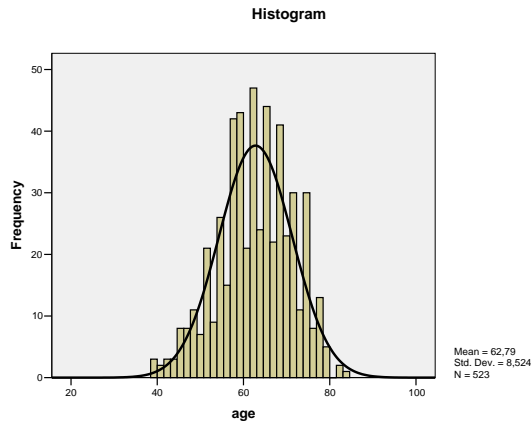


Figura A1 – Distribuição do PSA dos pacientes submetidos à prostatectomia radical

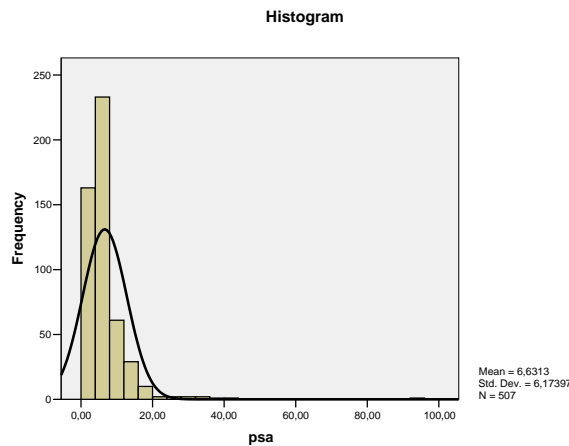


Figura A2 – Distribuição da idade dos pacientes submetidos à prostatectomia radical

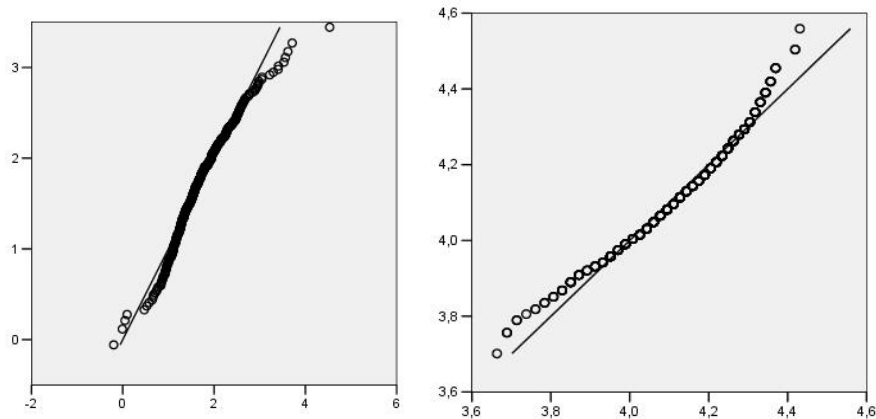


Figura A3 - *Q-Q plots* para o PSA e a idade dos pacientes (eixo das abscissas: valores normais esperados; eixo das ordenadas: valores observados)

Apêndice 5 - Ilustrações

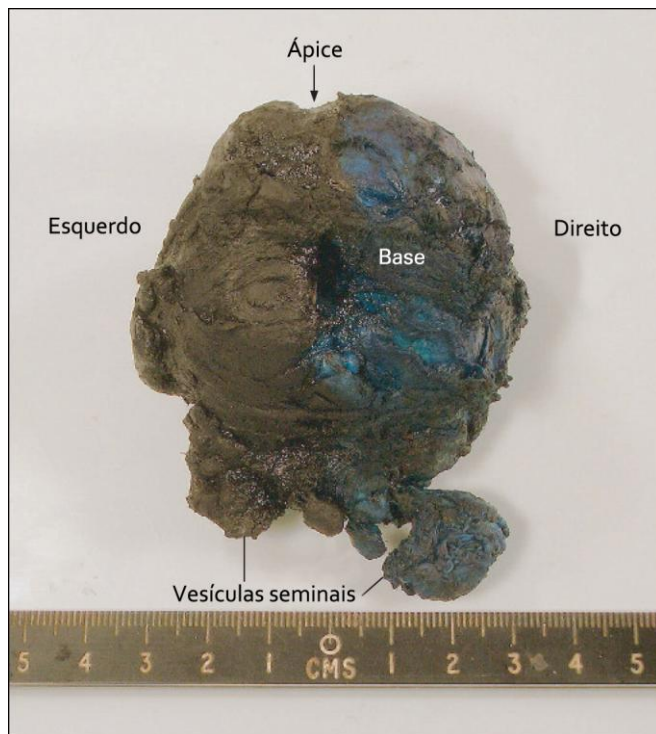


Figura A4 – Peça cirúrgica de prostatectomia radical

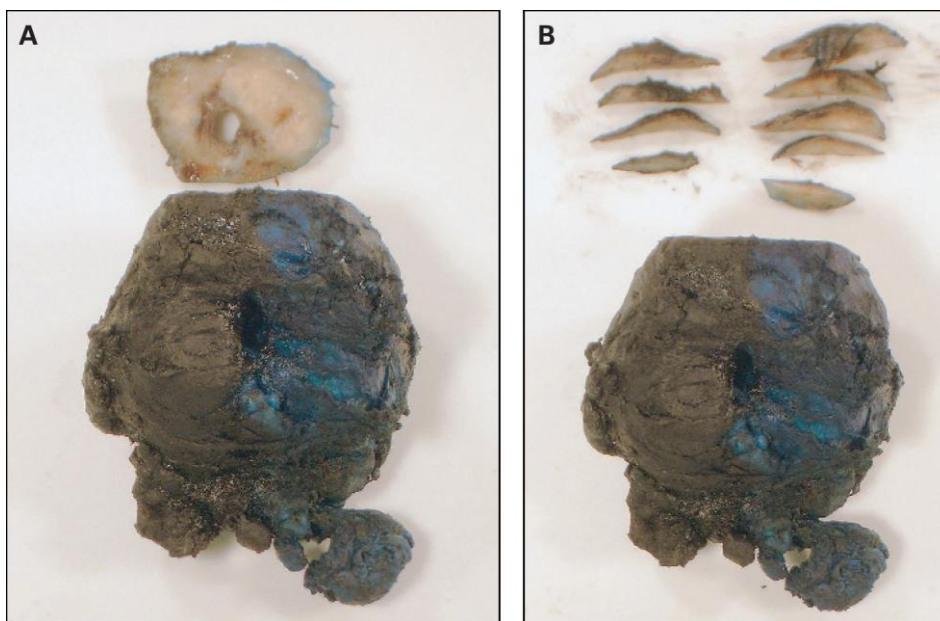


Figura A5 (A e B) – Peça cirúrgica de prostatectomia radical – secção da margem apical

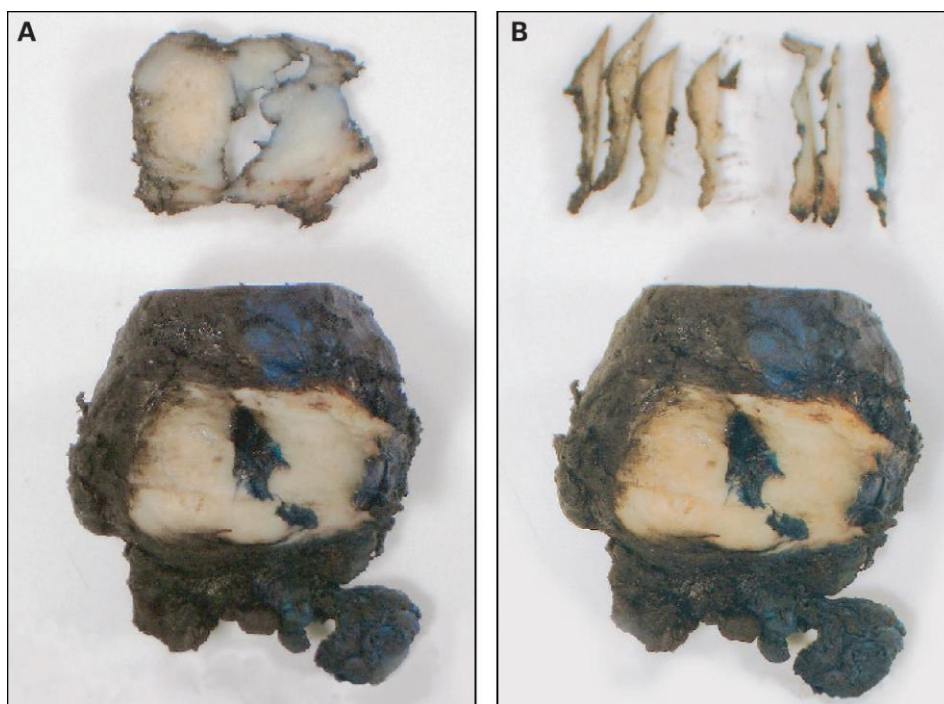


Figura A6 (A e B) – Peça cirúrgica de prostatectomia radical - secção da margem vesical

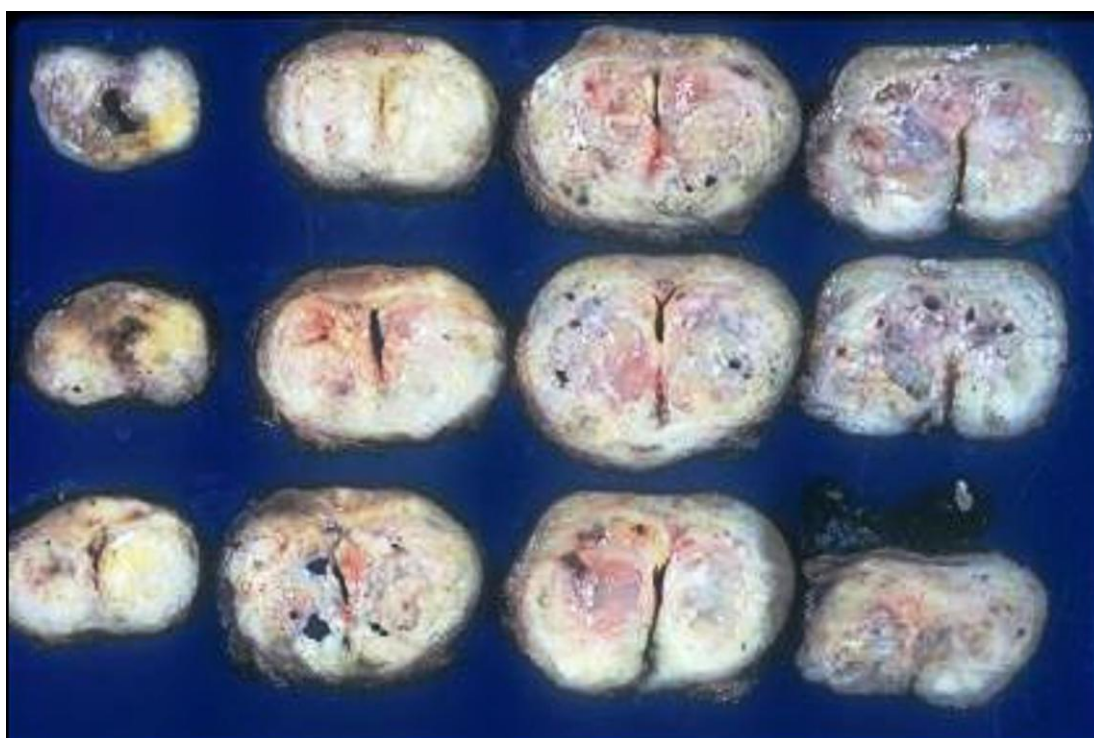


Figura A7 – Exame macroscópico da peça de prostatectomia radical – secção da peça após a secção das margens uretral e vesical

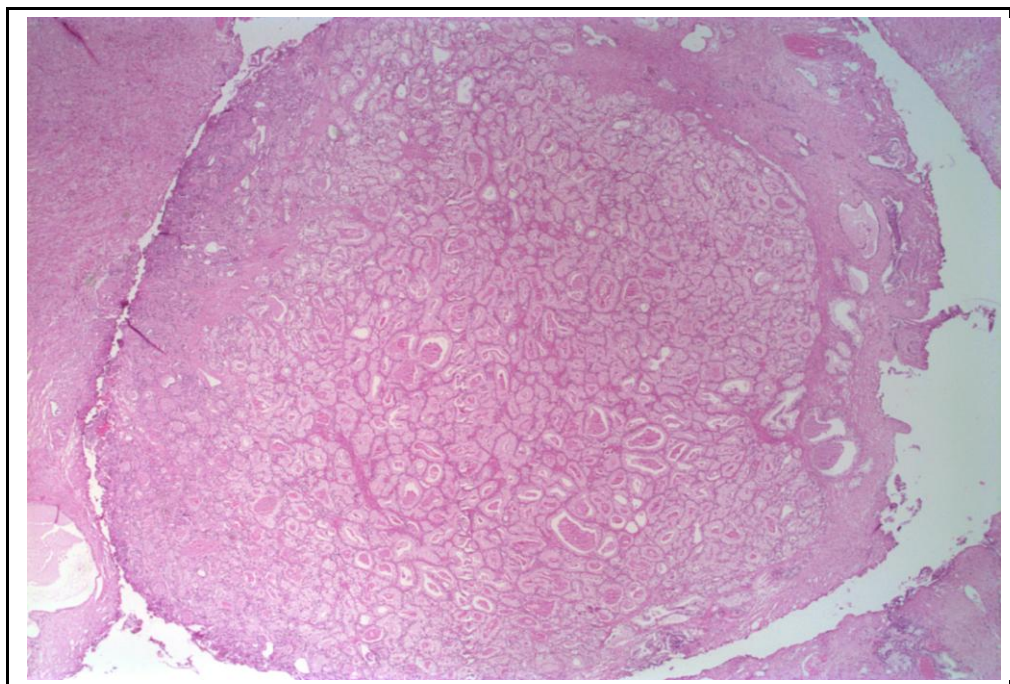


Figura A8 – Padrão 1 de Gleason (área focal no caso 146). Nódulo bem circunscrito de glândulas separadas por mínimo estroma (HE 40X).

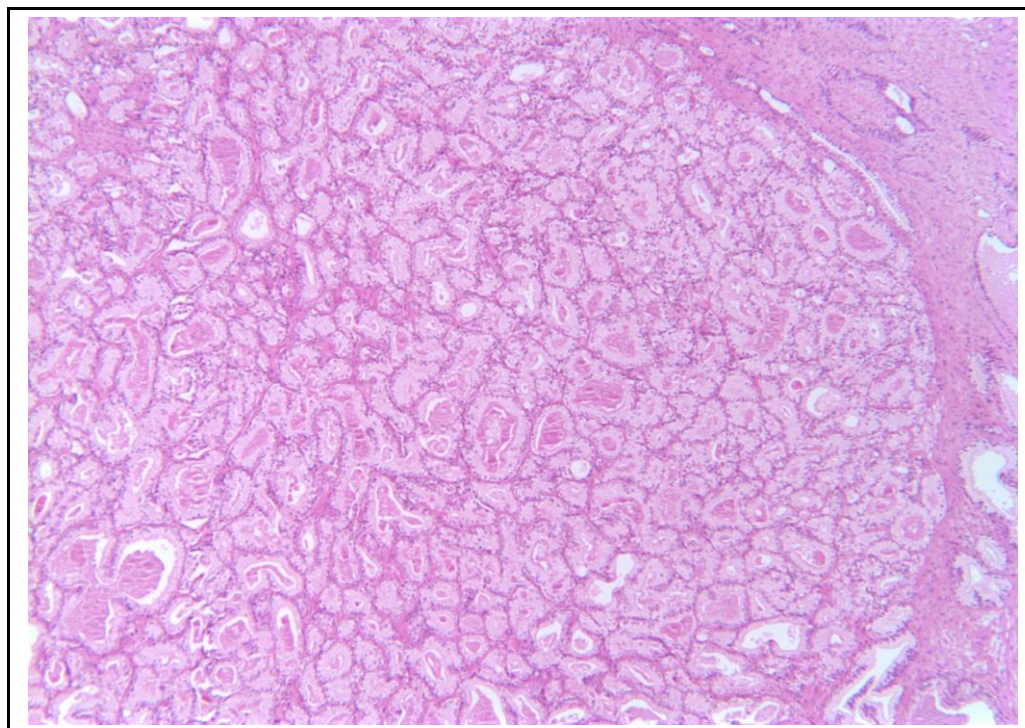


Figura A9 – Detalhe da Figura A8 (HE 100X).

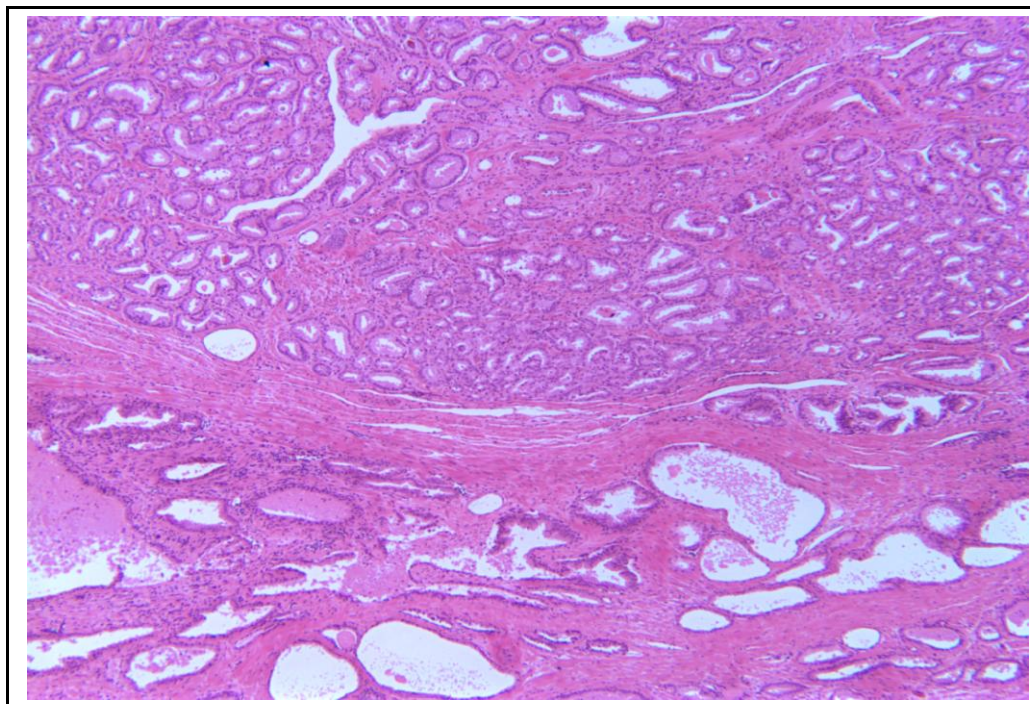


Figura A10 – Padrão 2 de Gleason (área focal no caso 319). A neoplasia não é tão bem delimitada como no padrão 1 e há maior distância entre os ácinos neoplásicos (HE 100X).

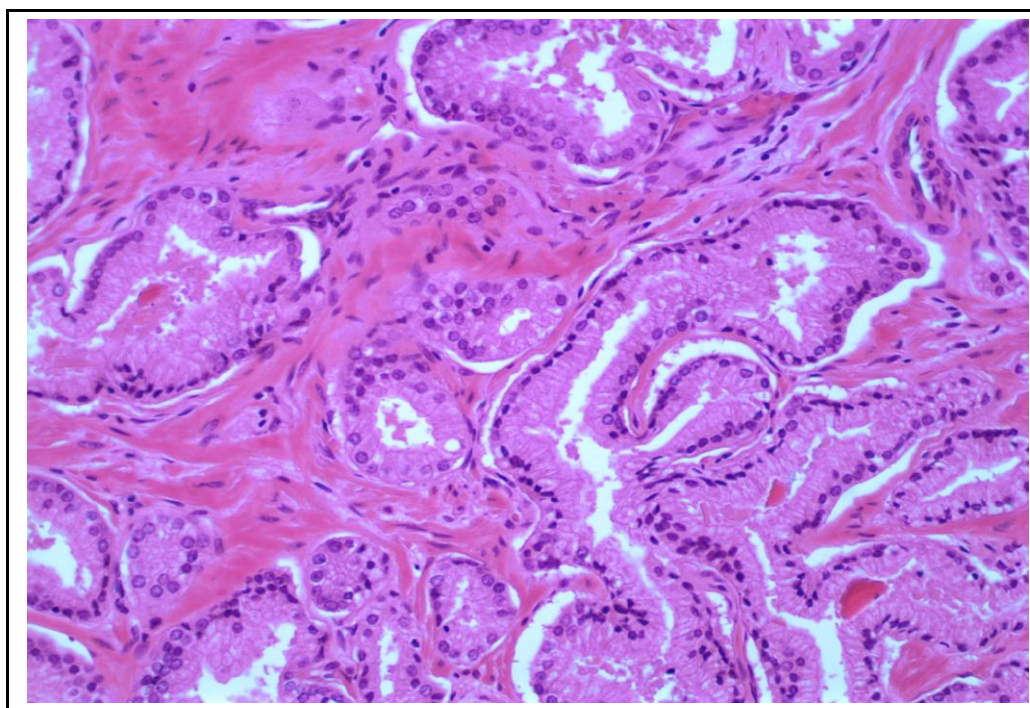


Figura A11 – Detalhe da Figura A10 (HE 200X).

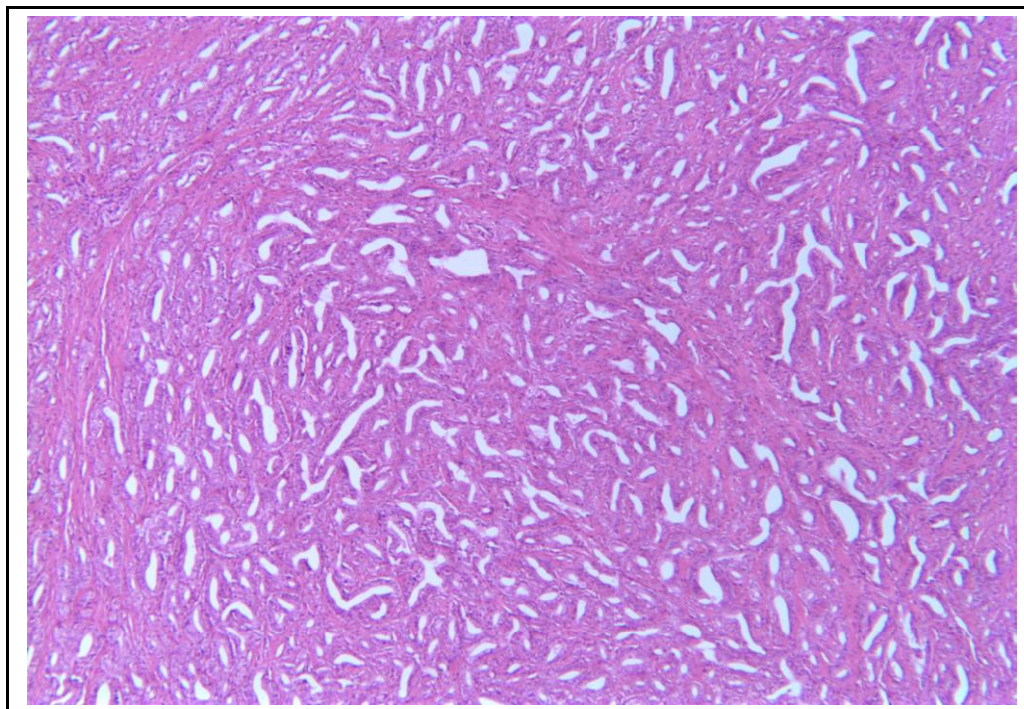


Figura A12 – Padrão 3 de Gleason (caso 250). Caráter infiltrativo, com glândulas atípicas pequenas e com estroma variável entre as glândulas (HE 100X).

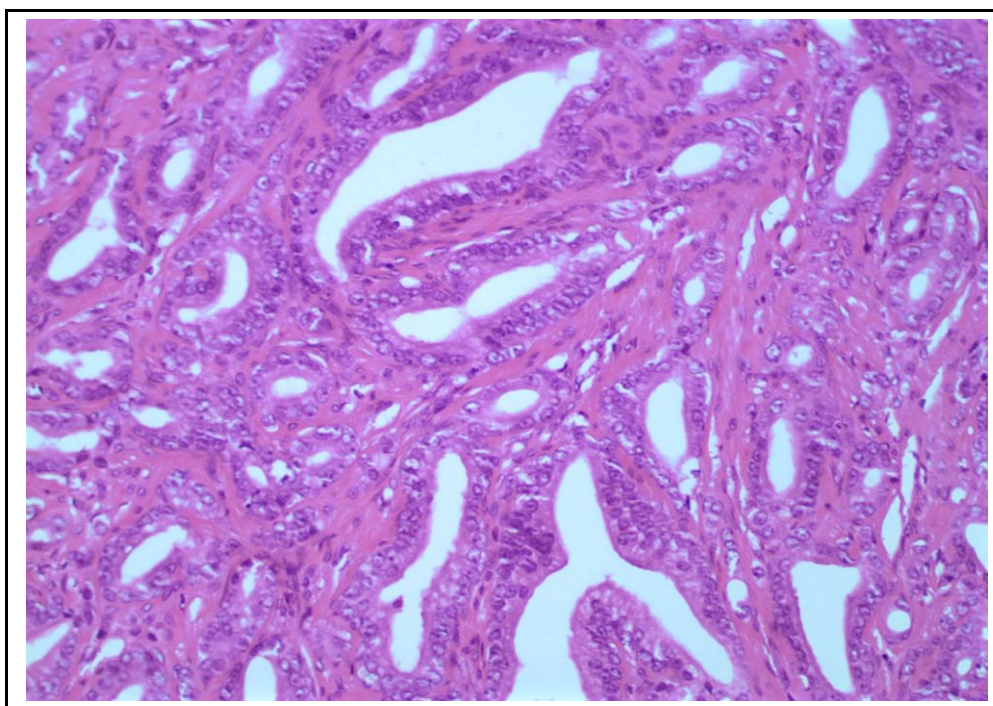


Figura A13 – Detalhe da Figura A12 (HE 200X).

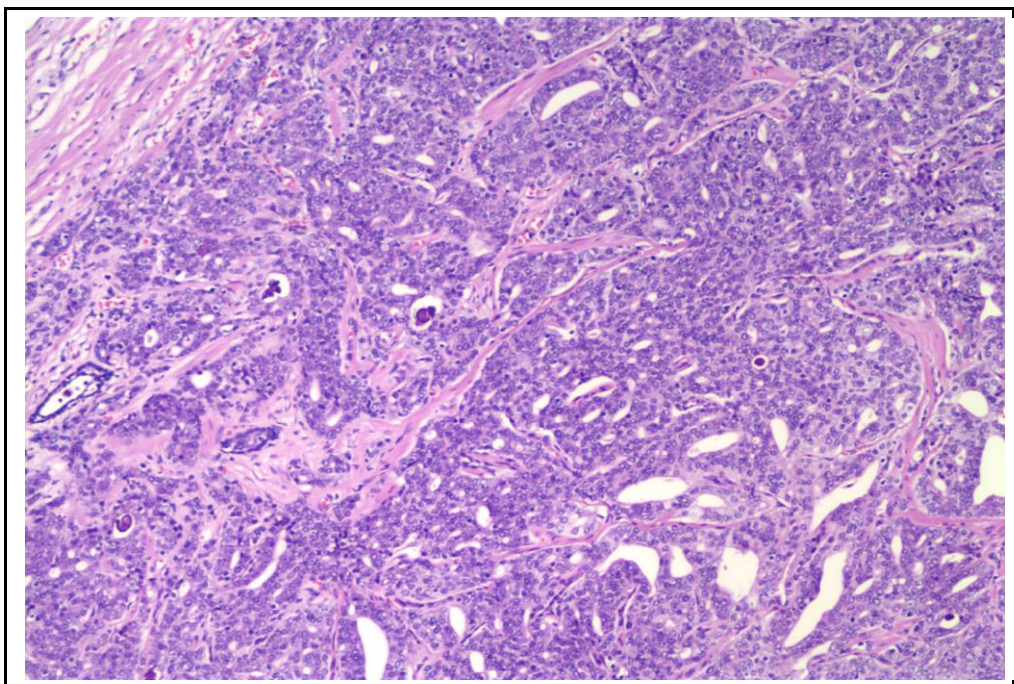


Figura A14 – Padrão 4 de Gleason (caso 119). Maior proximidade entre os ácinos – observa-se fusão glandular, arranjos cribriformes ou glândulas pouco definidas (HE 100X).

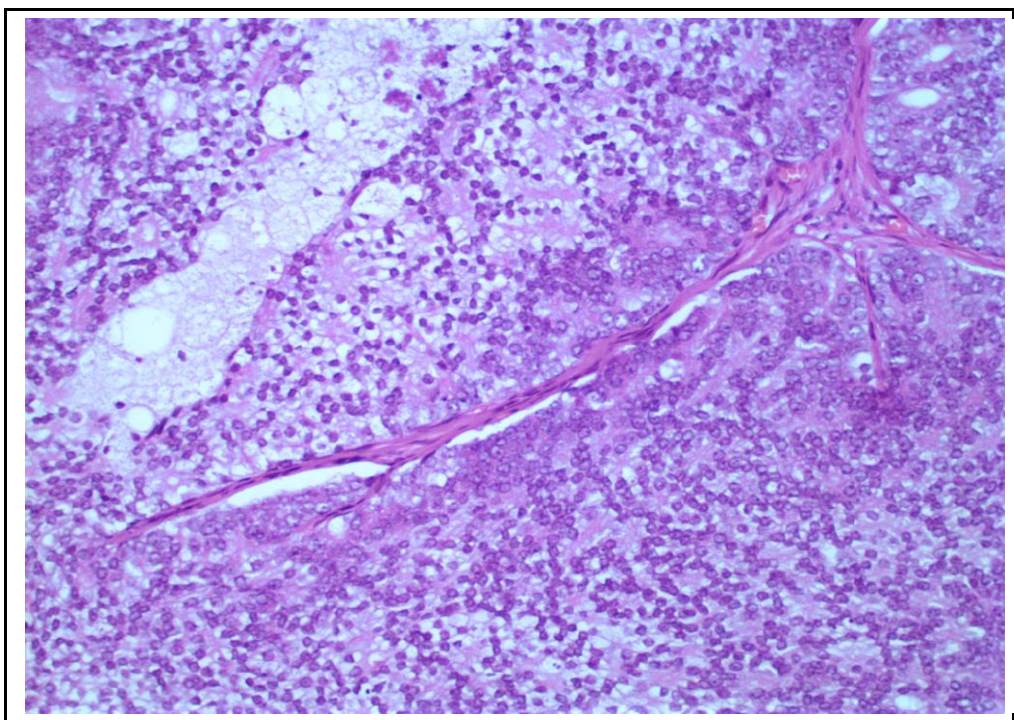


Figura A15 – Padrão 4 de Gleason em maior aumento (caso 413) (HE 200X).

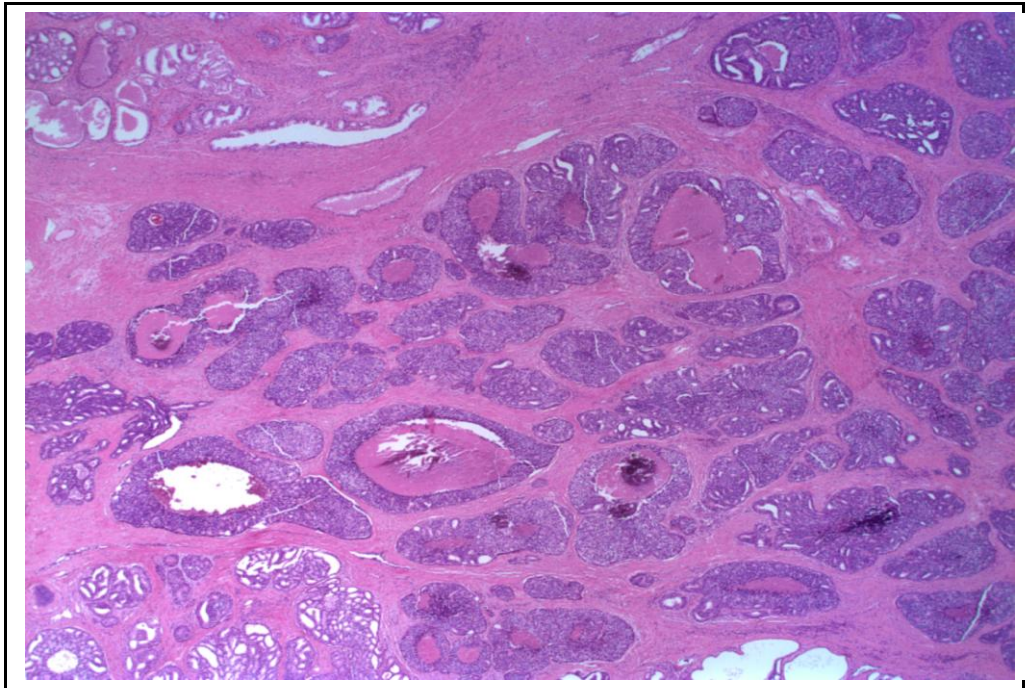


Figura A16 – Padrão 5 de Gleason (caso 27) O arranjo da neoplasia é quase totalmente sólido – há perda quase total dos lumens glandulares. Inclui-se o aspecto em comedocarcinoma (massa sólida de células neoplásicas com necrose isquêmica central) (HE 40X).

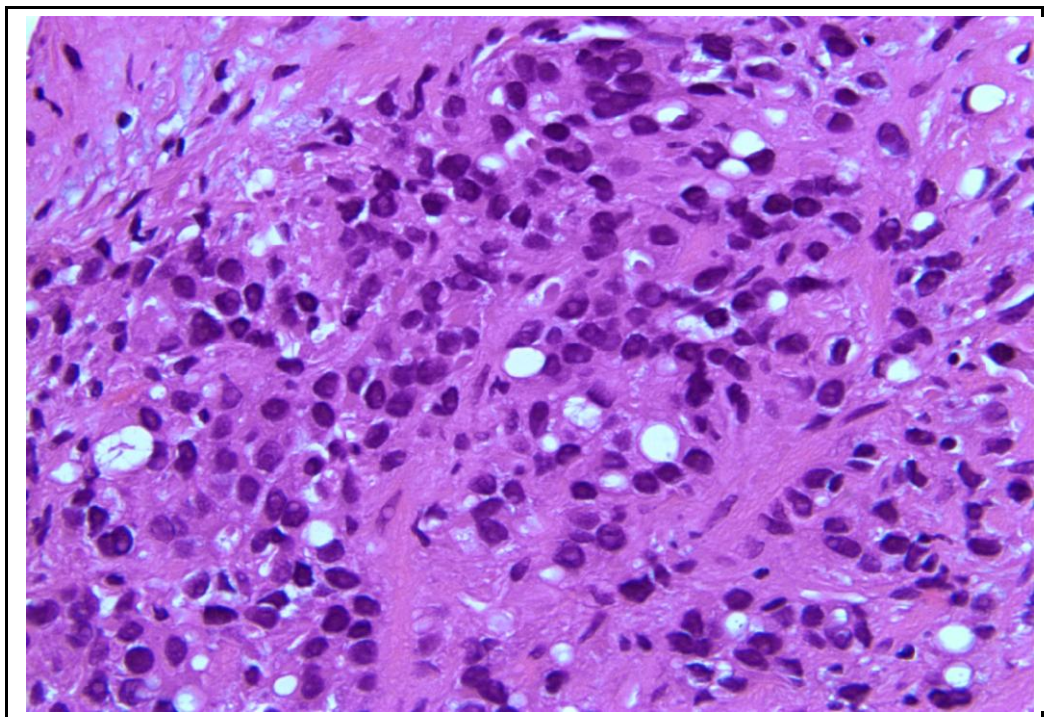


Figura A17 – Padrão 5 de Gleason em maior aumento (caso 188) (HE 400X).

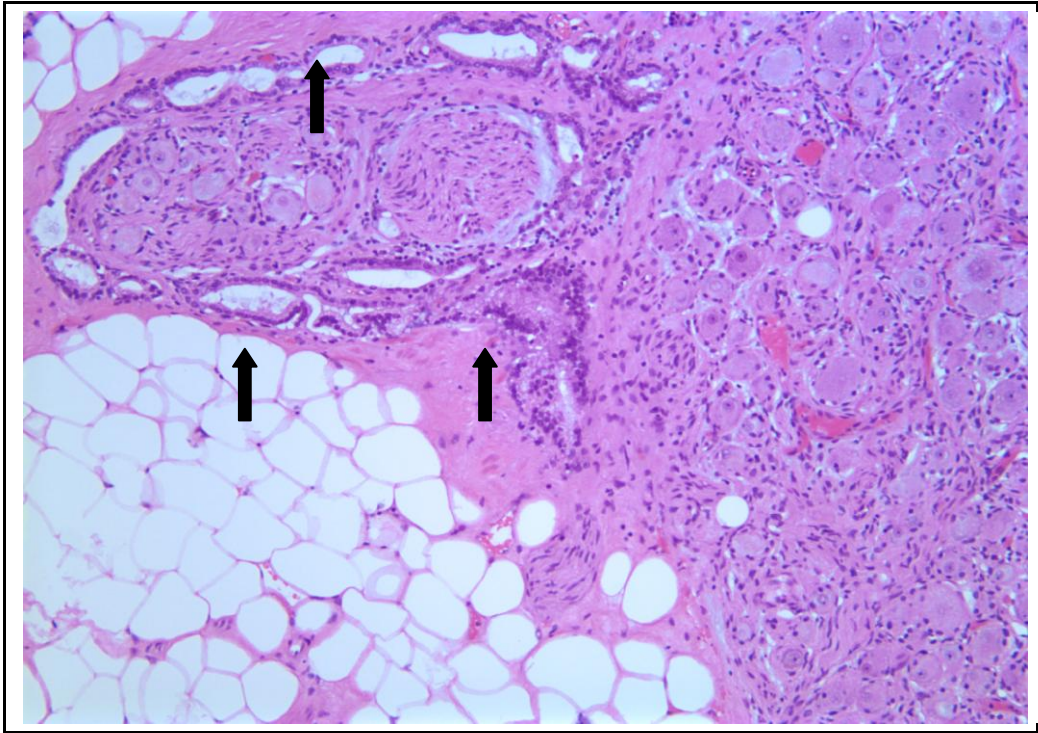


Figura A18 – Invasão perineural (setas) – caso 10 (HE 100X).

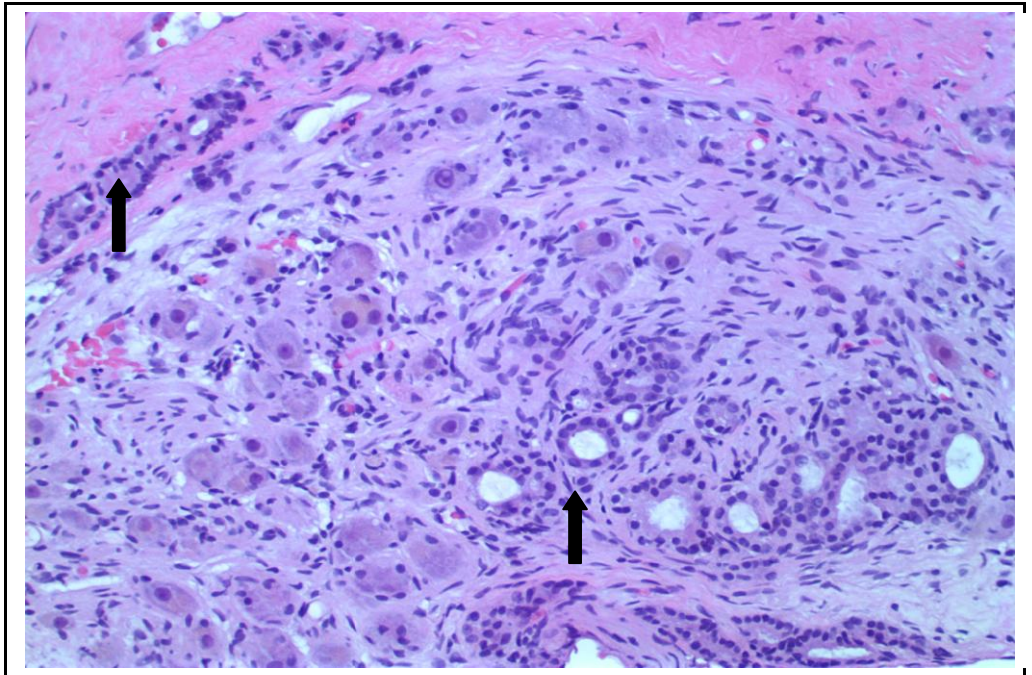


Figura A19 – Invasão perineural e intraneural (setas) – caso 79 (HE 200X).

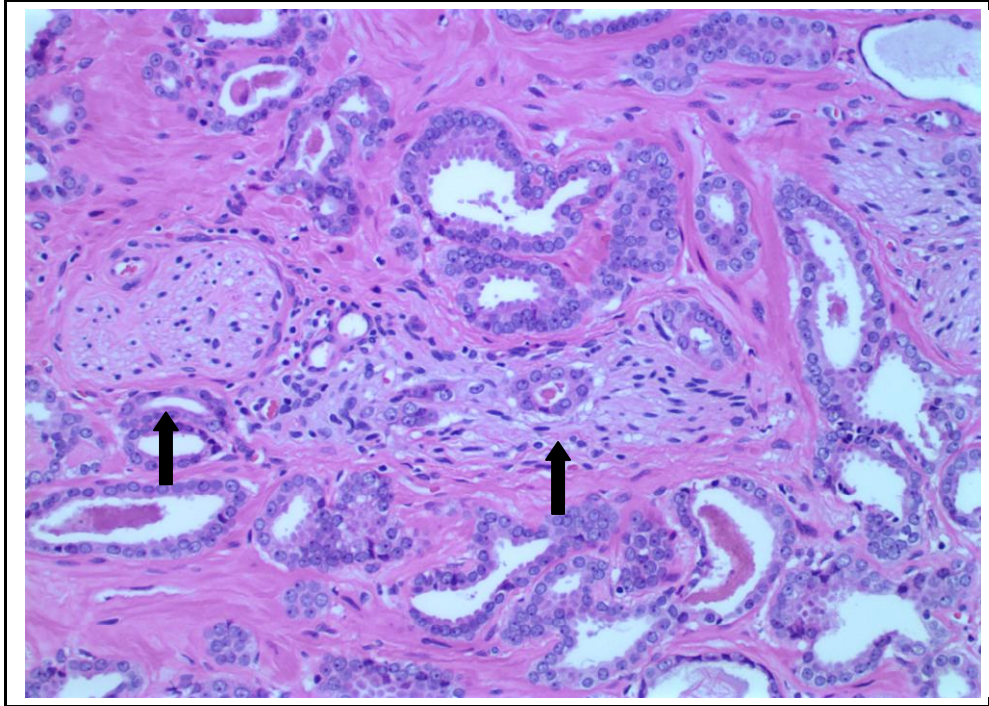


Figura A20 – Invasão perineural e intraneural (setas) – caso 162 (HE 400X).

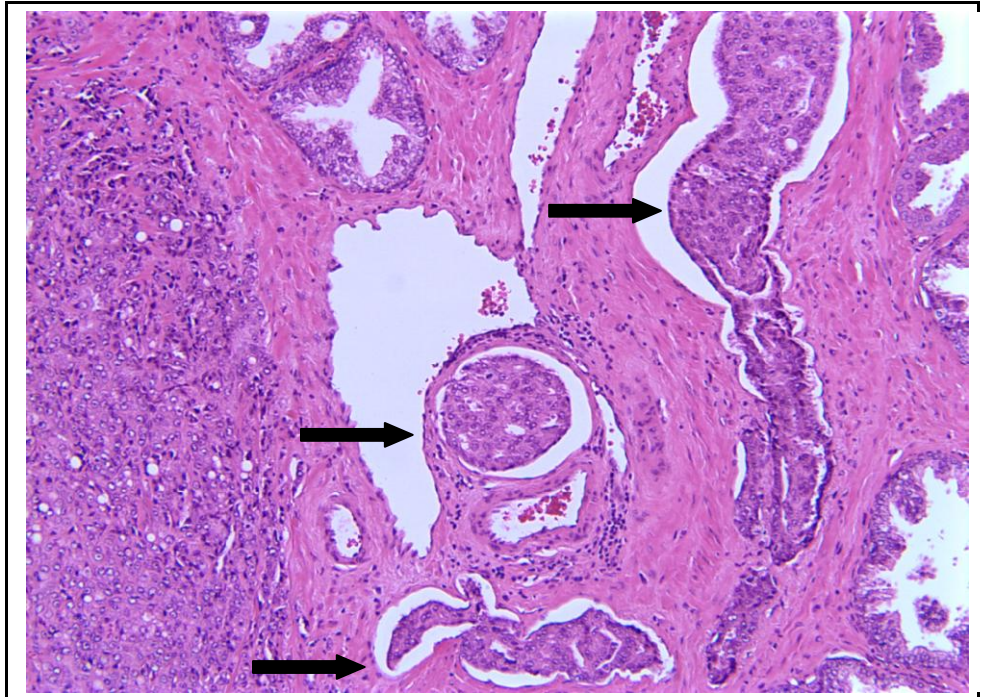


Figura A21 – Invasão vascular (setas) – caso 204 (HE 100X).

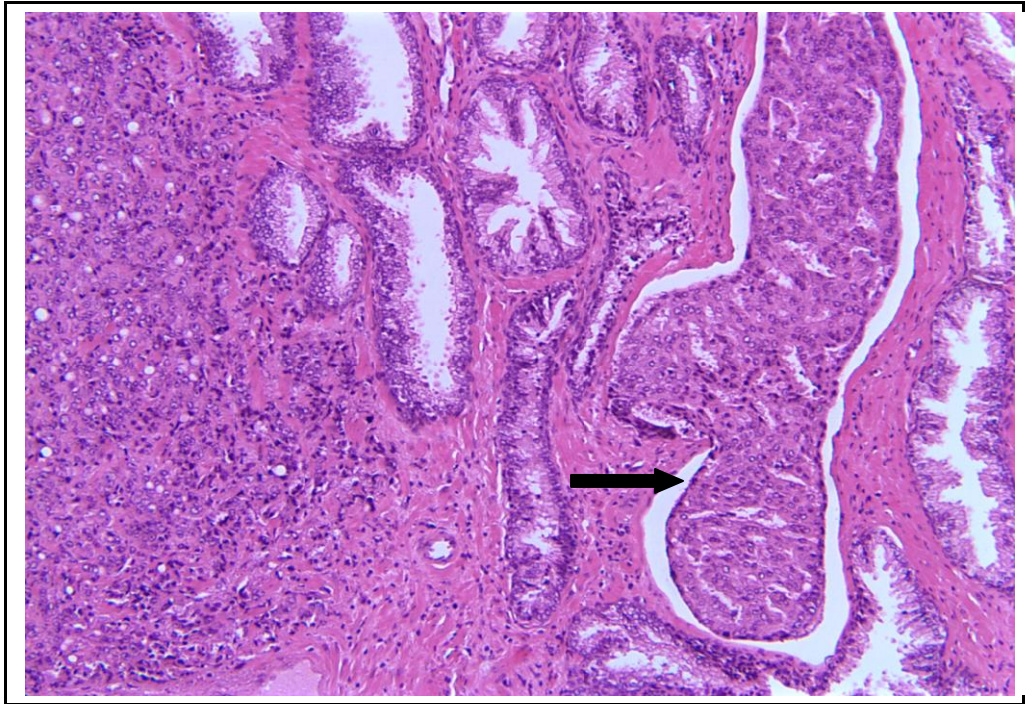


Figura A22 – Invasão vascular (seta) – caso 204 (HE 200X).

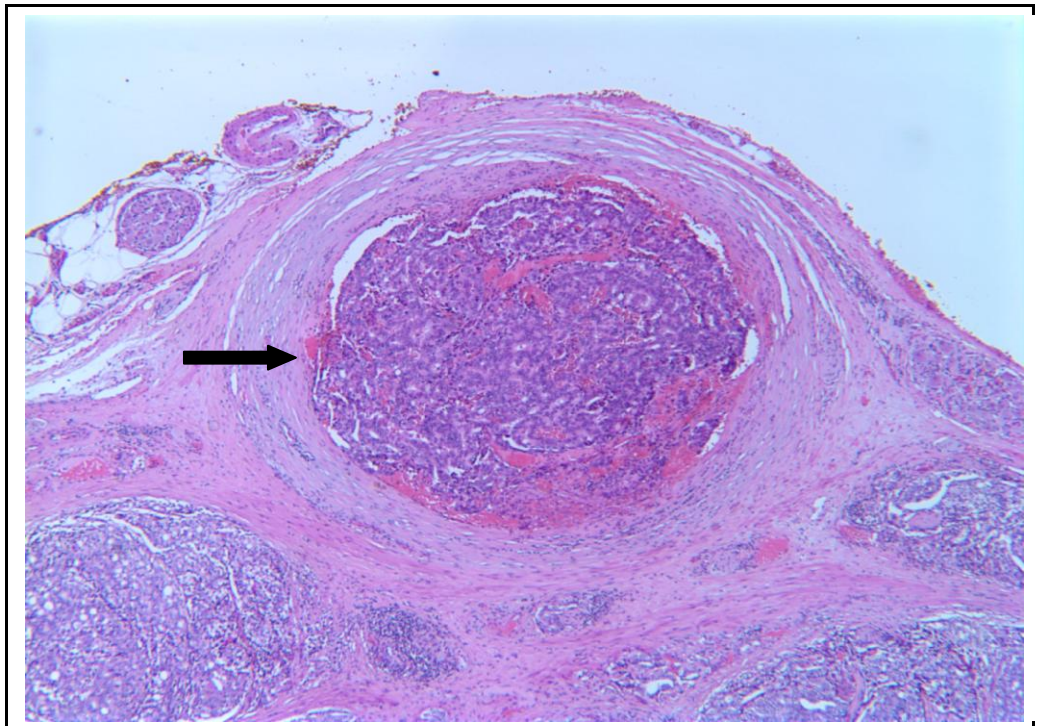


Figura A23 – Invasão vascular (seta) – caso 298 (HE 40X).

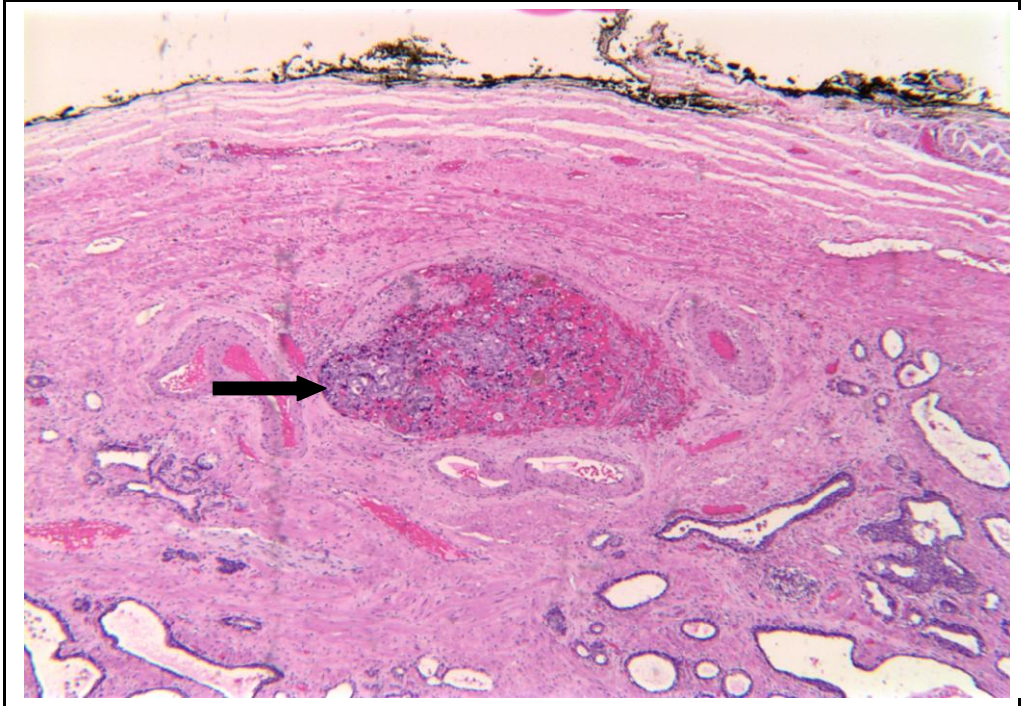


Figura A24 – Invasão vascular (seta) – caso 522 (HE 40X).

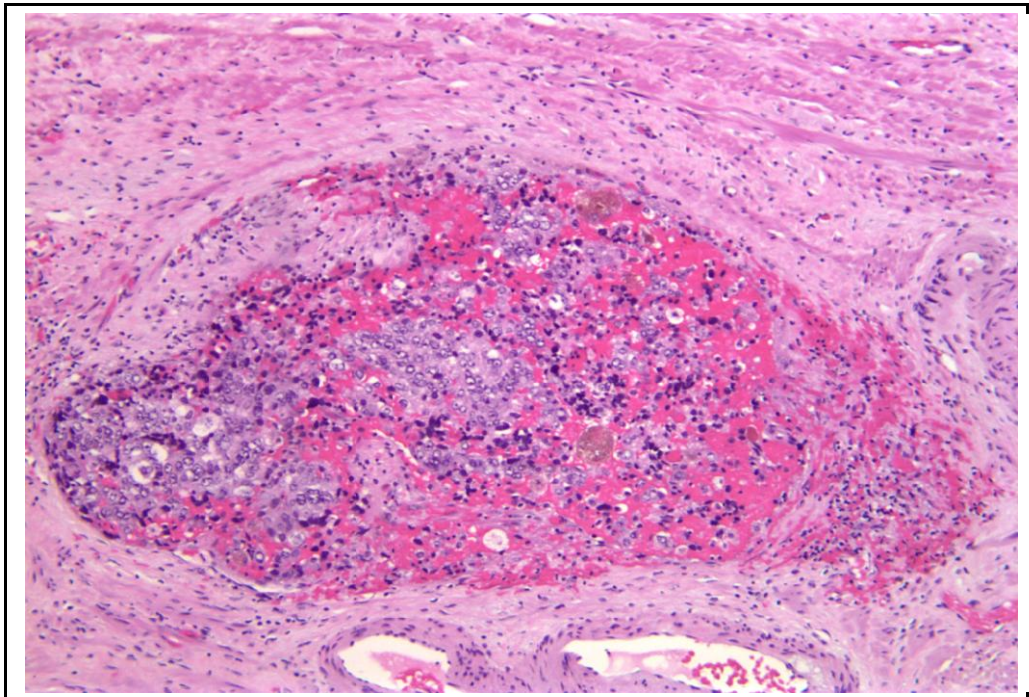


Figura A25 – Detalhe da Figura A25 (invasão vascular) – caso 522 (HE 200X).

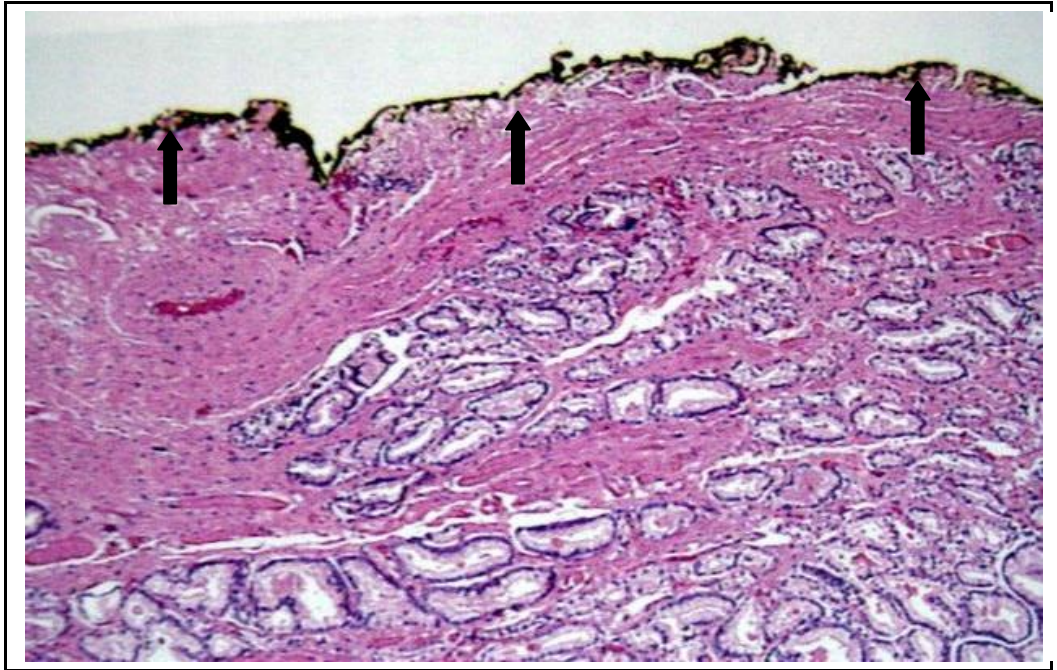


Figura A26 – Peça de prostatectomia radical com margem de ressecção cirúrgica livre (ausência de tumor junto à tinta nanquim preta -setas) – caso 233 (HE 100X).

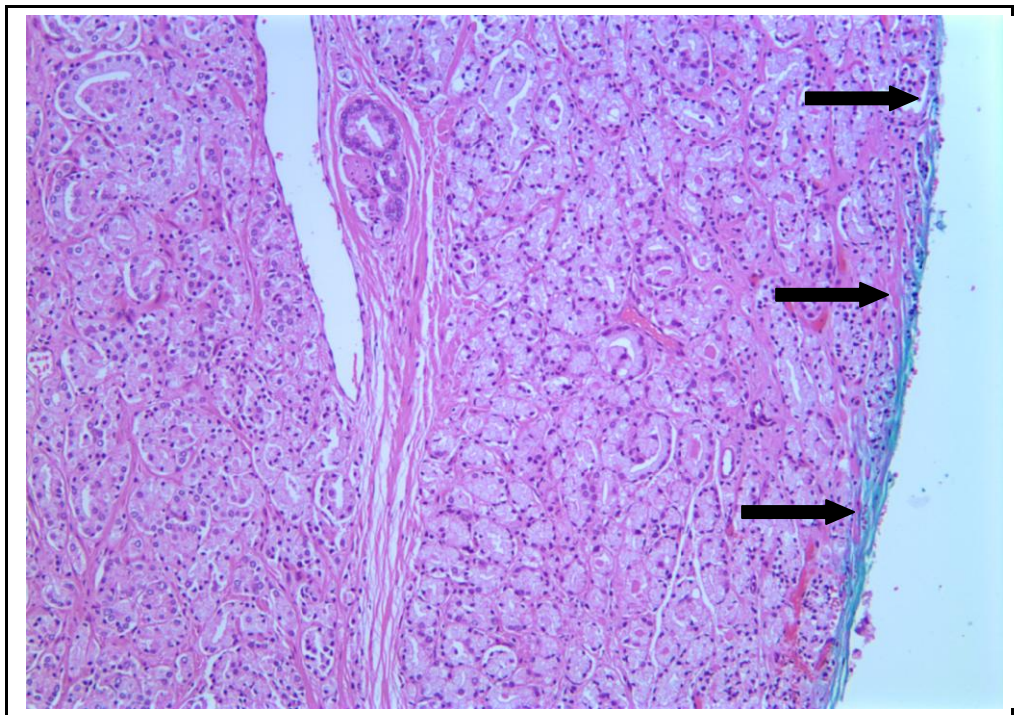


Figura A27 – Peça de prostatectomia radical com margem de ressecção cirúrgica acometida (presença de tumor junto à tinta nanquim verde - setas) – caso 155 (HE 100X).

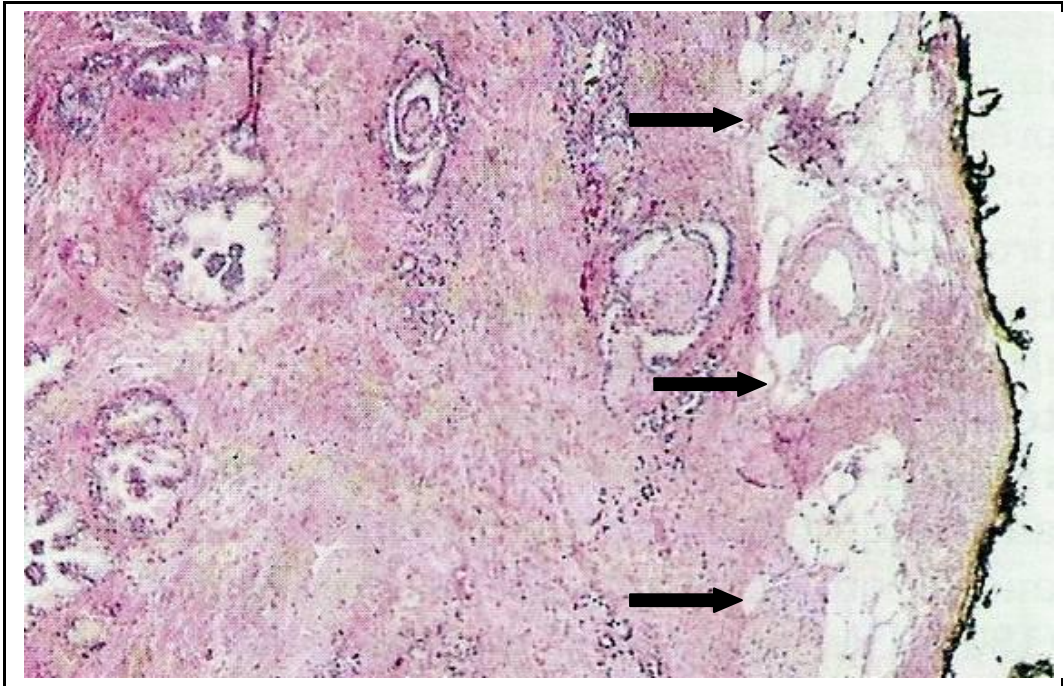


Figura A28 – Peça de prostatectomia radical (caso 234) – extensão extraprostática ausente (tumor não atinge o tecido adiposo setas) (HE 100X).

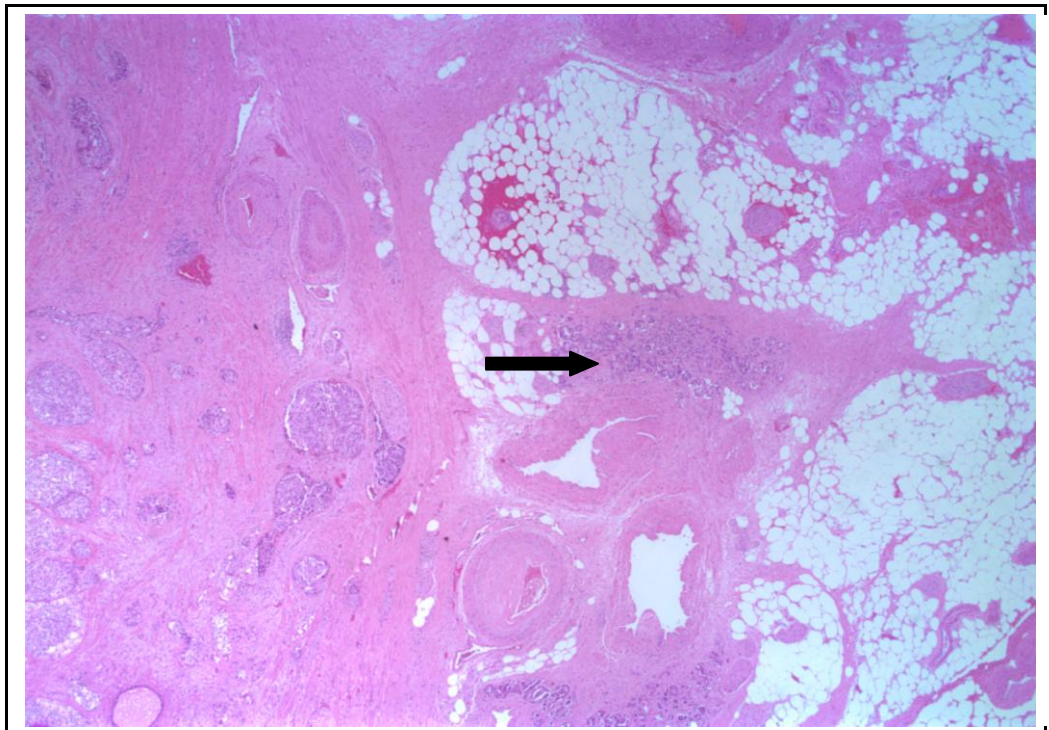


Figura A29 – Peça de prostatectomia radical (caso 369) – extensão extraprostática presente (tumor atinge o tecido adiposo - seta) (HE 100X).

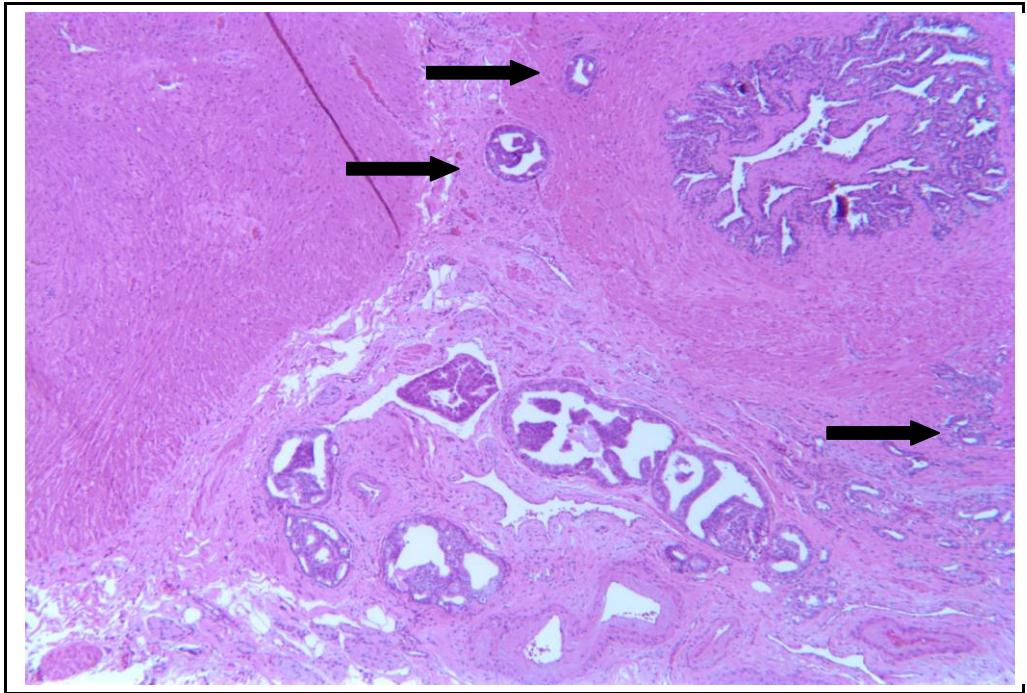


Figura A30 – Invasão de vesícula seminal (setas) (caso 209) (HE 40X).

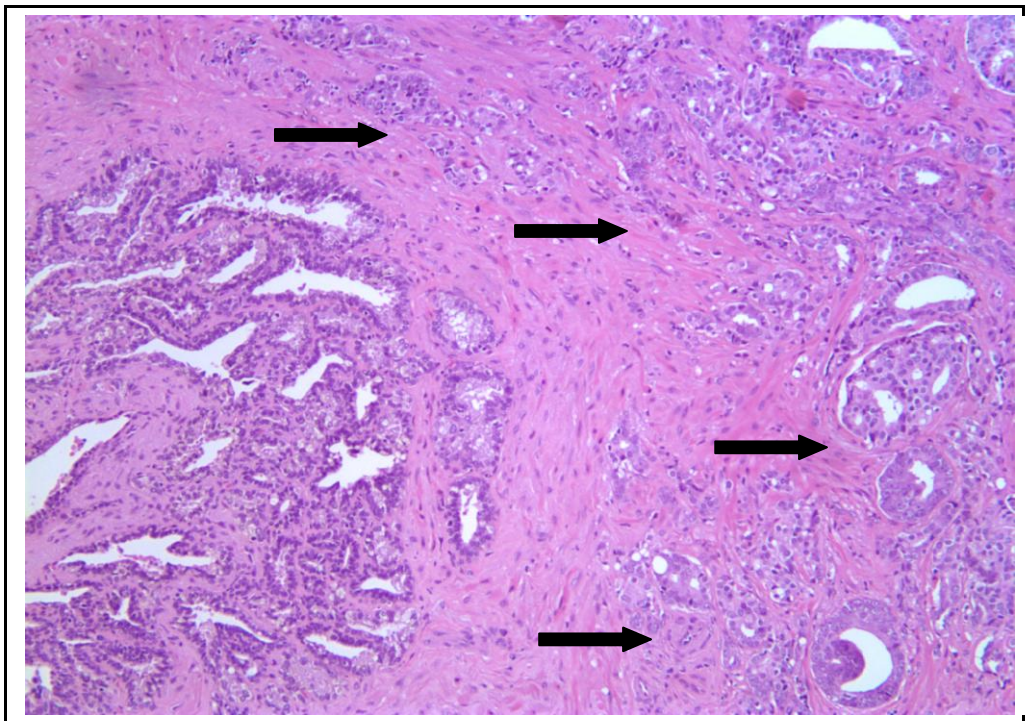


Figura A31 – Invasão de vesícula seminal (setas) (caso 447) (HE 200X).

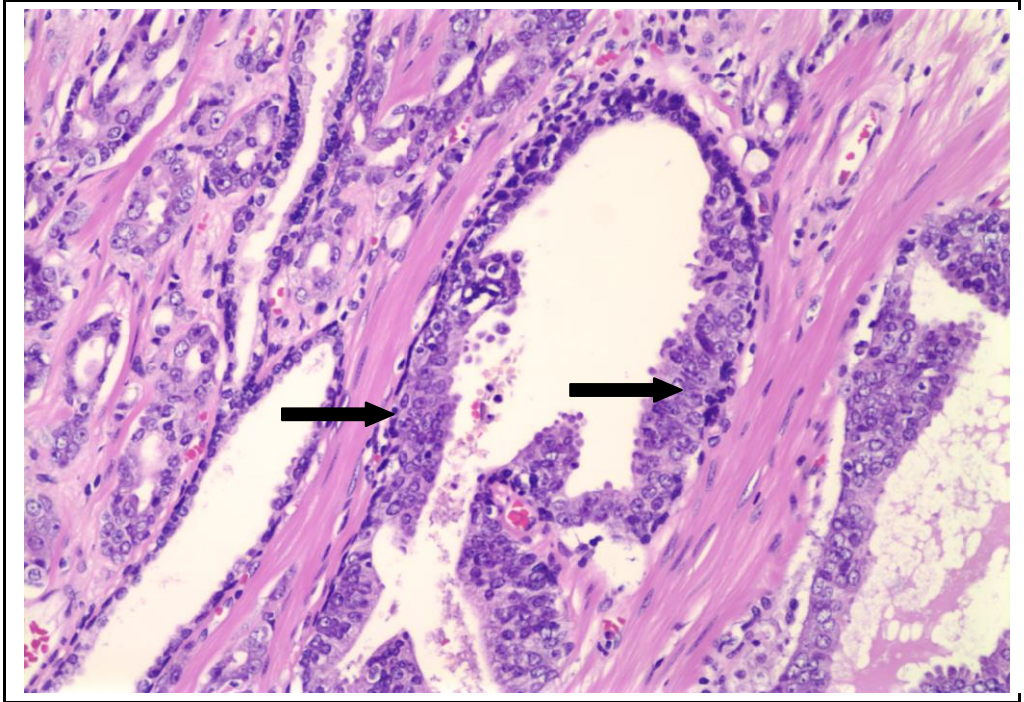


Figura A32 – Neoplasia intraepitelial prostática (setas) (caso 17) (HE 200X).

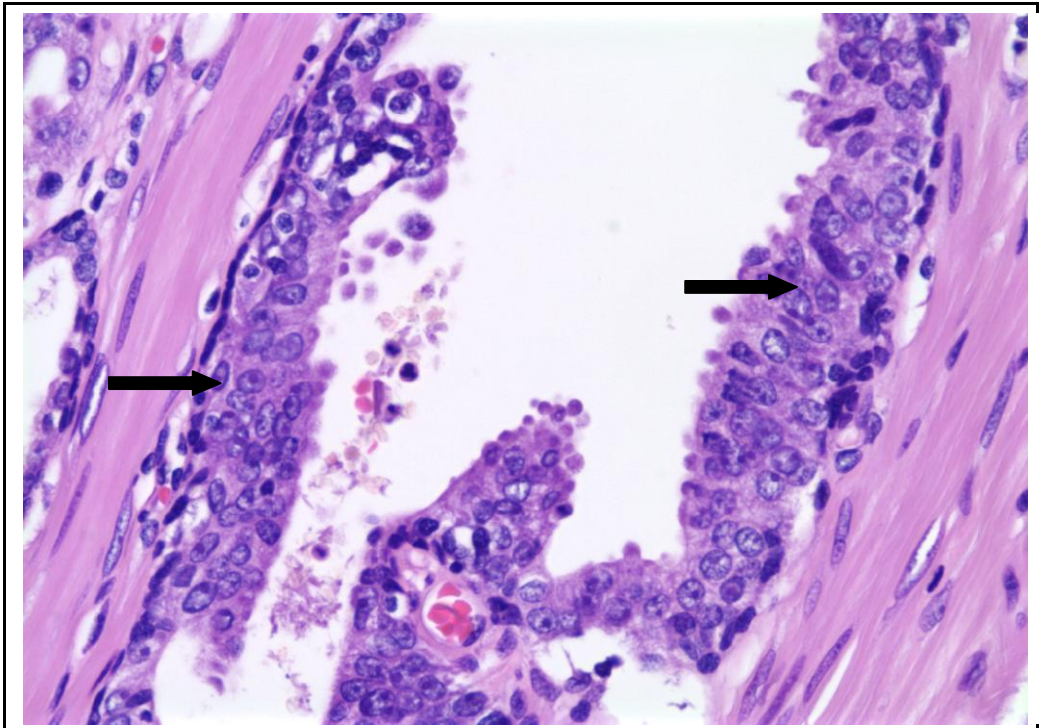


Figura A33 – Detalhe da Figura A33 (setas) (caso 17) (HE 400X).

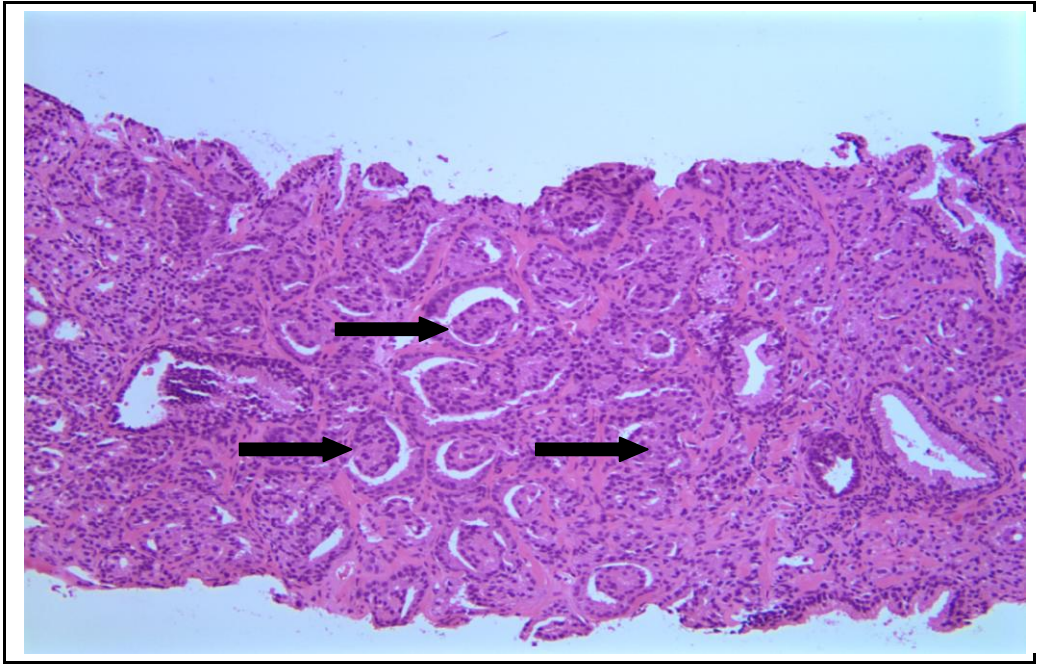


Figura A34 – Biopsia de próstata (biopsia do caso 338) – glomerulações (setas) (HE 100X).

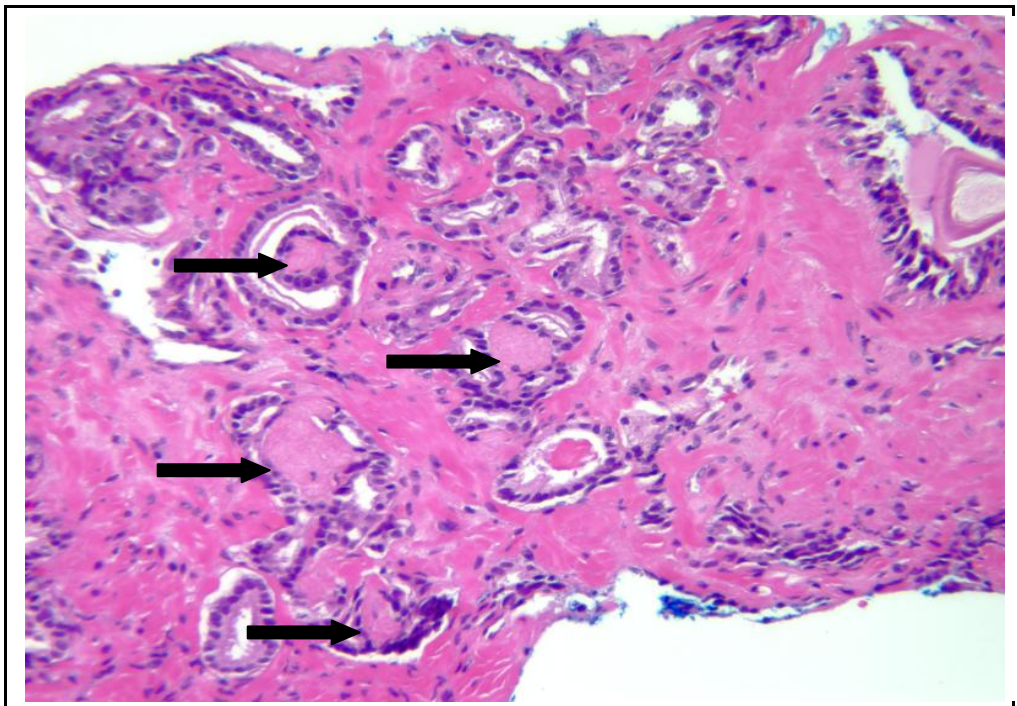


Figura A35 – Biopsia de próstata (biopsia do caso 184) – micronecrosos colágenos (setas) (HE 200X).

ANEXO

Anexo – A experiência em um hospital filantrópico

Desde maio de 2008 o autor deste trabalho é responsável pelo Serviço de Patologia do Instituto Mário Penna, instituição filantrópica que agrega os hospitais Mário Penna e Luxemburgo, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Cerca de dois terços dos pacientes atendidos do Instituto Mário Penna são usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Desde que assumiu o laboratório dessa instituição, foi adotada a prática de amostragem completa das peças de cirúrgicas de prostatectomia radical em todos os casos lá examinados.

Do início de abril de 2009 ao final de junho de 2010, foram analisadas 577 peças cirúrgicas de prostatectomia radical, sendo que 456 (79,0%) eram de pacientes usuários do SUS. A idade desses pacientes variou de 47 a 81 anos (média: $64,3 \pm 7,5$). O valor do PSA foi obtido para 425 desses pacientes e variou de 0,10 ng/ml a 80,00 ng/ml (média: $9,84 \pm 8,49$ ng/ml). O escore de Gleason das biopsias (obtido também para 425 casos) foi predominantemente 6 e 7, respectivamente para 263 (61,8%) e 115 (27,1%) casos; o escore de Gleason das peças cirúrgicas foi predominantemente 7, para 289 casos (63,4%). A invasão vascular estava presente em 36 casos (7,9%). Em relação às margens cirúrgicas, em 229 casos (50,2%) havia acometimento pela neoplasia; em 169 casos (37,1%) havia extensão extraprostática e em 65 casos (14,3%) as vesículas seminais estavam acometidas pelo tumor. O estadiamento patológico (pTNM) mostrou que 179 casos (39,3%) deviam ser considerados como pT3 (se adicionados os casos estadiados como pT2c+ – 85 casos – esse número sobe para 264 casos – 57,9%). A Tabela A21 mostra uma comparação entre os dados dos pacientes originais deste trabalho e os dados dos pacientes usuários e não usuários do SUS da instituição filantrópica em tela.

Tabela A21

Características dos pacientes originais da tese e dos pacientes do Instituto Mário Penna, não-usuários e usuários do SUS

Característica	Pacientes originais (n=550)	Pacientes não SUS (n=121)	Pacientes SUS (n=456)
Idade (média)	62,79	61,03	64,27
PSA (ng/mL)			
Média	6,63	7,11	9,84
Mínimo	0,82	1,20	0,10
Máximo	93,00	93,00	80,00
Escore de Gleason da biópsia (%)			
Gleason 6	62,9	57,7	61,8
Gleason 7	32,4	34,6	27,1
Escore de Gleason da peça cirúrgica (%)			
Gleason 7	55,5	40,8	63,4
Invasão vascular (%)	2,9	4,2	7,9
Margem de ressecção acometida (%)	31,5	35,2	50,2
Extensão extraprostática presente (%)	22,2	21,1	37,1
Vesículas seminais acometidas (%)	6,7	9,9	14,3
Estadiamento patológico pT3 (%)	22,5	19,8	39,3

Foi realizada a análise em conjunto das 1.127 peças cirúrgicas examinadas, conforme a Tabela A21 (550 casos da tese e 577 casos desse anexo). A idade ($p=0,004$), a média do nível sérico do PSA ($p<0,001$), o escore de Gleason da peça cirúrgica ($p=0,02$), a invasão vascular ($p<0,001$), a taxa de margens cirúrgicas positivas ($p<0,001$), a taxa de extensão extraprostática ($p<0,001$), a taxa de invasão vascular ($p<0,001$), a taxa de invasão das vesículas seminais ($p=0,001$) e o estadiamento patológico ($p<0,001$) foram mais favoráveis no grupo de pacientes originais que no grupo de pacientes do SUS. A análise multivariada demonstrou que não ser paciente do SUS foi um fator de proteção ($p<0,001$). Na análise univariada, não ser paciente do SUS foi um fator de proteção relacionado à média do nível sérico do PSA ($p<0,001$), ao acometimento das margens cirúrgicas ($p<0,001$), à extensão extraprostática ($p=0,031$) e à invasão vascular ($p=0,033$). Esses resultados, semelhantes aos achados de outros estudos (362), mostram que ainda não deixamos a “Belíndia” ou, de acordo com a proposição mais recente, a “Ingana” (363-365).