



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação de Volume e Percentual do Componente de Alto Grau em Prostatectomia Radical. Associação com Marcadores Morfológicos de Progressão do Câncer de Próstata.

André Luis Cardoso de Azevedo Araujo

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha Catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da Universidade Federal da Bahia/SIBI-UFBA/ FMB - UFBA

Cardoso de Azevedo Araujo, André Luis

Avaliação de Volume e Percentual do Componente de Alto Grau em Prostatectomia Radical. Associação com Marcadores Morfológicos de Progressão do Câncer de Próstata. / André Luis Cardoso de Azevedo Araujo. -- Salvador, 2016.

43 f.

Orientador: Daniel Abensur Athanazio.

TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2016.

1. neoplasias da próstata. 2. prostatectomia. 3. prognóstico. 4. carcinoma. I. Abensur Athanazio, Daniel. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação de Volume e Percentual do Componente de Alto Grau em Prostatectomia Radical. Associação com Marcadores Morfológicos de Progressão do Câncer de Próstata.

André Luis Cardoso de Azevedo Araujo

Professor orientador: **Daniel Abensur Athanzio**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

Monografia: Avaliação de Volume e Percentual do Componente de Alto Grau em Prostatectomia Radical. Associação com Marcadores Morfológicos de Progressão do Câncer de Próstata, de **André Luis Cardoso de Azevedo Araujo**

Professor orientador: **Daniel Abensur Athanzio**

COMISSÃO REVISORA:

- **Daniel Abensur Athanzio** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Lucas Teixeira e Aguiar Batista**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Simone Garcia Macambira**, Professora do Departamento de Bio-Função do Instituto de Ciências da Saúde

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

*I can't change the direction of the wind, but
I can adjust my sails to always reach my
destination.*

Jimmy Dean

Aos meus pais, **Verônica Nery
Cardoso Araujo e
Luiz Eduardo de Azevedo Araujo,**
pelo apoio incondicional e por
todo amor e carinho dedicados à
nossa família.

EQUIPE

- André Luis Cardoso de Azevedo Araujo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: andrelcaa@gmail.com.com;
- Maria Estela Pompeu Amaral. Residente de Anatomia Patológica (COM – HUPES).
- Mariana Trindade da Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
- Professor orientador: Daniel Abensur Athanazio. Correio-e: dathanazio@gmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES)

LABORATÓRIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA LTDA - IMAGEPAT

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- Ao meu professor orientador, Doutor **Daniel Abensur Athanzio** pela cuidadosa orientação em todas as etapas deste trabalho, atenção meticulosa, incentivo e paciência fundamental para a realização deste trabalho e minha formação como cidadão e futuro profissional médico.

- A colega **Mariana Trindade-Silva** pela grande ajuda em diversas partes deste trabalho.

- Às Residentes em Anatomia Patológica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, **Daiana Campelo, Isabela Pimenta, Isis Coimbra, Luiza Fadul, Patrícia Ferracioli e Talita Porto**, pela ajuda na coleta de dados e pela atenciosa acolhida em seu campo de trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	2
ÍNDICE DE SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
Geral	5
Específicos	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. O carcinoma da próstata	6
III.2. Como quantificar o volume e percentual numa peça de prostatectomia radical	8
IV. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	11
IV.1. Casuística	11
IV.2 Metodologia	11
IV.3. Análise estatística	17
IV.4. Considerações éticas	17
V. RESULTADOS	18
VI. DISCUSSÃO	23
VII. CONCLUSÃO	26
VIII. SUMMARY	27
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
X. ANEXOS	30
• ANEXO 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do Hospital Universitário Professor Edgard Santos	31

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

Figura 1. Figura ilustrativa das questões referentes a percentagem de envolvimento da próstata por carcinoma e volume total do tumor. **9**

TABELAS

Tabela I. Medidas de quantificação de componente de alto grau (Gleason 4/5) em produtos de prostatectomia radical e a sua associação com margens positivas e presença de extensão extraprostática. **19**

Tabela II. Medidas de quantificação de componente de alto grau (Gleason 4/5) em produtos de prostatectomia radical e a sua associação com margens positivas e presença de extensão extraprostática. Análise comparativa entre grupos com tumor de alto grau com valores acima e abaixo do *cut-off*. **20**

Tabela III. Medidas de quantificação de componente de alto grau (Gleason 4/5) em produtos de prostatectomia radical e a sua associação com margens positivas e presença de extensão extraprostática. Análise comparativa entre grupos com tumor de alto grau com abaixo do *cut-off* e tumores sem nenhum componente de alto grau detectado. **21**

ÍNDICE DE SIGLAS

CAP	Câncer de próstata
OMS	Organização Mundial de Saúde
INCA	Instituto Nacional do Câncer
PSA	Prostate-Specific Antigen (Antígeno Prostático Específico)
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
IMAGEPAT	Laboratório de Anatomia Patológica Ltda
MCP	Margens Circunferenciais Positivas
EPE	Extraprostatic Extension (Extensão Extraprostática)
SSMTEP	Secção Suplementar de Margem e Tecido Extraprostático

I. RESUMO

AVALIAÇÃO DE VOLUME E PERCENTUAL DO COMPONENTE DE ALTO GRAU EM PROSTATECTOMIA RADICAL. ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES MORFOLÓGICOS DE PROGRESSÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Introdução: O câncer de próstata (CAP) é a neoplasia maligna mais incidente em homens de países desenvolvidos. O volume do carcinoma da próstata em prostatectomias já foi previamente associado a menor sobrevida e presença de marcadores morfológicos de mau prognóstico. Foi consenso na última reunião da ISUP que o laudo anatomopatológico deve incluir alguma estimativa de tamanho ou volume do tumor da próstata. A constatação no laudo do volume e percentual do componente de alto grau do adenocarcinoma da próstata permanece ainda como opcional pelo último consenso da ISUP. **Objetivos:** Aplicar uma adaptação do método de contagem de pontos modificado para estimar o volume e percentual do componente de alto grau em prostatectomias radicais e avaliar associação destas medidas com parâmetros morfológicos da progressão do carcinoma da próstata. **Metodologia:** Foram revistos os laudos anatomopatológicos dos produtos de prostatectomias radicais provenientes do Serviço de Patologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos e do Laboratório de Anatomia Patológica Imagepat, Salvador, Bahia, de 01/01/2013 a 01/01/2015. Todos os casos foram analisados por dois patologistas com experiência em uropatologia. Os dados foram coletados para alimentar um banco de dados. **Resultados:** Tumores estratificados pela quantificação do componente de alto grau (volume e porcentagem de envolvimento da glândula) mostram diferenças significantes para envolvimento de vesículas seminais, extensão extraprostática e margem circunferencial positiva nos tumores separados em relação a maior ou menor porcentagem de envolvimento de carcinoma de alto grau. **Conclusão:** A quantificação do tumor de alto grau mostrou associação com parâmetros morfológicos de progressão do câncer de próstata. O volume do componente de alto grau e porcentagem de envolvimento da próstata por componente de alto grau pode ser facilmente obtido através do método de contagem de pontos modificado.

Palavras-chave: 1. Neoplasias da Próstata; 2. Prostatectomia; 3. Prognóstico; 4. Carcinoma

II. OBJETIVOS

GERAL

Adaptação de método de contagem de pontos modificado para estimar o volume e percentual do componente de alto grau em prostatectomias radicais e avaliar associação destas medidas com parâmetros morfológicos da progressão do carcinoma da próstata.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Aplicar método de contagem de pontos modificado para estimar o volume e percentual do componente de alto grau em prostatectomias radicais.
2. Comparar a estimativa da percentagem de envolvimento da próstata por componente de adenocarcinoma da próstata com padrões 4 e 5 de Gleason com parâmetros clinico-patológicos associados ao pior prognóstico dos carcinomas da próstata.
3. Comparar a estimativa do volume do componente de adenocarcinoma da próstata com padrões 4 e 5 de Gleason com parâmetros clinico-patológicos associados ao pior prognóstico dos carcinomas da próstata.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA

III.1 O carcinoma da próstata

O câncer de próstata (CAP) é a neoplasia maligna mais incidente em homens de países desenvolvidos, sendo cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. Em valores absolutos, é o sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total de cânceres. (1)

No Brasil, o CAP é o mais incidente entre os homens (excluindo-se o câncer de pele não melanoma). Mais do que qualquer outro tipo, é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos. O aumento observado nas taxas de incidência no Brasil pode ser parcialmente justificado pela evolução dos métodos diagnósticos (exames), pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida (1). Segundo Datta et al. (2006) (2), chama atenção a desproporcional alta mortalidade da doença em países em desenvolvimento, em comparação com a situação dos países desenvolvidos, nos quais cerca de 70% dos pacientes diagnosticados com CAP permanecem em torno de dez anos livres de doença, após tratamento preconizado com alguma combinação de prostatectomia radical, radioterapia e/ou bloqueio hormonal. (2)

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (3), no Brasil, há uma tendência do aumento da mortalidade pelo CAP, em consonância com o que ocorreu nos Estados Unidos nos últimos vinte anos. Como ocorre com o carcinoma da mama em mulheres, há uma tendência de aumento da mortalidade (pelo aumento da incidência) em que pese o fato de que cada vez mais estas neoplasias podem ser mais curadas ou controladas com as novas opções terapêuticas de ferramentas para o diagnóstico precoce. (3)

O sistema de graduação de Gleason foi adotado pela organização mundial da saúde (OMS) como padrão internacional para classificação histológica de câncer de

próstata. Ele se baseia na avaliação da arquitetura glandular do tumor em menor aumento; o escore é derivado do somatório do padrão primário mais predominante com um segundo padrão secundário mais predominante. Considerando que nos dias atuais, com os avanços dos métodos diagnósticos, os casos de cânceres têm sido diagnosticados cada vez mais numa fase precoce, tornou-se imperativo identificar fatores que contribuem para uma evolução mais agressiva da doença. Neste contexto, os sistemas de gradação patológica buscam definir categorias diagnósticas que classifiquem as neoplasias em alto ou baixo risco para comportamento biológico agressivo. (4)

A multifocalidade do câncer de próstata e sua capacidade de surgir de forma independente dentro de uma mesma próstata permitiu a observação de uma heterogeneidade histológica extensa entre os tumores dentro de um mesmo espécime. (5). A heterogeneidade do câncer é bem conhecida em uma variedade de tipos de tumores. Em muitos cânceres a presença de algum componente de alto grau determina o comportamento biológico dos tumores. (5)

O volume do carcinoma da próstata em prostatectomias já foi previamente associado a menor sobrevida e presença de marcadores morfológicos de mau prognóstico tais como alto grau histológico e estadiamento patológico avançado (6-10). Em alguns estudos, a percentagem de tumor na próstata foi um indicador prognóstico mais importante que o volume total do tumor (9-11). Diversos outros estudos não acharam associação entre volume do tumor e prognóstico (12). Uma provável explicação para essa falta de associação, e da melhor performance prognóstica da percentagem de tumor na próstata, é que tumores relativamente grandes podem ter um curso indolente quando confinados a uma próstata aumentada pela hiperplasia nodular. Outros estudos avaliam a importância prognóstica da medida do maior diâmetro de tumor detectado (13 14). Outros estudos comprovaram que a combinação de percentual de Gleason padrões 4 e 5 é um forte preditor de sobrevida no câncer de próstata (15,16).

Foi consenso na última reunião da Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) que o laudo anatomopatológico deve incluir alguma estimativa de tamanho ou volume do tumor da próstata. Neste caso seriam acrescentados os valores percentuais do Gleason de alto grau (12).

III.2 Como quantificar o volume e percentual numa peça de prostatectomia radical

Considerando o consenso da Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) do exame de um produto de prostatectomia radical, alguma estimativa de extensão / quantificação do adenocarcinoma da próstata deve ser relatada no laudo anatomopatológico. Não existe, no entanto, metodologia consensual. Entre as mais empregadas destacam-se o número de secções envolvidas pela neoplasia, a percentagem da próstata envolvida pelo tumor, o volume do tumor e o diâmetro máximo do tumor índice (*index tumor*). Para estimativa de volume ou percentagem de envolvimento da glândula, empregam-se estratégias variadas tais como uso de grades histológicas, contagem de pontos, morfometria com uso de softwares ou mesmo estimativa visual. Pelo consenso da ISUP, a quantificação do componente de alto grau em produtos de prostatectomia radical tem caráter opcional. (12)

Um estudo realizado por Cheng com 504 pacientes com câncer de próstata tratados no Centro Médico da Universidade de Indiana, no período de 1990 a 1998, mostrou que existia correlação entre o percentual combinado do Gleason 4 e 5 com fatores prognósticos tais como idade, altos níveis de PSA pré-operatório, estágio patológico alto, margem cirúrgica positiva, extensão extra-prostática, invasão perineural e linfonodos metastáticos. Baseado nisso, o estudo concluiu que o percentual de Gleason 4 e 5 é um forte preditor de sobrevida em pacientes submetidos a prostatectomias radicais e parece ser superior ao Gleason convencional em identificar pacientes com risco de progressão da doença (15,16).

A presença de componente de alto grau Gleason 4 e 5 se correlacionava com fatores como invasão perineural, estágio patológico alto, maior volume tumoral, presença de extensão extra-prostática, margens cirúrgicas e principalmente maior risco de recorrência do PSA pós-operatório (15,16). A escala de Gleason e o percentual combinado 4 e 5 foram preditivos de recorrência do PSA (15). Desta forma, já existem recomendações de que a porcentagem combinada de padrões Gleason 4 e 5 seja relatado no exame de espécimes de prostatectomias radicais.

Os estudos de Cheng e colaboradores em 2005 e 2007 avaliaram o percentual do componente do tumor que era de alto grau (Gleason 4/5). No entanto, do mesmo modo que a porcentagem do tumor parece ser mais associada com prognóstico do que o volume em si (15, 16) é possível que a medida mais relevante em produto de prostatectomia radical da próstata seja a porcentagem da próstata envolvida no câncer de alto grau. Esta determinação depende do percentual do componente Gleason 4/5 e do percentual do volume total do tumor. Recentemente, descrevemos uma adaptação do método de contagem de pontos para quantificação do tumor total e relato de volume e percentagem (do tumor total) em laudos anatomopatológicos de produtos de prostatectomia radical (17). Propomos uma metodologia que possa acrescentar nos laudos anatomopatológicos a estimativa do volume total de tumor de alto grau e percentagem da glândula envolvida pelo componente de alto grau. Isso difere da metodologia de Cheng e colaboradores que estima a percentagem do componente de alto grau do tumor, e não da extensão do carcinoma de alto grau na próstata (ver a importância clínica desta distinção na ilustração abaixo)

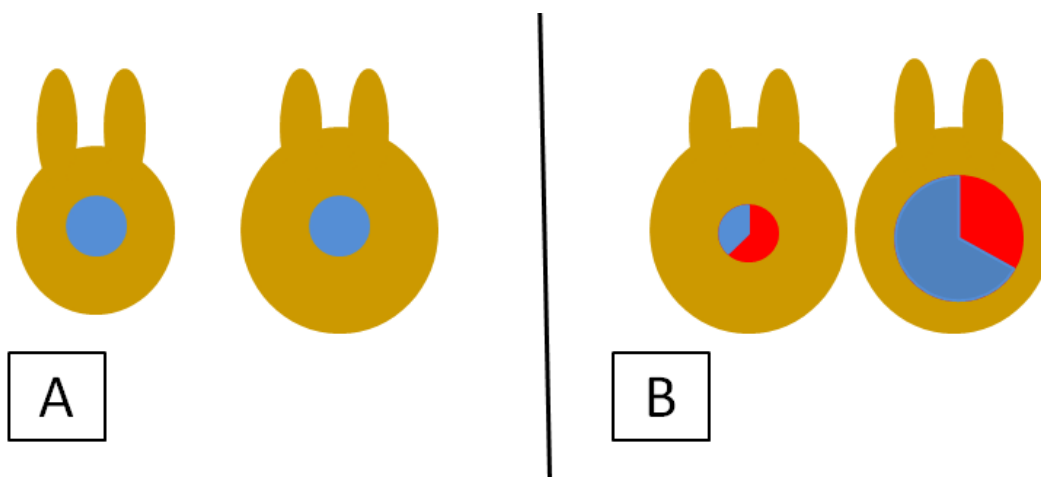


Figura 1. Figura ilustrativa das questões referentes a percentagem de envolvimento da próstata por carcinoma e volume total do tumor.

Em A, dois tumores com o mesmo volume estão apresentados em próstatas com volumes diferentes. Neste caso, diversos trabalhos sustentam que a percentagem da próstata envolvida por carcinoma é um parâmetro com maior valor prognóstico. Em B, observam-se duas próstatas com o mesmo volume. Tome-se, por exemplo, que o componente em vermelho representa o padrão de Gleason 4 (alto grau). Um tumor apresenta ~63% de todo seu volume representado por Gleason 4 (e a gradação de

Gleason será expressa em 7: 4 + 3, ressaltando o predomínio do alto grau). O outro apresenta ~38% de todo seu volume representando por Gleason 4 (e a gradação de Gleason será expressa em 7: 3 + 4, ressaltando o predomínio do baixo grau). Nos sistemas atuais de informações contidas em laudos anatomopatológicos, o escore do Gleason e a mensuração da percentagem de carcinoma representado por carcinoma de alto grau indicarão que o tumor à esquerda terá comportamento mais agressivo. Note-se, entretanto, que é o tumor à direita que tem maior volume de carcinoma de alto grau e maior percentagem da próstata envolvida por carcinoma de alto grau. Propomos o uso do método de contagem de pontos modificado (17) para fornecer de forma acurada a estimativa do componente de alto grau em produtos de prostatectomia radical (volume e percentagem de envolvimento da glândula). Avaliamos a associação destas medidas com parâmetros morfológicos associados à progressão do carcinoma da próstata.

Propomos o uso do método de contagem de pontos modificado (17) para fornecer de forma acurada a estimativa do componente de alto grau em produtos de prostatectomia radical (volume e percentagem de envolvimento da glândula). Avaliamos a associação destas medidas com parâmetros morfológicos associados à progressão do carcinoma da próstata.

IV. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

IV.1. Casuística

Foram revistos os laudos anatomopatológicos dos produtos de prostatectomias radicais provenientes do Serviço de Patologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos e do Laboratório de Anatomia Patológica **Imagepat**, Salvador, Bahia, de 01/01/2013 a 01/01/2015. Todos os casos foram analisados por dois patologistas com experiência em uropatologia. Os dados foram coletados para alimentar um banco de dados.

IV.2 Metodologia

Todas as próstatas incluídas no estudo seguem o Procedimento Operacional Padrão para exame anatomopatológico de produtos de prostatectomia radical do COM-HUPES (detalhado abaixo)

Procedimento Operacional Padrão: **Produto de Prostatectomia Radical**

Código:		Versão: 1	
Criado por:	Daniel Athanazio	Modificado por:	
Data de criação:	01/10/2014	Última modificação:	

I. Considerações Gerais:

Este protocolo descreva os procedimentos necessários para exame anatomopatológico de um produto de prostatectomia radical com ênfase na descrição de parâmetros morfológicos com valor prognóstico com ênfase na quantificação do tumor (volume do tumor e percentagem de envolvimento da próstata por carcinoma) e detecção de margens circunferências positivas e extensão extraprostática.

II. Objetivo:

Descrever a técnica para manuseio de produtos de prostatectomia radical à macroscopia, exame microscópico e emissão de laudos de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia, *College of American Pathologists* and *International Society of Urological Pathology*.

III. Materiais:

- Luvas, aventais, toucas, máscaras e sapatilhas descartáveis
- Navalhas, Bisturi, Faca, Pinças, Régua

- Papel toalha
- Requisição do Exame anatomopatológico
- Recipiente adequado para o descarte de seringas e agulhas

IV. Equipamentos:

- Microscópio óptico

V. Macroscopia:

- Pesar o produto de prostatectomia em conjunto com vesículas seminais e ductos deferentes
- Tingir com tinta nanquim toda superfície externa da peça
- Separar vesículas seminais e ductos deferentes da próstata mantendo identificação de lateralidade
- Medir em três dimensões da próstata
- Medir em três dimensões cada vesícula seminal
- Medir em duas dimensões (comprimento x diâmetro) cada segmento de ducto deferente
- Posicionar a próstata com base na localização das vesículas seminais e margens basal (vesical) e basal (uretral distal). Usar pinça para auxiliar na identificação do trajeto da uretra
- Remover com bisturi um fragmento em forma de cone com da margem apical. Com uma navalha, separar seis a oito secções sagitais que incluam a margem apical propriamente dita
- Remover com bisturi um fragmento em forma de cone com da margem basal. Com uma navalha, separar seis a oito secções sagitais que incluam a margem basal (aberta da uretra distal) propriamente dita
- Seccionar a próstata restante em três zonas de espessura equivalente: um terço basal, um terço mediano e um terço apical
- Subdividir cada secção representando um terço da próstata em quatro regiões: anterior direita, posterior direita e posterior esquerda. Organizar a próstata em doze regiões: AAD (ápice anterior direito), APD (ápice posterior direito), AAE (ápice anterior esquerdo), APE (ápice posterior esquerdo), MAD (mediano anterior direito), MPD (mediano posterior direito), MAE (mediano anterior esquerdo), MPE (mediano posterior esquerdo), BAD (base anterior direito), BPD (base posterior direito), BAE (base anterior esquerdo), BPE (base posterior esquerdo)
- Cada uma das regiões da próstata é seccionada em cortes seriados de ~2 mm de espessura na forma aproximada de um quadrante. Uma secção é representada para processamento histológico e a seguinte separada para ser armazenada no material que ficará na reserva do exame macroscópico. O processo é repetido até obter duas secções por cada região. As demais secções são separadas para a reserva. Assim são criados os cassetes 1 a 12.
- Os cassetes incluídos as secções sagitais das margens basal e apical são processados, respectivamente, como cassetes 13 e 14.
- As duas secções mais proximais das secções de 2mm de espessura de cada vesícula seminal (incluindo ducto deferente do mesmo lado) são incluídas nos cassetes 15 (direita) e 16 (esquerda)
- O material restante não incluindo nos cassetes 1 a 16 deverão ser, antes de destinados à reserva, manipulados para remoção de toda a periferia pintada em nanquim preto (3 mm periféricos) de toda a próstata (excluindo-se restante distal de vesículas seminais e ductos deferentes). As secções periféricas são denominadas SSMTEP (Secções suplementares de margem e tecido extraprostático) e podem eventualmente ser mais espessas que 3 mm para garantir a representação da transição entre próstata e tecido (adiposo) extraprostático. O examinador deve atentar que secções que, na histologia, apresentem apenas tecido adiposo extraprostático sem transição para próstata não servirão para excluir a possibilidade de extensão extraprostática não

representada que foi enviada para a reserva.

- As SSMTEP são incluídas a partir do número iniciado após o exame dos linfonodos (caso enviados em separado) e devem ser organizadas sempre em seis fragmentos por cassete
- Linfonodos devem ser incluídos totalmente. Não é necessário distinguir entre a presença de um ou mais linfonodos no material enviado.
- Um modelo de descrição macroscópica segue abaixo:

Recebidos, em formol, em recipientes separados rotulados como:

PRODUTO DE PROSTATECTOMIA RADICAL: peça cirúrgica representada por próstata, vesículas seminais e segmentos de ductos deferentes pesando em conjunto ____ gramas. A próstata mede ____ x ____ x ____ cm. Exibe superfície externa regular de coloração parda. Aos cortes mostra tecido esbranquiçado com áreas nodulares branco-amareladas de consistência firme. A vesícula seminal direita mede ____ x ____ x ____ cm e exibe superfície externa parda e lobulada com luz pérvia. O segmento de ducto deferente direito mede ____ cm de comprimento e ____ cm de diâmetro médio. A vesícula seminal esquerda mede ____ x ____ x ____ cm e exibe superfície externa parda e lobulada com luz pérvia. O segmento de ducto deferente esquerdo mede ____ cm de comprimento e ____ cm de diâmetro médio.

Toda periferia da próstata incluída (blocos 1 a 12) e secções suplementares de margem e tecido extraprostático

LINFONODO _____ (ilíaco/obturador/pélvico) À DIREITA:

Linfonodo que mede ____ x ____ x ____ cm com extensa substituição adiposa (todo material incluído).

LINFONODO _____ (ilíaco/obturador/pélvico) À ESQUERDA (LNE):

Linfonodo que mede ____ x ____ x ____ cm com extensa substituição adiposa (todo material incluído).

Recebidos, em formol, em recipientes separados rotulados como:

PRODUTO DE PROSTATECTOMIA RADICAL: peça cirúrgica representada por próstata, vesículas seminais e segmentos de ductos deferentes pesando em conjunto ____ gramas. A próstata mede ____ x ____ x ____ cm. Exibe superfície externa regular de coloração parda. Aos cortes mostra tecido esbranquiçado com áreas nodulares branco-amareladas de consistência firme. A vesícula seminal direita mede ____ x ____ x ____ cm e exibe superfície externa parda e lobulada com luz pérvia. O segmento de ducto deferente direito mede ____ cm de comprimento e ____ cm de diâmetro médio. A vesícula seminal esquerda mede ____ x ____ x ____ cm e exibe superfície externa parda e lobulada com luz pérvia. O segmento de ducto deferente esquerdo mede ____ cm de comprimento e ____ cm de diâmetro médio.

Toda periferia da próstata incluída (blocos 1 a 12) e secções suplementares de margem e tecido extraprostático

LINFONODO _____ (ilíaco/obturador/pélvico) À DIREITA:

Linfonodo que mede ____ x ____ x ____ cm com extensa substituição adiposa (todo material incluído).

LINFONODO _____ (ilíaco/obturador/pélvico) À ESQUERDA (LNE):

Linfonodo que mede ____ x ____ x ____ cm com extensa substituição adiposa (todo material incluído).

Secções

- 1) Ápice anterior direito 2/1
- 2) Ápice posterior direito 2/1
- 3) Ápice anterior esquerdo 2/1
- 4) Ápice posterior esquerdo 2/1

- 5) Mediano anterior direito 2/1
- 6) Mediano posterior direito 2/1
- 7) Mediano anterior esquerdo 2/1
- 8) Mediano posterior esquerdo 2/1
- 9) Base anterior direito 2/1
- 10) Base posterior direito 2/1
- 11) Base anterior esquerdo 2/1
- 12) Base posterior esquerdo 2/1
- 13) Margem basal/vesical e colo da bexiga ___ / 1
- 14) Margem apical/uretral ___ / 1
- 15) Vesícula seminal direita 2/1
- 16) Vesícula seminal esquerda 2/1
- 17) Linfonodo à direita ____ / ____
- 18) Linfonodo à esquerda ____ / ____
- 19) Secções suplementares de margem e tecido extraprostático 6/1
- 20) Secções suplementares de margem e tecido extraprostático 6/1
- 21) Secções suplementares de margem e tecido extraprostático 6/1
- 22) Secções suplementares de margem e tecido extraprostático 6/1
- 23) Secções suplementares de margem e tecido extraprostático 6/1
(até o fim das secções suplementares)

VI. Microscopia e Emissão do laudo

- Cada lâmina de 1 a 12 deve ter cada uma de suas secções pintadas com caneta piloto (de cor clara, que permite observação por transparência) de seis pontos equidistantes
- Para cada região de 1 e 12, o examinador deverá anotar quantas secções (x/2) estão envolvidas por carcinoma, quantos pontos estão envolvidos por carcinoma (x/8) e quantos pontos estão envolvidos por carcinoma de alto grau – padrões de Gleason 4 ou (x/8). A descrição microscópica pode seguir o modelo a seguir:

As secções de próstata mostram focos de adenocarcinoma acinar infiltrativo (vide conclusão) presente nas seguintes secções:

- AAD - Ápice anterior direito: em x/2 secções e x/8 pontos
- APD - Ápice posterior direito: em x/2 secções e x/8 pontos
- AAE - Ápice anterior esquerdo: em x/2 secções e x/8 pontos
- APE - Ápice posterior esquerdo: em x/2 secções e x/8 pontos
- MAD - Região mediana anterior direita: em x/2 secções e x/8 pontos
- MPD - Região mediana posterior direita: em x/2 secções e x/8 pontos
- MAE - Região mediana anterior esquerda: em x/2 secções e x/8 pontos
- MPE - Região mediana posterior esquerda: em x/2 secções e x/8 pontos
- BAD - Base anterior direita: em x/2 secções e x/8 pontos
- BPD - Base posterior direita: em x/2 secções e x/8 pontos
- BAE - Base anterior esquerda: em x/2 secções e x/8 pontos
- BPE - Base posterior esquerda: em x/2 secções e x/8 pontos

Caso se aplique, em cada região, acrescente-se: (x/8 pontos com neoplasia de alto grau)

- Para cada região, considera-se a secção que tenham maior contagem de pontos do carcinoma total e do componente de alto grau.
- Por aproximação: 8 pontos de 12 regiões representam 96 pontos (~1% da próstata é representada por cada ponto). O número de pontos envolvidos é expresso como percentagem de envolvimento da próstata por carcinoma. Se nenhum ponto marcado é atingido por algum foco de carcinoma, a conclusão deve informar que a como percentagem de envolvimento da próstata

por carcinoma é menor que 1%

- O volume do tumor é calculado baseado na fórmula que multiplica as três dimensões da próstata. O resultado é multiplicado por uma constante (x0,52) usada na estimativa do volume da próstata. O volume da próstata multiplicado pela percentagem de envolvimento resulta no volume da próstata (expresso em ml ou cm³)
- O mesmo princípio é aplicado à quantificação do componente de alto grau. Caso nenhum ponto seja atingido pelo carcinoma de alto grau, os padrões de Gleason são levados em conta para escore de Gleason (incluindo grau terciário) mas o laudo deve informar que a percentagem de envolvimento da próstata por carcinoma de alto grau é menor que 1%
- O volume do tumor é calculado da mesma forma descrita acima, desta vez usando o valor da percentagem de envolvimento da próstata por carcinoma de alto grau
- Como alternativa, o volume da próstata (sem anexos) pode ser diretamente medida por deslocamento de água num tubo com marcação de volume.
- Se o tumor ocupa menos de 1% da próstata, a medida do volume deve ser expressa em < que x ml.
- As secções da margem basal (vesical) são importantes para avaliar, além do possível comprometimento das margens, a presença de carcinoma em meio a fibras musculares do colo vesical (onde não se observam mais glândulas prostática) para identificação de infiltração do colo vesical
- O estágio T2 não deve ser subestimado
- A conclusão do laudo pode seguir o modelo a seguir:

CONCLUSÃO

Produto de prostatectomia radical (pesa g)

Próstata mede: ____ x ____ x ____ cm

- ADENOCARCINOMA ACINAR INFILTRATIVO, TIPO USUAL

- grau de Gleason: 7 (3 + 4) com grau terciário 5

- neoplasia presente em x de 24 secções examinadas (de 12 regiões da próstata)

- focalidade: multifocal

- lateralidade: bilateral

- percentagem da próstata envolvida pela neoplasia: ____ %

- volume do tumor: ____ ml

- componente do tumor com alto grau histológico (Gleason 4/5):

-- percentagem da próstata envolvida por tumor de alto grau: ____ %

-- volume do componente de alto grau do tumor: ____ ml

- infiltração angiolinfática: não detectada

- infiltração perineural intraprostática: não detectada

- extensão extraprostática: não detectada

- margens cirúrgicas circunferenciais: livres de neoplasia

- margem vesical (basal): livre de neoplasia

- margem uretral (apical): livre de neoplasia

- vesículas seminais e ductos deferentes direitos e esquerdos: livres de neoplasia

- infiltração microscópica do colo vesical: não detectada

- múltiplos focos de neoplasia intraepitelial acinar de alto grau (PIN 3)

- linfonodo pélvico direito: livre de neoplasia

- linfonodo pélvico esquerdo: livre de neoplasia

- estadiamento patológico TNM: pT2 pN0 pMx

Referências

Athanzio PR, dos Santos AC, de Freitas LA, Athanzio DA. A modified point count method as a practical approach to assess the tumor volume and the percent gland involvement by prostate carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2014 May;210(5):312-7. doi: 10.1016/j.prp.2014.02.002.

Kim K, Pak PJ, Ro JY, Shin D, Huh SJ, Cho YM. Limited sampling of radical prostatectomy specimens with excellent preservation of prognostic parameters of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Aug;133(8):1278-84.

Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Wheeler TM, Srigley JR, Delahunt B, Egevad L; ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol*. 2011 Jan;24(1):6-15. doi: 10.1038/modpathol.2010.178.

van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad L, Delahunt B; ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*. 2011 Jan;24(1):16-25. doi: 10.1038/modpathol.2010.156.

Anexo 1

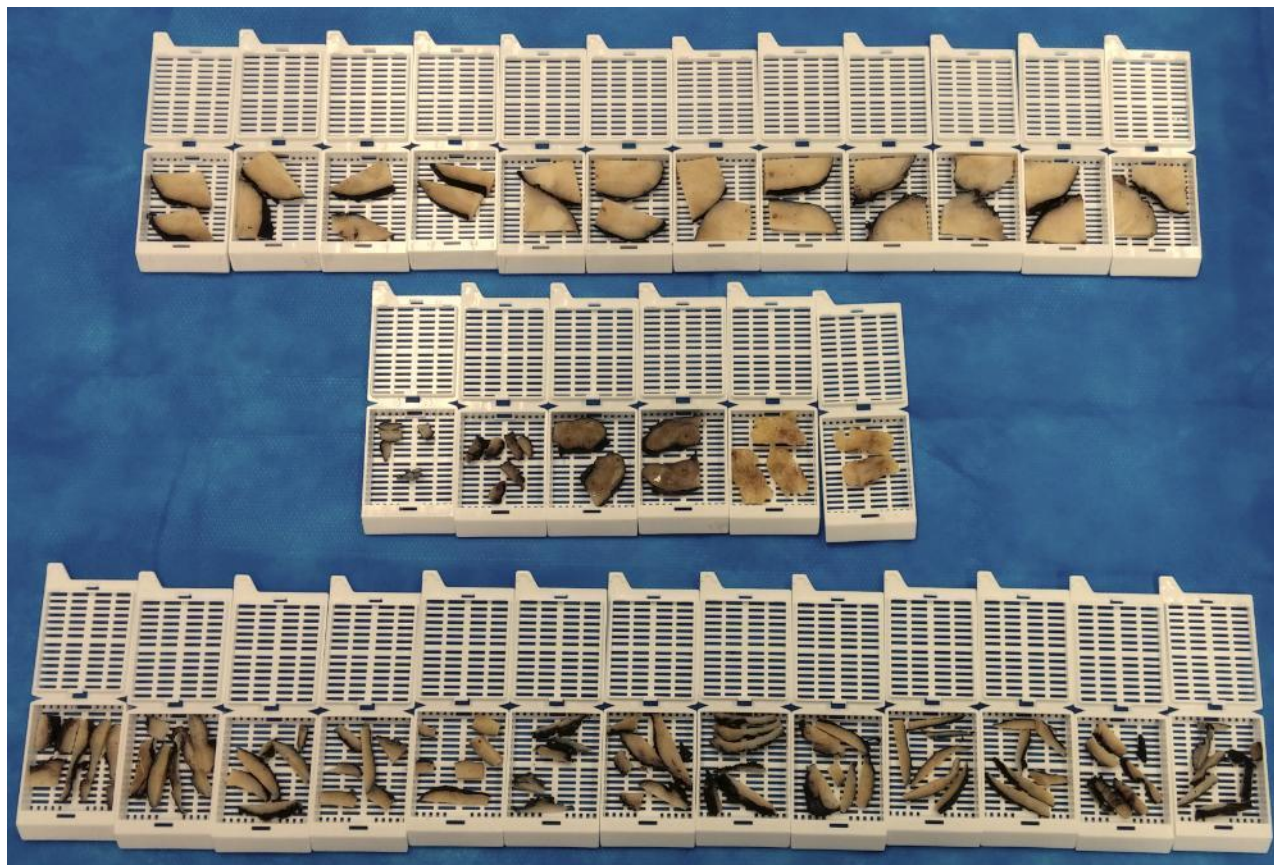


Figura. Exemplo de cassetes obtidos após exame macroscópico de um produto de prostatectomia radical.

IV.3. Análise estatística

Os resultados obtidos foram compilados em um banco de dados organizado em planilhas do programa operacional Microsoft Excel 2010, no qual as variáveis de estudo foram categorizadas para fins comparativos e descritivos. Todos os dados foram analisados segundo a distribuição na curva normal de Gauss e, a partir da análise estatística descritiva destes (Média, Mediana, Desvio Padrão, *cut-off* e Variância).

Por definição, o componente de alto grau do adenocarcinoma de próstata foi considerado como a soma dos padrões 4 e 5 de Gleason presentes na peça. A estratégia para estimativa do volume do componente de alto grau e percentagem de envolvimento da próstata pelo componente de alto grau foram as mesmas descritas em trabalho prévio do grupo para a estimativa, respectivamente, do volume do tumor total e percentagem de envolvimento da próstata pelo tumor total em produtos de prostatectomia radical (17).

IV.4. Considerações éticas

O protocolo de pesquisa deste trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) com Seres Humanos do Hospital Universitário Professor Edgard Santos com o numero de parecer: 1.412.468 (anexoI)

V. RESULTADOS

Um total de 157 produtos de prostatectomias foram examinadas, destas 111 provenientes do Imagepat e 46 provenientes do HUPES. Cento e cinco produtos de prostatectomia radical tinham componente de alto grau, (escore de Gleason maior ou igual a 7) e 52 não tinham. A média das porcentagens de envolvimento da glândula por tumor total dessas 105 amostras foi de $11,1\% \pm 12,4\%$ (desvio padrão), enquanto a média do volume do tumor total foi de $6,8\text{ml} \pm 18,7\text{ml}$ (desvio padrão). A média das porcentagens de envolvimento da glândula por tumor de alto grau dessas 105 amostras foi de $3,9\% \pm 5,2\%$ desvio padrão (assumimos 4% com *cut-off*): 32 amostras apresentaram valor igual ou acima do *cut-off* e 73 amostras mostraram valores abaixo do *cut-off*. A média do volume do componente de alto grau foi de $1,2\text{ml} \pm 1,7\text{ml}$ (desvio padrão) (assumimos 1,1ml como *cut-off*): 35 amostras apresentaram valor igual ou acima do cutoff e 70 amostras mostraram valores abaixo do *cut-off*.

As associações entre estas duas medidas de quantificação de componente de alto grau (Gleason 4/5) em produtos de prostatectomia radical e margens positivas e presença de extensão extraprostática estão detalhadas na Tabela I.

Ao usar o *cut-off* de 4 % para a porcentagem de envolvimento da próstata por tumor de alto grau, observamos que tumores com maior envolvimento apresentam maior frequência de envolvimento de vesículas seminais /pT3b (16% vs 0), extensão extraprostática (56% vs 11%) e margens circunferenciais positivas (56% vs 33%). Ao usar o *cut-off* de 1,1 ml para volume de componente de tumor de alto grau, observamos que tumores com maior volume apresentam maior frequência de envolvimento de vesículas seminais /pT3b (14% vs 0), extensão extraprostática (49% vs 13%) e margens circunferenciais positivas (54% vs 33%). A frequência de envolvimento de vesículas seminais, extensão extraprostática e margem circunferencial positiva em tumores com escore de Gleason 6 (sem nenhum componente de alto grau) foi de 2%, 6% e 19%.

Tabela I. Medidas de quantificação de componente de alto grau (Gleason 4/5) em produtos de prostatectomia radical e a sua associação com margens positivas e presença de extensão extraprostática.

		Margem apical positiva n/N (%)	Margem basal positiva n/N (%)	Vesícula seminal positiva n/N (%)	Extensão extraprostática n/N (%)	Margem circunferencial positiva n/N (%)
Porcentagem de envolvimento da próstata por CA de alto grau (%)	≥4%	2/32 (6%)	1/32 (3%)	5/32 (16%)	18/32 (56%)	18/32 (56%)
	<4%	7/73 (10%)	1/73 (1%)	0/73 (0%)	8/73 (11%)	24/73 (33%)
Volume de envolvimento da próstata por CA de alto grau (ml)	≥1.1ml	3/35 (9%)	1/35 (3%)	5/35 (14%)	17/35 (49%)	19/35 (54%)
	<1.1ml	6/70 (9%)	1/70 (1%)	0/70 (0%)	9/70 (13%)	23/70 (33%)
Gleason 6		0/52 (0%)	1/52 (2%)	1/52 (2%)	3/52 (6%)	10/52 (19%)

Tabela II. Medidas de quantificação de componente de alto grau (Gleason 4/5) em produtos de prostatectomia radical e a sua associação com margens positivas e presença de extensão extraprostática. Análise comparativa entre grupos com tumor de alto grau com valores acima e abaixo do *cut-off*.

		Margem apical positiva n/N (%)	Margem basal positiva n/N (%)	Vesícula seminal positiva n/N (%)	Extensão extraprostática n/N (%)	Margem circunferencial positiva n/N (%)
Porcentagem de envolvimento da próstata por CA de alto grau (%)	≥4%	2/32 (6%)	1/32 (3%)	5/32 (16%)	18/32 (56%)	18/32 (56%)
	<4%	7/73 (10%)	1/73 (1%)	0/73 (0%)	8/73 (11%)	24/73 (33%)
<i>Extato de Fisher valor de p</i>		<i>0,71</i>	<i>1,00</i>	<i>0,0021</i>	<i><0,0001</i>	<i>0,0312</i>
Volume de envolvimento da próstata por CA de alto grau (ml)	≥1.1ml	3/35 (9%)	1/35 (3%)	5/35 (14%)	17/35 (49%)	19/35 (54%)
	<1.1ml	6/70 (9%)	1/70 (1%)	0/70 (0%)	9/70 (13%)	23/70 (33%)
<i>Extato de Fisher valor de p</i>		<i>1,00</i>	<i>1,00</i>	<i>0,0034</i>	<i>0,0001</i>	<i>0,0563</i>

Tabela III. Medidas de quantificação de componente de alto grau (Gleason 4/5) em produtos de prostatectomia radical e a sua associação com margens positivas e presença de extensão extraprostática. Análise comparativa entre grupos com tumor de alto grau com abaixo do *cut-off* e tumores sem nenhum componente de alto grau detectado.

	Margem apical positiva n/N (%)	Margem basal positiva n/N (%)	Vesícula seminal positiva n/N (%)	Extensão extraprostática n/N (%)	Margem circunferencial positiva n/N (%)
Percentagem de envolvimento da próstata por CA de alto grau (<4%)	7/73 (10%)	1/73 (1%)	0/73 (0%)	8/73 (11%)	24/73 (33%)
Gleason 6	0/52 (0%)	1/52 (2%)	1/52 (2%)	3/52 (6%)	10/52 (19%)
<i>Extato de Fisher valor de p</i>	0,0407	1,00	0,4160	0,3586	0,1058
Volume de envolvimento da próstata por CA de alto grau (ml) <1.1ml	6/70 (9%)	1/70 (1%)	0/70 (0%)	9/70 (13%)	23/70 (33%)
Gleason 6	0/52 (0%)	1/52 (2%)	1/52 (2%)	3/52 (6%)	10/52 (19%)
<i>Extato de Fisher valor de p</i>	0,0365	1,00	0,4262	0,2327	0,1039

A Tabela II mostra os mesmos resultados da tabela I com aplicação de teste estatístico para avaliação de significância entre os grupos com maior ou menor extensão de componente de alto grau (tumores Gleason 6 excluídos). As diferenças foram significantes para envolvimento de vesículas seminais, extensão extraprostática e margem circunferencial positiva nos tumores separados pelo *cut-off* de 4% de percentagem de envolvimento da glândula pelo componente de alto grau. As diferenças foram significantes para envolvimento de vesículas seminais e extensão extraprostática nos tumores separados pelo *cut-off* de 1,1 ml de volume do componente de alto grau.

As associações com comprometimento de margem apical e basal não foi significativa, no entanto, a análise foi comprometida pelo pequeno numero de casos com presença desses achados.

A tabela III evidencia uma comparação dos tumores com alto grau abaixo do *cut-off* com os tumores Gleason 6 (sem alto grau nenhum). Neste caso, observamos apenas que tumores com presença mesmo de menores componentes de alto grau histológico apresentam maior frequência de margem apical positiva quando comparados com tumores de escore de Gleason 6. As associações foram significantes tanto para a separação por percentagem de envolvimento por tumor de alto grau (10% vs 0) quanto por volume do componente de alto grau (9% vs 0).

VI. DISCUSSÃO

A extensão do tumor primário na próstata está intimamente relacionado a correlações clínico patológicas de mau prognóstico como escore de Gleason, extensão extraprostática de tumor, estadiamento, progressão de doença e sobrevida, portanto, como recomendação do consenso de 2009 da sociedade internacional de uropatologia (ISUP) alguma medida quantitativa da mensuração do volume do tumor deve estar presente nos laudos anatomopatológicos de produtos de prostatectomia radical. Por outro lado, a forma com que é mensurado esse volume não é descrito no consenso. Algumas instituições usam recursos de *softwares* de análise de imagem computadorizado para calcular a extensão do tumor – algo que é pouco factível na prática da maioria dos laboratórios. Outras abordagens incluem uso de telas de mensuração, contagem de pontos e até mesmo estimativa visual. A extensão do tumor primário pode ser expressa como volume, diâmetro máximo do tumor index, contagem de blocos envolvidos, ou percentagem de envolvimento da próstata por carcinoma. Foi recomendado que cada serviço de patologia adote um método consistente e protocolado de estimativa do volume de câncer na peça cirúrgica. (12)

O nosso serviço de Anatomia patológica com complexo HUPES utiliza um Procedimento Operacional Padrão (vide Item IV.2 – protocolo de exame da próstata) com estimativa da quantificação de volume e percentual de tumor prostático baseado no método de contagem de pontos modificado por Athanzio e colaboradores (17)

Apesar de indicar por consenso a necessidade de constar alguma medida quantitativa da mensuração do volume de tumor intraprostático, os Consensos da ISUP deixam como opcional a quantificação de componente de alto grau em laudos de prostatectomia radical. Entretanto os trabalhos de Cheng 2005 e 2007 (15,16) retratam essa importância ao determinar que a porcentagem de tumor de alto grau é um preditor importante de sobrevida do câncer. Para Cheng e colaboradores o mais importante é avaliar a extensão de câncer de alto grau. Este estava associado a idade avançada, PSA pré-operatório elevado, extensão extraprostática, escore de Gleason mais elevado, invasão perineural, metástase de linfonodos e morte por câncer de próstata. Os trabalhos de Cheng, entretanto, levam em consideração a porcentagem de tumor de alto grau

dentro do tumor. A nossa proposta avalia volume e percentual do componente de alto grau na próstata como um todo. O uso da porcentagem de envolvimento da glândula pode ser importante em situações de órgãos de tamanhos diferentes, porém com um mesmo volume tumoral, neste caso o paciente com a próstata menor tem uma tendência maior de ter invasão de vesícula seminal e margens comprometidas pois partimos de um pressuposto que o câncer tem a chance maior de estar mais perto da periferia. Esta inferência tem respaldo ao se analisar os resultados do presente trabalho. Na análise da tabela II a porcentagem de tumor de alto grau tem associação com todas as variáveis de mal prognóstico enquanto que o volume deixa de ter associação com margem circunferencial positiva.

A análise da tabela III mostra a comparação de um pouco tumor de alto grau com tumor de baixo grau puro. Constatamos as baixas taxas de extensão extraprostática, margem circunferencial positiva, invasão de vesícula seminal e margens basal e apical comprometidas tanto em próstatas com menos de 4% de componente de alto grau como em próstatas sem componente de alto grau algum. Observamos diferença significativa apenas na variável de margem apical.

Parece mais lógico quantificar o volume e percentual do componente de alto grau do adenocarcinoma da próstata do que só constar no laudo a graduação do Gleason. O escore Gleason vai nos dar uma ideia de proporção, se um paciente tem mais câncer de alto grau ou mais câncer de baixo grau, sempre um em relação ao outro. Existe algumas situações que informar apenas essa proporção pode ser enganosa (vide figura 1)

Existe atualmente uma grande discussão em relação ao tempo que o patologista deve gastar para quantificar com maior precisão o volume de câncer da próstata e se o seu trabalho realmente impacta no prognóstico do paciente. O protocolo de exame de próstata empregado neste trabalho é o padrão do serviço de patologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Usamos o modelo modificado de contagem de pontos para quantificar percentual e volume de tumor (17). O modelo em questão é prático, rápido e facilmente aplicável para os casos de tumor de alto grau pois os pontos de hidrocór usados para marcar as lâminas são transluminescentes podemos então examinar através do ponto se este atingiu uma área de tumor de alto grau.

O nosso serviço já realiza esse protocolo desde 2014 a medida que a lamina é lida já é marcada na ficha do protocolo, se for detectado câncer de alto grau já é sinalizado e quantificado. Não depende de marcar contornos de tumor na lâmina ou uso de *software*. O novo método de contagem de pontos é prático. A aplicação desse método é capaz de chegar a um nível de acurácia suficiente sem consumir muito tempo. É viável, fácil e prático podendo ser estendido e aplicado em outros serviços.

Este trabalho apresenta como limitação a falta de acompanhamento prospectivo dos pacientes. Não temos dados de recorrência bioquímica e sobrevida.

VII. CONCLUSÃO

1. A quantificação do tumor de alto grau mostrou associação com parâmetros morfológicos de progressão do câncer de próstata.
2. Através da adaptação do método de contagem de pontos, mostramos a viabilidade de usá-lo para informação adicional em laudos anatomopatológicos de produtos de prostatectomia radical.
3. O volume do componente de alto grau e percentagem de envolvimento da próstata por componente de alto grau pode ser facilmente obtido através do método de contagem de pontos modificado.
4. Propomos o seguimento desta experiência para busca de validação do impacto clínico destas informações no seguimento dos pacientes.

VIII. SUMMARY

VOLUME AND PERCENTAGE ASSESSMENT OF HIGH-GRADE PROSTATE TUMOR COMPONENT IN RADICAL PROSTATECTOMIE. ASSOCIATION WITH PROSTATE CANCER PROGRESSION MORPHOLOGICAL MARKERS

Introduction: Prostate cancer is the most frequent malignant neoplasm in men in developed countries. The volume of prostate carcinoma in prostatectomies has been previously associated with lower survival and presence of morphological markers of poor prognosis. It was consensus at the last meeting of the ISUP that the pathology report should include an estimate of size or prostate tumor volume. The finding in the pathology report of volume and percentage of high grade carcinoma component stays as optional by the latest consensus of ISUP. **Objectives:** Apply an adaptation of the modified point-counting method to estimate the volume and percentage of high-grade component in radical prostatectomies and evaluate the association of these measures with morphological parameters of the progression of prostate carcinoma. **Methods:** We reviewed the pathology reports of radical prostatectomies products from the University Hospital Professor Edgard Santos pathology service and Pathology Laboratory Imagepat, Salvador, Bahia, from 01/01/2013 to 01/01/2015. All cases were reviewed by two pathologists with expertise in uropatology. Data collected was used to feed a database. **Results:** Tumors stratified by quantification of high-grade component (volume and percentage engagement of the gland) show significant differences for engagement of seminal vesicles, extraprostatic extension and positive circumferential edge in tumors stratified as a greater or lesser percentage of engagement of high degree carcinoma. **Conclusion:** The quantification of high-grade tumor was associated with morphological parameters of prostate cancer progression. The volume and percentage involvement by prostate high grade component can be easily obtained by the modified point count method.

Key words: 1. Prostatic Neoplasms; 2. Prostatectomy; 3. Prognosis; 4. Carcinoma

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. World Cancer Report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. Disponível em:
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>
2. Datta S, Datta MW. Sonic Hedgehog signaling in advanced prostate cancer. Cellular and molecular life sciences CMLS 2006 Feb; 63(4):435-48.
3. INCA. Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. 2011 2011. Disponível em:
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>
4. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2005;29(9):1228–42.
5. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2007 Dec 27;357(26):2696–705.
6. Quintal MM., Magna LA., Guimaraes MS., Ruano T, Ferreira U, Billis A. Prostate cancer pathologic stage pT2b (2002 TNM staging system): does it exist?. International Brazilian Journal of Urology. 2006 Feb;32(1): 43-47.
7. Humphrey PA, Vollmer RT. Intraglandular tumor extent and prognosis in prostatic carcinoma: application of a grid method to prostatectomy specimens. Human pathology. 1990 Aug;21(8):799-804. PubMed PMID: 2387573.
8. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. Lancet. 1986 Jan 11;1(8472):60-3. PubMed PMID: 2867314.
9. Epstein JI, Oesterling JE, Walsh PC. Tumor volume versus percentage of specimen involved by tumor correlated with progression in stage A prostatic cancer. The Journal of urology. 1988 May;139(5):980-4. PubMed PMID: 3361676.
10. Partin AW, Epstein JI, Cho KR, Gittelsohn AM, Walsh PC. Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of

pathological stage in clinical stage B prostate cancer. *The Journal of urology*. 1989 Feb;141(2):341-5. PubMed PMID: 2913356.

11. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *The Journal of urology*. 1988 Jan;139(1):61-5. PubMed PMID: 3336108.

12. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern pathology*. 2011 Jan;24(1):16-25. PubMed PMID: 20818340.

13. Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Juliar BE, Cheng L. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. *Modern pathology*. 2005 Jul;18(7):886-90. PubMed PMID: 15803186.

14. Dvorak T, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Richie JP, D'Amico AV. Maximal tumor diameter and the risk of PSA failure in men with specimen-confined prostate cancer. *Urology*. 2005 Nov;66(5):1024-8. PubMed PMID: 16286117.

15. Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrl R, Gardner TA. The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 May 1;23(13):2911-7.

16. Cheng L, Davidson DD, Lin H, Koch MO. Percentage of Gleason pattern 4 and 5 predicts survival after radical prostatectomy. *Cancer*. 2007;110(9):1967-72.

17. Athanazio PR, dos Santos AC, de Freitas LA, Athanazio DA. A modified point count method as a practical approach to assess the tumor volume and the percent gland involvement by prostate carcinoma. *Pathology Research and Practice*. 2014 May;210(5):312-7.

X. ANEXOS

ANEXO 1: Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE VOLUME E PERCENTUAL DO COMPONENTE DE ALTO GRAU EM PROSTATECTOMIAS RADICAIS E RECORRÊNCIA DO PSA EM ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES MORFOLÓGICOS DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Pesquisador: Daniel Abensur Athanazo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47744015.2.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.412.468

Apresentação do Projeto:

Este projeto propõe-se avaliar a correlação entre a quantificação direta da extensão de componentes de Gleason de alto grau (4 e 5), independentemente da proporção de carcinoma de baixo grau, com recorrência do PSA e parâmetros morfológicos de progressão do câncer de próstata em prostatectomias radicais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar volume e percentual do componente de alto grau em prostatectomias radicais como preditor isolado de sobrevida.

Objetivo Secundário:

- Comparar a estimativa de porcentagem de tumor na próstata com parâmetros clínico-patológicos associados ao pior prognóstico dos carcinomas da próstata; - Comparar a estimativa do volume total de tumor na próstata com parâmetros clínico-patológicos associados ao pior prognóstico dos carcinomas da próstata; - Comparar a estimativa do volume total Gleason padrões 4 e 5 com parâmetros clínico-patológicos associados ao pior prognóstico dos carcinomas da próstata; - Verificar se definir o percentual de Gleason de alto grau é fator preditor

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-080
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.412.403

Independente de sobrevida no câncer de próstata.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O projeto não interfere no tratamento dos pacientes. O único risco possível é a quebra de confidencialidade de dados dos pacientes. A equipe executora compromete-se em preservar a privacidade dos sujeitos de pesquisa, garantindo que os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para a execução do projeto em questão, e que as informações divulgadas, de maneira nenhuma identifiquem o sujeito de pesquisa.

Benefícios:

O carcinoma da próstata é doença prioritária do Ministério da Saúde em nosso país e constitui-se num problema de saúde pública, especialmente no que se refere às altas taxas e morbi-mortalidade para os pacientes acometidos pela doença. A determinação do volume e percentual de Gleason de alto grau em produto de prostatectomias radicais pode ser importante para definição prognóstica e otimização do tratamento dos pacientes pós- prostatectomias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente estudo atendeu parcialmente as seguintes solicitações, no parecer CONSUBSTANCIADO DO CEP - UFBA - HUPES número: 1.270.084.

1- "O projeto propõem a revisão de prontuário como fonte de dados para a pesquisa sendo assim, é necessária a anuência do serviço de arquivo médico (SAME)."

Contudo, o item a seguir não foi atendido:

"A pesquisa em questão trata-se de um estudo retrospectivo viabilizado pela coleta de dados do prontuário, por esse motivo é solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Endereço: Rua Augusto Vianna, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Cidade CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.412.468

(TCLE) entretanto, para o deferimento da dispensa do mesmo é necessário garantir a inviabilidade de recrutamento dos participantes para a assinatura do termo”.

Segundo a nova normativa da CONEP, para o presente projeto, faz-se necessário o recolhimento do TCLE. Sendo assim, como já exposto no parecer anterior faz-se necessário a apresentação de uma justificativa plausível pelo pesquisador para o deferimento da dispensa do TCLE.

EM relação a esta pendência, o pesquisador emitiu carta (anexada) com as devidas justificativas para o pedido de dispensa do TCLE, assumindo que os pacientes que foram submetidos a cirurgia já tem um tempo superior a 6 meses, no mínimo, e que o acompanhamento ambulatorial no serviço cirúrgico é de baixa adesão, inviabilizando a busca de cada um deles. Além disso, se comprometem a manter total sigilo e cuidado com os dados, dentro do preconizado pela Resolução 466/2102. Desta forma, a pendência foi considerada como RESOLVIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Endereço: Rua Augusto Vieira, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.412.403

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____ / ____ / ____ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_Dispensa_de_TCLE.pdf	17/02/2016 09:35:03	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Outros	Dispensa.doc	16/02/2016 17:29:19	REGINA SANTOS	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_498102.pdf	13/01/2016 15:29:34		Aceito
Outros	anuencia.pdf	13/01/2016 15:28:56	Daniel Abensur Athanazio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	13/01/2016 15:27:31	Daniel Abensur Athanazio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Curriculo do Sistema de Curriculos Lattes (Mariana Trindade da Silva).pdf	04/08/2015 17:00:31		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Curriculo do Sistema de Curriculos Lattes (Daniel Abensur Athanazio).pdf	04/08/2015 17:00:17		Aceito
Outros	Curriculo do Sistema de Curriculos Lattes (Dalana Campêlo Weber Silva).pdf	04/08/2015 17:00:06		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Curriculo do Sistema de Curriculos Lattes (André Luis Cardoso de Azevedo Araujo).pdf	04/08/2015 16:59:52		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Foto 1713.jpg	04/08/2015 16:54:16		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Foto 1712.jpg	04/08/2015 16:54:04		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Foto 1711.jpg	04/08/2015 16:53:54		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Foto 1710.jpg	04/08/2015 16:53:44		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Foto 1709.jpg	04/08/2015 16:53:33		Aceito

Endereço: Rua Augusto Vianna, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 1.412.400

Folha de Rosto	02 Folha de Rosto.pdf	21/07/2015 21:00:47		Aceito
Outros	09 Equipe executora.pdf	12/04/2015 22:55:06		Aceito
Outros	08 Compromisso Investigador.doc	12/04/2015 22:54:56		Aceito
Outros	07 Anuência do Serviço.pdf	12/04/2015 22:54:39		Aceito
Outros	06 Declaração de Confidencialidade.doc	12/04/2015 22:54:21		Aceito
Outros	05 Termo Dispensa TCLE.doc	12/04/2015 22:54:11		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	04 Projeto de Pesquisa.doc	12/04/2015 22:53:42		Aceito
Outros	01 Carta de Apresentação.doc	12/04/2015 22:53:15		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 17 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
 REGINA SANTOS
 (Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Vianna, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Cidade Nova CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com