



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



Monografia

Frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias de agulha com diagnóstico de próstata benigna, lesões atípicas e adenocarcinoma acinar

Amanda Lima Santos Santana

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Santana, Amanda Lima Santos

S232

Frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias de agulha com diagnóstico de próstata benigna, lesões atípicas e adenocarcinoma acinar/ Amanda Lima Santos Santana. (Salvador, Bahia): ALS, Santana, 2014

VIII + 28p. : il.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Daniel Abensur Athanazio

Palavras chaves: 1. Neoplasias Prostáticas. 2. Critérios. 3. Patologia. 4. Biópsia. I. Athanazio, Daniel Abensur. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.65-006



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



Monografia

Frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias de agulha com diagnóstico de próstata benigna, lesões atípicas e adenocarcinoma acinar

Amanda Lima Santos Santana

Professor orientador: **Daniel Abensur Athanzio**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, 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)
Dezembro, 2014

Monografia: *Frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias de agulha com diagnóstico de próstata benigna, lesões atípicas e adenocarcinoma acinar*, de **Amanda Lima Santos Santana**.

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.
- **Nathanael de Freitas Pinheiro Júnior**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII 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 2014.

Somos, enfim, o que fazemos para transformar o que somos.
(extraído do livro “O livro dos abraços”, de **Eduardo Galeano**)

Aos Meus Pais, **Neide e Cleuber**

EQUIPE

- Amanda Lima Santos Santana, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: amandalimass@hotmail.com;
- Daniel Abensur Athanazio, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Andréa de Oliveira Cruz, Complexo-HUPES; e
- Andréia Carvalho dos Santos, FIOCRUZ/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

LABORATÓRIO IMAGEPAT**FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Daniel Abensur Athanzio**, pela presença constante, paciência e importantes contribuições para a realização deste trabalho.
- ◆ Aos Doutores **Lucas Teixeira e Aguiar Batista e Nathanael de Freitas Pinheiro Júnior**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.
- ◆ À doutoranda **Andréia Carvalho dos Santos**, pela atenção e inestimável auxílio.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	10
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSSÃO	16
VII. CONCLUSÕES	20
VIII. SUMMARY	21
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
X. ANEXOS	24
ANEXO I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	24

ÍNDICE DE TABELAS

TABELAS

Tabela 1. Frequência por estratificação diagnóstica	11
Tabela 2. Idade e níveis séricos de PSA estratificados por categoria diagnóstica	11
Tabela 3. Critérios utilizados na definição de caso em biópsia de agulha estratificado por tipo de diagnóstico no ano de 2013. n=387	12
Tabela 4. Frequência de critérios morfológicos para o diagnóstico de adenocarcinoma acinar em 36 biópsias de agulha consecutivas com diagnóstico inicial de Proliferação de Pequenos Ácinos Atípicos (ASAP) estratificada por conclusão final após a avaliação imunohistoquímica de marcadores de células basais	14
Tabela 5. Estratificação dos casos malignos X benignos por idade	15

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURAS

Figura 1. Sistema de graduação de Gleason modificado	7
Figura 2. Critérios diagnósticos	13

LISTA DE ABREVIATURAS

ASAP	<i>Atypical Small Acinal Proliferation</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIN	<i>Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i>
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i>

I. RESUMO

FREQUÊNCIA DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ADENOCARCINOMA ACINAR DA PRÓSTATA EM BIÓPSIAS DE AGULHA COM DIAGNÓSTICO DE PRÓSTATA BENIGNA, LESÕES ATÍPICAS E ADENOCARCINOMA ACINAR. O

diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata tem sido feito cada vez mais precocemente e baseia-se fundamentalmente em critérios morfológicos. Objetivo: Avaliar a sensibilidade e especificidade de critérios morfológicos para adenocarcinoma acinar. Metodologia: Foram analisados 387 casos consecutivos de biópsias prostáticas por agulha. Casos foram estratificados de acordo com o diagnóstico inicial (lâminas coradas com hematoxilina e eosina). Resultados: As frequências de nucléolos proeminentes centralizados em casos malignos, suspeitos e benignos foram de 99%, 89% e 27%, respectivamente. Nucléolos marginados (85%, 60% e 7%), nucléolos duplos (86%, 53% e 10%), nucléolos múltiplos (47%, 14% e 2%), secreção eosinofílica intraluminal (60%, 36% e 18%), secreção basofílica (17%, 4% e 1%), cristaloides (42%, 24% e 3%), micronódulos colagenosos (6%, 0 e 0), glomerulação (11%, 0 e 0), mitoses (18%, 5% e 2%), invasão perineural (17%, 0 e 0), invasão angiolinfática (1%, 0 e 0) e extensão extraprostática (1%, 0 e 0) foram todos muito menos comuns em casos benignos e mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Discussão: Após a análise de 36 casos inicialmente diagnosticados como suspeitos, nucléolos marginados (62%, 50% e 45%) e mitoses (9% 0 e 0) foram mais estreitamente associados com um diagnóstico final de malignidade após imunohistoquímica. Nucléolos proeminentes centralizados foram mais comuns em casos concluídos como benignos (85%, 50% e 100%). Conclusões: A localização e o número de nucléolos são úteis para identificar lesões suspeitas. Nucléolos proeminentes comumente direcionam para um diagnóstico inicial de lesões suspeitas enquanto que a imunohistoquímica confirmará a natureza benigna de muitas lesões.

Palavras-chaves: 1. Neoplasias prostáticas; 2. Critérios; 3. Patologia; 4. Biópsia.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar a frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias consecutivas de próstata - com ênfase na análise de número e localização de nucléolos - diagnosticadas como benignas, ASAP (Proliferação de Pequenos Ácinos Atípicos) e adenocarcinoma acinar.

SECUNDÁRIOS

1. Avaliar a frequência do critério diagnóstico secreção eosinofílica intraluminal em biópsias consecutivas de próstata - diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar;
2. Avaliar a frequência do critério diagnóstico secreção basofílica intraluminal em biópsias consecutivas de próstata - diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar;
3. Avaliar a frequência do critério diagnóstico cristaloides intraluminais em biópsias consecutivas de próstata - diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar;
4. Avaliar a frequência do critério diagnóstico micronódulos colagenosos em biópsias consecutivas de próstata - diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar;
5. Avaliar a frequência do critério diagnóstico glomerulação em biópsias consecutivas de próstata - diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar;
6. Avaliar a frequência do critério diagnóstico mitoses em biópsias consecutivas de próstata - diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar;
7. Avaliar a frequência do critério diagnóstico invasão perineural em biópsias consecutivas de próstata - diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar;
8. Avaliar a frequência do critério diagnóstico invasão angiolinfática em biópsias consecutivas de próstata - diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar; e
9. Avaliar a frequência do critério diagnóstico extensão extraprostática em biópsias consecutivas de próstata - diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais incidente em homens nos países desenvolvidos e, nestes países, em 2008, a OMS registrou 643 mil novos casos, o que correspondeu a 20% do total de neoplasias malignas em homens. Já em países denominados “em desenvolvimento”, neste mesmo ano, este câncer foi o 6º tumor mais frequente (6% do total de casos) ¹. No Brasil, para o ano de 2014, estimam-se 68.800 novos casos de câncer de próstata, o que corresponde a um risco estimado de 70 casos novos a cada 100 mil homens. Desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do país, sendo a maior taxa na região Sul, onde há 91 casos novos a cada 100 mil homens. No Nordeste, a incidência é de 47 casos novos para cada 100 mil homens ².

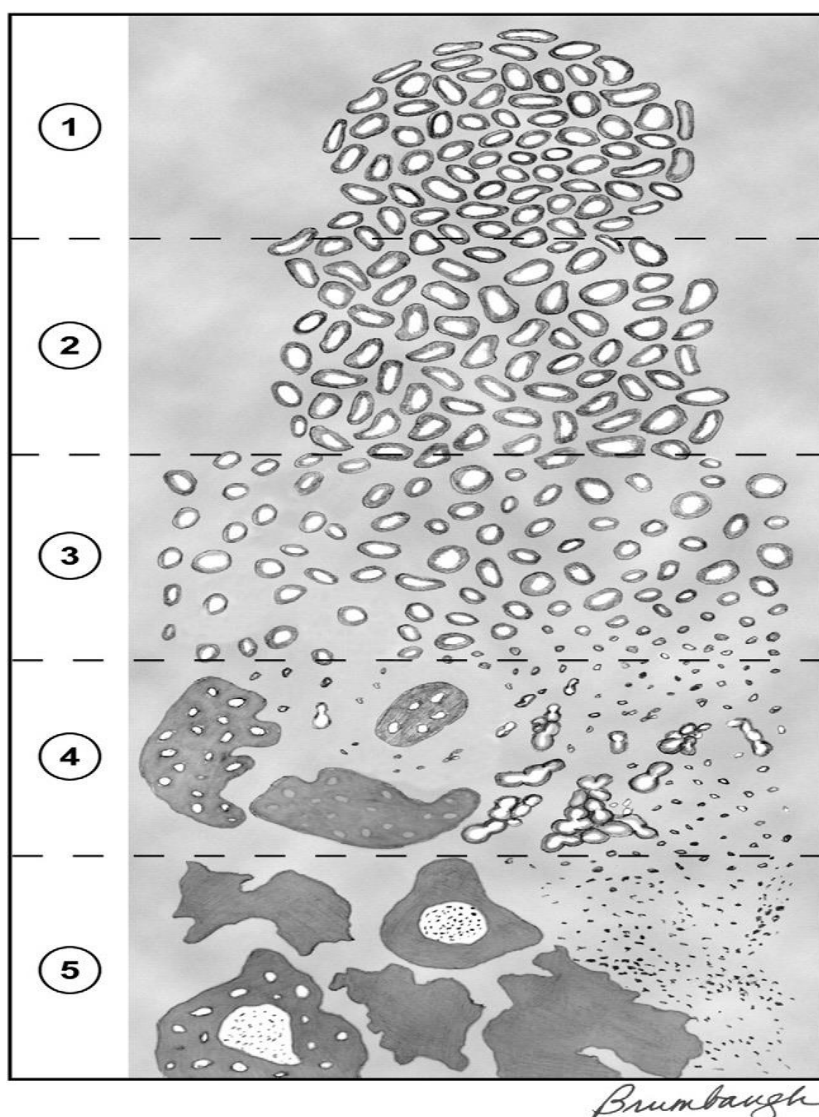
Acredita-se que a etnia, história familiar, dieta rica em gordura animal, carne vermelha, embutidos e cálcio aumentam o risco de desenvolvimento do câncer de próstata. No entanto, a idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de próstata. A doença manifesta clinicamente costuma atingir homens entre a sexta e a oitava décadas de vida, sendo incomum abaixo dos 50 anos. Aproximadamente 62% dos casos diagnosticados no mundo ocorrem em homens com 65 anos ou mais. O câncer de próstata é aproximadamente duas vezes mais comum e também mais letal em afro-americanos quando comparado aos homens brancos ^{2,3}.

Com a utilização difusa de métodos de rastreio para o câncer de próstata, como dosagem de antígeno prostático específico (PSA) sérico e toque retal, tem-se diagnosticado adenocarcinoma acinar de próstata mais precocemente. Como consequência, os patologistas veem-se rotineiramente desafiados em diagnosticar câncer com espécimes de biópsias prostáticas com quantidade limitada de tumor, frequentemente com pequena ou nenhuma evidência clínica de malignidade ⁴. Com cada vez mais espécimes de biópsias prostáticas com quantidade limitada de tumor, emergiu um novo termo diagnóstico na uropatologia. A proliferação de pequenos ácinos atípicos (do inglês ‘atypical small acinar proliferation’ ou ASAP) indica suspeita, mas não o diagnóstico de malignidade, em virtude da presença de atipias citológicas ou arquiteturais não definitivas para o diagnóstico de malignidade ⁵.

O sistema de graduação histológica de Gleason baseia-se no padrão arquitetural do tumor e atribui como grau do adenocarcinoma a soma dos dois padrões mais comuns no espécime, informando o escore de Gleason: no qual o primário é o padrão arquitetural predominante e o secundário é o segundo padrão mais frequente. É um fator prognóstico importante para decisão

terapêutica e determinação de prognóstico no câncer de próstata ^{3,6}. Foi proposto na década de 60 e sofre sucessivas mudanças baseadas na prática e na observação do valor prognóstico de cada padrão. O sistema de Gleason foi atualizado em 2005 em uma conferência da Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) com a presença de especialistas internacionais em Patologia Urológica ^{6,7}. Na figura 1 pode-se visualizar a atual graduação histológica de Gleason.

Figura1. Sistema de graduação de Gleason modificado.



Fonte: An Update of the Gleason Grading System. The Journal of Urology; Vol. 183, 433- 440, February 2010

O diagnóstico de câncer, na ausência das características patognomônicas, fica vinculado à capacidade de decisão do patologista e, como qualquer outra situação que está vinculada à figura humana, é passível de erros, pois se encontra influenciada pela escola do patologista, idade do profissional e também do paciente e local de trabalho. Um estudo realizado por Epstein *et al*, 2006, apontou que perante pacientes com idades de 70, 75, 80 anos ou mais, os patologistas tendem a dar o

diagnóstico de câncer, mesmo na ausência de critérios definidores de malignidade, enquanto que perante pacientes com 40, 60 e 65 anos, os patologistas tendem a adotar uma abordagem mais conservadora⁸. A utilização da imunohistoquímica, com anticorpos direcionados contra as células basais como citoqueratina de alto peso molecular e p63, é um importante aliado dos patologistas para o diagnóstico, no entanto, a linearidade negativa (ausência de células basais) não é um achado exclusivo do adenocarcinoma, podendo ser vista também em focos de Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) de alto grau, adenose e atrofia parcial^{9,10}. Sendo assim, é utilizada como uma ferramenta de complementação diagnóstica, porém não é um critério absoluto para definição diagnóstica, especialmente em lesões suspeitas pequenas.

O diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata é baseado em critérios arquiteturais, citológicos e características histológicas auxiliares. Dentre estes critérios, a presença de nucléolos proeminentes é considerada uma das mais importantes características para o diagnóstico de câncer de próstata em biópsia de agulha, mas eles podem estar ausentes no câncer e presentes em vários mimetizadores benignos, como adenose e atipias epiteliais reativas associadas à inflamação, por exemplo^{5,9,11,12}. A ausência de nucléolos proeminentes mais comumente reflete um problema amostral em que áreas do tumor contendo nucléolos proeminentes não foram biopsiadas ou o tipo de secção ou espessura deixaram o núcleo obscurecido⁹. Mesmo não sendo exclusividade de lesões malignas, a presença de nucléolos é muito utilizada para critério diagnóstico pela sua alta prevalência. As características patognomônicas de adenocarcinoma acinar de próstata são, a saber, (1) Micronódulos colagenosos, (2) Glomerulações e (3) Invasão perineural, as quais estão presentes apenas em um pequeno subconjunto de casos diagnosticamente desafiadores, sendo, portanto, necessário recorrer a outros critérios definidores de malignidade¹¹.

Alguns critérios diagnósticos podem estar presentes tanto no câncer quanto em mimetizadores benignos. Cristaloides intraluminais são estruturas semelhantes a cristais que podem assumir diversas formas geométricas, sua presença é mais frequentemente encontrada em glândulas malignas^{5,9,10}. De acordo com um estudo realizado por Wheeler, 1998, cristaloides ocorreram em 19% dos casos de câncer, 16% dos casos de ASAP e 5% dos casos de biópsias benignas⁵. Secreções amorfas basofílicas e eosinofílicas também são mais frequentes em lesões malignas^{4,10}. As secreções basofílicas intraluminais são cinco vezes mais frequentes no câncer mínimo (33%) do que no ASAP (6%), enquanto que secreções eosinofílicas apresentam uma frequência similar entre câncer mínimo e ASAP, sendo vista em aproximadamente metade dos casos de câncer em biópsias de agulha prostáticas e apenas ocasionalmente vista em glândulas benignas¹⁰. Micronódulos colagenosos são uma característica rara, porém específica para o adenocarcinoma acinar de próstata, com uma

incidência de 0,6% a 5% nas biópsias de agulha prostáticas com diagnóstico de maligno. Não são vistos em ácinos benignos e possuem uma incidência de 2% em casos de ASAP⁵. Tal quais os micronódulos colagenosos, as glomerulações são eventos infrequentes nas análises das biópsias, sendo encontrados em 3% a 5% dos cânceres de próstata em biópsias de agulha⁸. A invasão perineural também é uma característica patognomônica para o adenocarcinoma acinar de próstata e é vista em aproximadamente 11% a 37% dos casos malignos em biópsias de agulha prostáticas. Esse achado é considerado o principal mecanismo de disseminação além da próstata^{3,9}. As figuras mitóticas são uma ferramenta útil para o diagnóstico de adenocarcinoma acinar, embora sua baixa frequência no câncer focal com escore de Gleason 6 nas biópsias de agulha prostáticas limite sua utilidade. Possuem uma frequência de 13% nos casos de câncer, enquanto que aparecem em apenas 3% das glândulas normais e baixa frequência em condições benignas (ex. 1% na atrofia total e 6% na inflamação), chegando até mesmo 0% na adenose e atrofia parcial¹¹.

Em um estudo de 1988, Helpap avaliou o número e a localização de nucléolos na doença prostática. Ele identificou que em condições benignas os nucléolos com localização excêntrica estavam presentes em 7% dos casos e em lesões suspeitas 26%. Já nos carcinomas, a porcentagem de nucléolos arranjados periféricamente foi de até 48% em preparações histopatológicas, variando em função do grau histológico do tumor. Quanto aos nucléolos duplos, Helpap identificou que eles não foram vistos em condições benignas e estavam presentes em 0-12% dos casos malignos. Mais de dois (>2) nucléolos por núcleo não foram encontrados em casos benignos e estavam presentes entre 0-0,7% dos casos malignos, variando em função do grau de malignidade¹².

Em uma revisão de 2004, Epstein *et al*, fazem referência ao potencial uso do critério de núcleos com nucléolos múltiplos e/ou excêntricos, embora informando que não o adota na prática e que mais estudos seriam requeridos para validar estes achados como critério diagnóstico de carcinoma da próstata¹⁰. Desde o trabalho de Helpap em 1988 (único até então) até os dias atuais, apenas um trabalho, Varma *et al*, 2002¹³, numa série consecutiva de biópsias de agulha, avaliou o número e localização de nucléolos como critério diagnóstico para câncer de próstata. Neste estudo não foi avaliada a frequência de critérios em casos diagnosticados como ASAP.

Diante desse cenário, este presente trabalho está fundamentado na importância de avaliar o número e a localização de nucléolos como critério diagnóstico em biópsias de agulha de próstata diagnosticadas como benigna, ASAP ou adenocarcinoma acinar.

IV. METODOLOGIA

Foram revistas as lâminas histológicas de 387 casos de biópsias de agulha de próstata do Serviço de Patologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos e do laboratório Imagepat, Salvador, Bahia, Brasil, de 01/01/2013 a 31/12/2013 (tabelas 1 e 2). Todos os casos foram analisados por dois patologistas, um com experiência em uropatologia. Os patologistas tinham acesso ao resumo clínico dos pacientes com PSA sérico e idade. As variáveis observadas foram: nucléolo proeminente, nucléolo marginado, nucléolo duplo, nucléolos múltiplos, secreção eosinofílica intraluminal, secreção basofílica intraluminal, cristaloides intraluminais, micronódulos colagenosos, glomerulação, mitoses, invasão perineural, invasão angiolinfática e extensão extraprostática (ver tabela 3). Foram excluídos casos com diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) de alto grau porque o PIN é uma lesão que apresenta critérios diagnósticos para adenocarcinoma na presença de uma arquitetura semelhante à glândula normal.

A frequência de achados foi analisada apenas nos focos de lesões em espécimes malignos ou suspeitos ou em todo o fragmento em caso de espécimes com diagnóstico de benignidade. Casos diagnosticados como suspeitos foram posteriormente estratificados em ASAP com posterior diagnóstico de maligno, suspeito ou benigno com base em dados do exame imunohistoquímico da lesão. Também foram reestratificados como malignos casos com biópsias subsequentes com diagnóstico de adenocarcinoma acinar.

A análise estatística foi realizada utilizando o Software GraphPrism 5.0. 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, Curtose e Variância), foram aplicados testes paramétricos e não-paramétricos a depender da distribuição simétrica ou assimétrica dos resultados. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, número do parecer 368.350, com data de 22/08/2013.

V. RESULTADOS

Foram analisadas 387 biópsias de agulha prostáticas consecutivas provenientes do Serviço de Patologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) e Laboratório Imagepat, Salvador, Bahia, Brasil. Dentre estes casos, 156 foram diagnosticados como malignos, 176 como benignos e 55 como ASAP (ver tabela 1). A média de idade dos pacientes foi de 66,3 anos e a média do PSA sérico foi de 16,2 ng/mL para aqueles com diagnóstico de maligno; 61,8 anos e 7,1 ng/mL para os casos benignos e 63,3 anos e 7,4 ng/mL para os casos diagnosticados como ASAP (ver tabela 2). As diferenças de idade e PSA sérico entre as três categorias apresentaram significância estatística.

Tabela1. Frequência por estratificação diagnóstica.

Diagnóstico	n/N (%)
Maligno	156/387 (40)
ASAP	55/387 (14)
Benigno	176/387 (45)

Tabela2. Idade e níveis séricos de PSA estratificados por categoria diagnóstica.

Diagnóstico	Idade (anos)	PSA sérico (ng/mL)
	Média ± desvio padrão	Média ± desvio padrão
Maligno	66,3 ± 9,7	16,2 ± 39,5
ASAP	63,3 ± 8,6	7,4 ± 6,7
Benigno	61,8 ± 9,0	7,1 ± 5,4

Nota: Teste Kruskal – Wallis $p < 0.05$.

Ao analisar a frequência das variáveis observadas tem-se que nucléolo proeminente foi mais comum em espécimes diagnosticados como malignos (99%), apresentando uma taxa de 89% em casos suspeitos e 27% em espécimes benignos. A presença de nucléolo marginado também foi mais comum em espécimes diagnosticados como malignos (85%), enquanto que em casos suspeitos a taxa de aparecimento foi de 60% e em casos benignos de 7%. A presença de nucléolo duplo foi de 86% em casos diagnosticados como malignos, 53% para casos suspeitos e 10% para espécimes benignos. A frequência de aparecimento de nucléolos múltiplos foi de 47% para casos malignos, 14% para casos suspeitos e 2% para casos benignos (ver tabela 3).

A presença de secreção eosinofílica, secreção basofílica e cristaloides intraluminais são mais frequentes nos espécimes malignos (60%, 17% e 42%, respectivamente). Nos casos suspeitos, a frequência é de 36%, 4% e 24%, respectivamente. Nos casos diagnosticados como benignos, a frequência de aparecimento desses critérios é sensivelmente inferior, com 18%, 1% e 3%, respectivamente (ver tabela 3).

Alguns critérios, a saber, micronódulos colagenosos, glomerulação, invasão perineural, invasão angiolinfática e extensão extraprostática, apresentaram 100% de especificidade para malignidade, estando ausente em todos os casos benignos e suspeitos. A frequência de micronódulos colagenosos nos casos de adenocarcinoma acinar foi de 6%, a frequência de glomerulação foi de 11%, invasão perineural 17% e invasão angiolinfática e extensão extraprostática estiveram presentes em 1% dos casos malignos cada uma (ver tabela 3).

Tabela 3. Critérios utilizados na definição de caso em biópsia de agulha estratificado por tipo de diagnóstico no ano de 2013. n=387

Critério	Diagnóstico da Biópsia de Agulha n=387		
	Benigno n=176	ASAP n=55	Maligno n=156
	n/N (%)		
Nucléolo proeminente*	47/176 (27)	49/55 (89)	154/156 (99)
Nucléolo marginado*	12/176 (7)	33/55 (60)	133/156 (85)
Nucléolo duplo*	17/176 (10)	29/55 (53)	135/156 (86)
Nucléolos múltiplos (>2)**	3/176 (2)	8/55 (14)	73/156 (47)
Secreção eosinofílica intraluminal*	32/176 (18)	20/55 (36)	94/156 (60)
Secreção basofílica intraluminal**	1/176 (1)	2/55 (4)	26/156 (17)
Cristalóides intraluminais*	6/176(3)	13/55 (24)	65/156 (42)
Micronódulos colagenosos**	0/176 (0)	0/55 (0)	10/156 (6)
Glomerulação**	0/176 (0)	0/55 (0)	17/156 (11)
Mitoses**	4/176 (2)	3/55 (5)	28/156 (18)
Invasão perineural **	0/176 (0)	0/55 (0)	18/156 (17)
Invasão angiolinfática	0/176 (0)	0/55 (0)	2/156 (1)
Extensão extraprostática	0/176 (0)	0/55 (0)	2/156 (1)

Nota: Teste Qui-quadrado $p < 0.05^*$, teste de Fisher $p < 0.05^{**}$.

Alguns dos critérios analisados podem ser observados na figura 2 abaixo.

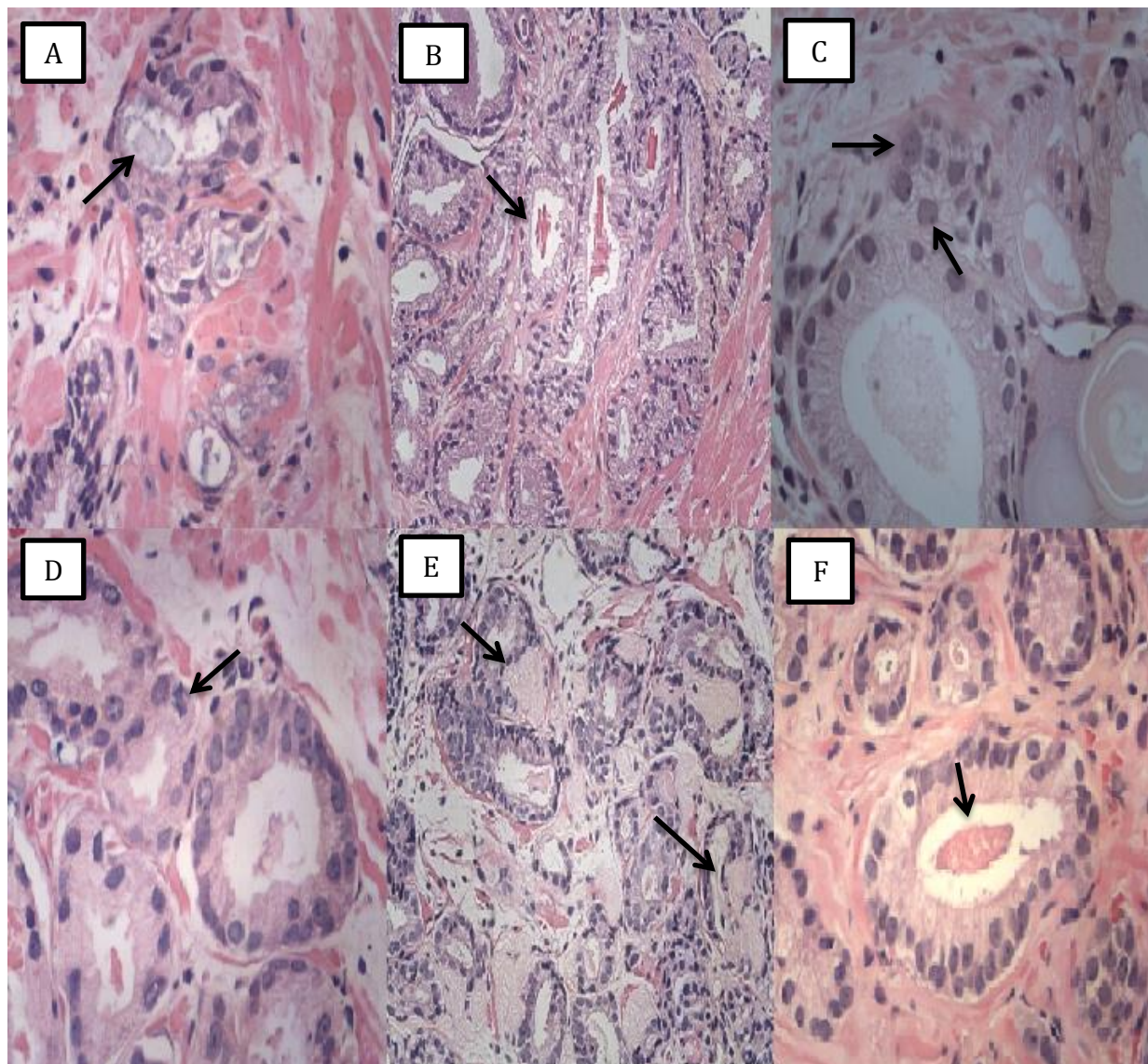
Figura 2. Critérios diagnósticos.

Figura 2. (A) Material basofílico intraluminar no adenocarcinoma acinar de próstata (AAP) – 400x; (B) Cristalóides em AAP – 20x; (C) Nucléolos múltiplos e marginados em ácinos benignos – 400x; (D) Mítose em AAP – 400x; (E) Micronódulos colagenosos em AAP – 20x; e (F) Material eosinofílico intraluminar em AAP – 400x

Os casos suspeitos (ASAP) foram encaminhados para avaliação imunohistoquímica e então, a depender da linearidade das células basais, foram reclassificados em malignos, benignos ou ainda suspeitos. Dos 55 casos diagnosticados inicialmente como ASAP, apenas 36 casos foram encaminhados para avaliação imunohistoquímica subsequente. Destes, 21 casos foram diagnosticados como adenocarcinoma acinar de próstata, 11 foram diagnosticados benignos e quatro como ASAP (ver tabela 4). Na prática médica, os laudos anatomopatológicos de ASAP são emitidos com uma nota que sugere realização de imunohistoquímica ou nova biópsia, ficando essa realização a critério do médico assistente. Os casos sem resultado de exame imunohistoquímico subsequente, provavelmente, referem-se à área rebiopsiada ou com imunohistoquímica realizada em outro serviço.

Isso explica a perda de algumas amostras dentre aqueles casos inicialmente diagnosticados como ASAP.

Nessa segunda estratificação houve frequência de 100% de nucléolos proeminentes nos casos benignos, 50% nos casos de ASAP e 85% nos casos malignos. Nucléolos marginados estiveram presentes em 62% dos casos de adenocarcinoma acinar, 50% dos casos suspeitos e 45% dos casos benignos. Nucléolos duplos estiveram presentes em metade dos casos suspeitos, 27% dos casos de benignidade e 62% dos de malignidade. Nucléolos múltiplos não estavam presentes em casos de benignidade após confirmação imunohistoquímica, entretanto, apresentaram uma frequência de 9% nos casos de adenocarcinoma acinar e 25% nos casos suspeitos. Presença de secreção eosinofílica intraluminal foi encontrada em 55% dos casos benignos, 50% dos casos suspeitos e em apenas 29% dos casos malignos. A presença de secreção basofílica intraluminal se fez presente apenas nos casos malignos (5% dos casos). Os cristaloides intraluminais estiveram ausentes nos casos benignos e apresentaram frequência semelhante nos casos malignos e suspeitos – 27% e 25%, respectivamente (ver tabela 4).

Micronódulos colagenosos, glomerulações, invasão perineural, invasão angiolinfática e extensão extraprostática não foram observados em nenhum caso submetido a imunohistoquímica. As mitoses apresentaram uma frequência de 9% nos casos de adenocarcinoma acinar, no entanto, apresentaram frequência nula nos casos de benignidade e ASAP (ver tabela 4).

Tabela 4. Frequência de critérios morfológicos para o diagnóstico de adenocarcinoma acinar em 36 biópsias de agulha consecutivas com diagnóstico inicial de Proliferação de Pequenos Ácinos Atípicos (ASAP) estratificada por conclusão final após a avaliação imunohistoquímica de marcadores de células basais.

Critérios	Diagnóstico inicial de ASAP em biópsias de agulha		
	Benigno n=11	ASAP n=4	Maligno n=21
	n/N (%)		
Nucléolo proeminente *	11/11 (100)	2/4 (50)	18/21 (85)
Nucléolo marginado*	5/11 (45)	2/4 (50)	13/21 (62)
Nucléolo duplo*	3/11 (27)	2/4 (50)	13/21 (62)
Nucléolos múltiplos (>2)*	0/11(0)	1/4 (25)	2/21 (9)
Secreção eosinofílica intraluminal*	6/11 (55)	2/4 (50)	6/21 (29)

CONTINUA

Secreção basofílica intraluminal*	0/11/(0)	0/4 (0)	1/21 (5)
Cristalóides intraluminal*	0/11/(0)	1/4 (25)	6/21 (27)
Micronódulos colagenosos	0/11/(0)	0/4 (0)	0/21 (0)
Glomerulação	0/11/(0)	0/4 (0)	0/21 (0)
Mitoses*	0/11/(0)	0/4 (0)	2/21 (9)
Invasão perineural	0/11/(0)	0/4 (0)	0/21 (0)
Invasão angiolinfática	0/11/(0)	0/4 (0)	0/21 (0)
Extensão extraprostática	0/11/(0)	0/4 (0)	0/21 (0)

Nota: Teste de Fisher $p < 0.05^*$.

Foi realizada uma subanálise da frequência dos critérios diagnósticos apenas em pacientes com idade igual ou superior a 70 anos, estratificados por diagnóstico: maligno ou benigno. Todos os critérios foram mais frequentes no câncer e apenas os critérios secreção basofílica intraluminal, micronódulos colagenosos, glomerulação, invasão angiolinfática e extensão extraprostática não apresentaram significância estatística.

Tabela 5. Estratificação dos casos malignos X benignos por idade.

Critérios	Casos \geq 70 anos n= 105		Valor de p
	Maligno n/N (%)	Benigno	
Nucléolo proeminente	65/66 (98)	9/39 (23)	< 0,05
Nucléolo marginado	54/66 (82)	2/39 (5)	< 0,05
Nucléolo duplo	55/66 (83)	2/39 (5)	< 0,05
Nucléolos múltiplos (>2)	31/66 (47)	0/39 (0)	< 0,05
Secreção eosinofílica intraluminal	36/66 (54)	6/39 (15)	< 0,05
Secreção basofílica intraluminal	6/66 (9)	0/39 (0)	0,08
Cristaloides intraluminais	26/66 (39)	1/39 (2)	< 0,05
Micronódulos colagenosos	3/66 (4)	0/39 (0)	0,29
Glomerulação	5/66 (7)	0/39 (0)	0,15
Mitoses	15/66 (23)	0/39 (0)	< 0,05
Invasão perineural	9/66 (14)	0/39 (0)	< 0,05
Invasão angiolinfática	2/66 (3)	0/39 (0)	0,52
Extensão extraprostática	2/66 (3)	0/39 (0)	0,52

Nota: Teste de Fisher.

VI. DISCUSSÃO

Os únicos critérios que, em consonância com a literatura, podem determinar doença maligna são (1) micronódulos colagenosos – presente nesta série em 6% dos casos malignos e ausente em todos os casos benignos e ASAP; (2) glomerulações – presente em 11% dos casos malignos e ausente em todos os casos benignos e ASAP e (3) invasão perineural – presente em 17% dos casos malignos e ausente em todos os casos benignos e ASAP. Esses resultados denotam a dificuldade que os patologistas encontram para fazer o diagnóstico de lesões pequenas e sem grandes atipias citológicas e arquiteturais, visto a baixa sensibilidade das características patognomônicas do adenocarcinoma acinar de próstata.

A frequência encontrada para glomerulações é bastante semelhante ao que foi observado por Varma *et al*, 2002¹³, que também tiveram como desenho de estudo uma série consecutiva de casos de biópsias prostáticas de rotina. Neste, glomerulações estavam presentes em 15% dos casos malignos. Esse achado corrobora o fato desse critério ser útil no diagnóstico quando presente, no entanto sua baixa frequência limita sua utilização. A limitação na prática rotineira é estendida para os micronódulos colagenosos que compartilha com as glomerulações a alta especificidade e baixa sensibilidade¹³. Varma *et al*, 2002¹³ encontraram micronódulos colagenosos em apenas 2% dos casos de câncer. A presença de invasão perineural deve ser cuidadosamente avaliada e somente considerada como critério patognomônico quando as glândulas malignas circunferenciam o nervo^{9, 10, 11, 13}. Após a certificação de que as glândulas estão circunferenciando o nervo e, portanto, não se trata de endentação perineural – condição que pode estar presente em glândulas benignas – pode-se atestar presença desse critério e Varma *et al*, 2002¹³ o encontrou em 22% dos casos de malignidade.

Neste estudo, invasão angiolinfática e extensão extraprostática também demonstraram especificidade para o adenocarcinoma acinar, no entanto, foram eventos incomuns, ocorrendo cada um em apenas dois casos das 156 biópsias com diagnóstico de câncer, representando 1% cada. Embora a presença de glândulas suspeitas no tecido adiposo periprostático seja praticamente diagnóstico de câncer de próstata, a extensão extraprostática é raramente encontrada em biópsias de agulha, com uma frequência de 0,67%¹³. A invasão angiolinfática não foi avaliada em estudos anteriores.

De acordo com os resultados obtidos, a presença de nucléolos proeminentes, múltiplos, duplos ou marginados, é útil para identificar lesões suspeitas. Neste estudo, a presença de nucléolos proeminentes foi majoritariamente superior em espécimes malignos e suspeitos (ASAP) do que em

espécimes benignos (99% versus 89% versus 27%). Varma *et al*, 2002¹³, observaram nucléolos proeminentes em 94% dos casos de malignidade e Aydin *et al*, 2005¹¹, afirmaram que a presença de nucléolos proeminentes é uma das características mais influentes para se estabelecer o diagnóstico de câncer. No entanto, devido à alta prevalência de nucléolos proeminentes em espécimes benignos, este deve ser reconhecido como um critério sensível, porém pouco específico. Alguns autores utilizam a presença de nucléolos proeminentes como condição *sine qua non* para diagnóstico de adenocarcinoma acinar em pequenos focos, como Iczkowski *et al*, 2000⁴. A inclusão de nucléolos proeminentes como definidor de câncer diverge em alguns estudos. De acordo com Varma *et al*, 2002¹³, a presença de nucléolos proeminentes em pelo menos algumas das glândulas tem sido considerada um requisito mandatório para o diagnóstico de adenocarcinoma microacinar apenas se um número muito pequeno de glândulas estiver presente. Portanto, o diagnóstico de câncer em biópsias de agulha prostáticas pode, ocasionalmente, ser feito na ausência de nucléolos proeminentes se outras características arquiteturais e citológicas de malignidade estiverem presentes.

A avaliação nucleolar pode ser mais específica quando se avalia a presença de nucléolos marginados, duplos e/ou múltiplos. Para nucléolos marginados tem-se 85% versus 60% versus 7%, para adenocarcinoma, ASAP e benigno, respectivamente. Aydin *et al*, 2005¹¹, concluíram que nucléolos marginados eram vistos em 89% dos casos de câncer, 8% das glândulas normais e em uma frequência amplamente variada em condições benignas (80% na atrofia, 74% na inflamação e 32% na adenose). Varma *et al*, 2002¹³, encontraram nucléolos marginados em 88% dos casos malignos e em 7% dos casos benignos. Aydin *et al*, 2005¹¹, no entanto, analisaram apenas casos enviados para consulta por dificuldade diagnóstica, enquanto que Varma *et al*, 2002¹³ e este estudo avaliaram biópsias consecutivas. Por esses dados, admite-se que, na rotina, a observação de nucléolos marginados pode auxiliar na identificação de lesões suspeitas. Algumas lesões benignas de difícil interpretação, todavia, compartilham esse achado.

Para nucléolos duplos tem-se 86% em casos malignos, 53% em casos diagnosticados como ASAP e 10% em casos benignos e para nucléolos múltiplos tem-se 47% versus 14% versus 2%. Nucléolos múltiplos são um achado raro em glândulas benignas (2% neste estudo e 0% em Varma *et al*, 2002¹³) e frequente em glândulas malignas (47% neste estudo e 64% em Varma *et al*, 2002¹³). Aydin *et al*, 2005¹¹, avaliaram a variável nucléolos múltiplos em conjunto com nucléolos duplos, encontrando-os em 34% dos casos malignos e taxas extremamente variáveis em condições benignas (37% na atrofia, 10% na adenose e 30% na inflamação). Neste estudo foram analisados todos os espécimes de biópsias de agulha prostáticas, incluindo mimetizadores benignos do adenocarcinoma

acinar, diferentemente do Aydin *et al*, 2005¹¹ e semelhante ao Varma *et al*, 2002¹³, com exceção do fato deste último não incluir casos suspeitos no seu trabalho.

Como esperado, os pacientes com diagnóstico de câncer apresentam níveis séricos mais elevados de PSA e idade também mais avançada (tabela 2). Um possível viés a partir destas diferenças é que pacientes mais velhos apresentam atrofia com maior frequência, e algumas formas de atrofia apresentam achados como nucléolos proeminentes e outros critérios associados ao câncer, tais como material eosinofílico intraluminal. Esta influência da idade, no entanto, não interfere na análise deste estudo. Conforme descrito em nossa metodologia, no caso de fragmentos de espécimes com lesões malignas ou suspeitas, apenas o foco da lesão é avaliado para fins de análise de critérios diagnósticos estudados neste trabalho. Enquanto que em espécimes benignos, todo o fragmento é avaliado na busca de critérios morfológicos de adenocarcinoma acinar. Assim, atrofia em pacientes com câncer não influenciou na frequência de achados morfológicos de câncer. Numa subanálise realizada apenas com pacientes com idade igual ou superior a 70 anos, as diferenças entre casos benignos e malignos foram semelhantes ao total dos casos (tabela 5).

A presença de cristaloides intraluminais neste estudo mostrou ser frequente no câncer e pouco frequente em condições benignas (42% *versus* 3%). Em casos suspeitos teve uma incidência de 24%. Embora não seja uma característica patognomônica, sua baixa frequência em espécimes prostáticos benignos faz com que sua presença em glândulas suspeitas seja fortemente sugestivo para o diagnóstico de câncer. Cristaloides ocorrem também na hiperplasia adenomatosa atípica (ou adenose), além do adenocarcinoma acinar, com frequência relatada em estudos anteriores de até 40%¹³. Em Varma *et al*, 2002¹³, cristaloides intraluminais estavam presentes em apenas 1% dos casos benignos, que não incluíam quaisquer exemplos de hiperplasia adenomatosa atípica. Nesse mesmo estudo, a presença de cristaloides intraluminais em casos malignos foi de 41% - dados muito próximos dos encontrados no atual trabalho.

Secreção eosinofílica amorfa intraluminal é frequentemente encontrada relacionada ao cristalóide e alguns estudos tem sugerido que ela pode ser a precursora dos cristaloides¹³. Neste estudo, a frequência de secreção eosinofílica intraluminal em casos malignos foi de 60%, enquanto que em casos diagnosticados como ASAP foi de 36% e em casos benignos de 18%. Em Varma *et al*, 2002¹³, essa característica foi evidenciada em 86,7% dos espécimes prostáticos malignos *versus* 2% dos espécimes benignos. Já a secreção basofílica intraluminal neste estudo esteve presente em 17% dos casos malignos, 4% dos casos suspeitos e 1% dos casos benignos. Em Varma *et al*, 2002¹³, esse critério esteve presente em 52% das biópsias malignas e ausente em biópsias benignas. Aydin *et al*,

2005 ¹¹, não avaliaram a presença de conteúdos intrauminais nas glândulas (cristaloides, secreção eosinofílica amorfa e secreção basofílica). Sendo assim, são necessários estudos subsequentes para validar a presença de secreção eosinofílica amorfa como um critério fortemente sugestivo de malignidade. As secreções basofílicas evidenciam-se, na presença de outras alterações citológicas e arquiteturais, como uma ferramenta útil para o diagnóstico de adenocarcinoma acinar prostático.

A presença de mitoses, embora também seja vista em espécimes benignos (2% neste estudo *versus* até 6% no Aydin et al, 2005 ¹¹, é mais frequentemente encontrada em casos malignos (18% neste estudo *versus* 13% no Aydin et al, 2005 ¹¹). Portanto, figuras mitóticas são um recurso diagnóstico útil que favorece o diagnóstico de câncer de próstata, embora sua raridade limite sua utilidade ¹¹.

Na literatura foram encontradas apenas 11 referências com foco em critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar no exame histológico, destes, apenas dois apresentaram estudo semelhante a este trabalho. A escassez de material na literatura científica denota a importância de mais estudos subsequentes para melhor definição dos critérios diagnósticos.

VII. CONCLUSÕES

1. A posição e o número de nucléolos são ferramentas importantes para identificar adenocarcinoma acinar de próstata e são mais específicas de lesões malignas do que a simples proeminência nucleolar.
2. A presença de critérios com pouca especificidade, como nucléolo proeminente, provavelmente direciona para um diagnóstico inicial de suspeita, que, em muitos casos, vai finalmente ser reconhecido como benigno após imunohistoquímica.

VIII. SUMMARY

FREQUENCY OF DIAGNOSTIC CRITERIA OF THE PROSTATE ADENOCARCINOMA ACINAR BIOPSIES NEEDLE WITH DIAGNOSIS OF BENIGN PROSTATE, INJURIES AND ADENOCARCINOMA ATYPICAL ACINAR. The diagnosis of acinar adenocarcinoma of the prostate has been made increasingly early and is based primarily on morphological criteria. Objective: To evaluate the sensitivity and specificity of morphologic criteria for acinar adenocarcinoma. Methods: It was analyzed 387 consecutive cases of prostatic needle biopsies. Cases were stratified according to the initial diagnosis (stained with hematoxylin and eosin). Results: The frequency of prominent nucleoli centralized in malignant, benign and suspicious cases were 99%, 89% and 27%, respectively. Marginal nucleoli (85%, 60% and 7%), double nucleoli (86%, 53% and 10%), multiple nucleoli (47%, 14% and 2%), eosinophilic intraluminal secretion (60%, 36% and 18%), basophilic secretion (17%, 4% and 1%), crystalloids (42%, 24% and 3%), collagenous micronodules (6%, 0 and 0), glomerulations (11%, 0 and 0), mitoses (18%, 5% and 2%), perineural invasion (17%, 0 and 0), angiolymphatic (1%, 0, and 0) and extraprostatic extension (1%, 0, and 0) were all much less common in cases benign and showed statistically significant differences among groups. Discussion: After analysis of 36 cases initially diagnosed as suspected, marginalized nucleoli (62%, 50% and 45%) and mitosis (9% 0 and 0) were more closely associated with a final diagnosis of malignancy after immunohistochemistry. Centralized prominent nucleoli were more common in cases concluded as benign (85%, 50% and 100%). Conclusions: The location and the number of nucleoli are useful to identify suspicious lesions. Prominent nucleoli commonly directs to an initial diagnosis of suspicious lesions while immunohistochemistry will confirm the benign nature of many lesions.

Key words: 1. Prostatic Neoplasms; 2. Criteria; 3. Pathology; 4. Biopsy.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial de Saúde. World Cancer Report 2008. Lyon: WHO; 2008.
2. Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. INCA/Ministério da Saúde: Rio de Janeiro, 2014.
3. Cambruzzi E, Zettler CG, Pegas KL, Teixeira SL. Relação entre escore de Gleason e fatores prognósticos no adenocarcinoma acinar de próstata. J Bras Patol Med Lab 2010 Feb;46:61-68.
4. Iczkowski KA, Bostwick DG. Criteria for Biopsy Diagnosis of Minimal Volume Prostatic Adenocarcinoma: Analytic Comparison With Nondiagnostic but Suspicious Atypical Small Acinar Proliferation. Arch Pathol Lab Med 2000 Jan;124:98-107.
5. Iczkowski KA. Current Prostate Biopsy Interpretation: Criteria for Cancer, Atypical Small Acinar Proliferation, High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, and Use of Immunostains. Arch Pathol Lab Med 2006 Jun;130:835-843.
6. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. J Urol 2010 Feb;183(2):433-40.
7. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 2005 Sep;29(9):1228-42.
8. Egevad L, Allsbrook W, Jr, Epstein J. Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists. Hum Pathol 2006 Mar;37:292-297.
9. Epstein J. Diagnosis of limited adenocarcinoma of the prostate. Histopathology 2012 Jan;60:28-40.
10. Epstein J. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. Mod Pathol 2004 Mar;17:307-315.
11. Aydin H, Zhou M, Herawi M, Epstein J. Number and location of nucleoli and presence of apoptotic bodies in diagnostically challenging cases of prostate adenocarcinoma on needle biopsy. Hum Pathol 2005 Nov;36:1172-1177.
12. Helpap, B. Observations on the number, size and localization of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostatic disease. Histopathology 1988 Dec;13:203-211.
13. Varma M, Lee MW, Tamboli P, Zarbo RJ, Jimenez RE, Salles PG, et al. 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 2002 May;126:554-561.

X. ANEXOS**ANEXO II**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias de agulha com diagnóstico de próstata benigna, lesões atípicas e adenocarcinoma acinar.

Pesquisador: Daniel Abensur Athanazio

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19903613.5.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 368.350

Data da Relatoria: 22/08/2013

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Estudos prévios sobre critérios mínimos para o diagnóstico de pequenos focos de adenocarcinoma acinar da próstata são limitados pelas variações entre observadores. Em 2000, Iczkowski e Bostwick definiram o padrão de crescimento infiltrativo e a presença de nucléolos proeminentes (em pelo menos 10% das células nas lesões suspeitas) como condições *sine qua non* para o diagnóstico de câncer numa série de biópsias de agulha incluindo 55 diagnósticos de ASAP e 100 diagnósticos de adenocarcinoma acinar de volume mínimo. Em média, as lesões por eles diagnosticadas como adenocarcinoma acinar de volume mínimo continham 17 ácinos enquanto as biópsias com diagnóstico de ASAP tinham 11 ácinos. Entre achados mais comuns no câncer do que nos ASAP foram descritos estavam: crescimento infiltrativo (100% vs 75%), nucléolos proeminentes (100% vs 50%), figuras de mitose (10% vs 0), secreção granular eosinofílica intraluminal (73% vs 66%), mucina basofílica intraluminal (33% vs 6%), cristaloides intraluminais (19% vs 16%) e 24o existência de neoplasia intraepitelial de alto grau (57% vs 23%). Por outro lado, estavam mais associados ao diagnóstico de ASAP: hiper cromasia nuclear (44% vs 9%), atrofia (59% vs 35%) e inflamação (30% vs 20%). Outro critério não avaliado por Iczkowski e Bostwick foi o número e

Endereço: Rua Augusto Viana, 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: 368.350

localização de nucléolos. Num estudo de 1988, Helpap identificou que nucléolos múltiplos são achado exclusivo de carcinomas. Já nucléolos excêntricos (marginados) foram detectados apenas em carcinomas (13-48% a depender do grau histológico) e lesões atípicas limítrofes (26%), mas não em lesões benignas (5). Recentemente, Epstein reviu diferentes critérios que favorecem benignidade e malignidade (6). Numa revisão anterior de 2004, o mesmo Epstein faz referência ao potencial uso do critério de núcleos com nucléolos múltiplos e/ou excêntricos embora informando que não o adota na prática, e que mais estudos seriam requeridos para validar estes achados como critério diagnóstico de carcinoma da próstata (4). Num estudo de 250 biópsias de agulha consecutivas, Varma e colaboradores calcularam a sensibilidade e especificidade de diversos critérios: nucléolos proeminentes (98/75%), nucléolos marginados (88/93), nucléolos múltiplos (64/100), secreção basofílica intraluminal (52/100), cristaloides intraluminais (41/99), secreção granular eosinofílica intraluminal (87/98), micronódulos colagenosos (2/100), glomerulações (15/100), invasão perineural (22/100) e infiltração do tecido adiposo (1/100). Este é o único trabalho, além o original de Helpap, a avaliar o número e localização de nucléolos como critério diagnóstico. Neste trabalho chama atenção o

considerável aumento de especificidade com o uso dos critérios de nucléolos múltiplos (100%) e marginados (93%) em comparação com o critério de apenas detecção de nucléolos proeminentes (75%) (7). 3

OBJETIVOS E METAS 3.1 Objetivo Geral Avaliar a frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias consecutivas de próstata – com ênfase na análise de número e localização de nucléolos – diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar

3.2 Objetivos Específicos/ Metas – Avaliar a frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias consecutivas de próstata – com ênfase na análise de número e localização de nucléolos – diagnosticadas como benignas;

- Avaliar a frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias consecutivas de próstata – com ênfase na análise de número e localização de nucléolos – diagnosticadas como ASAP;

- Avaliar a frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar têm o maior valor preditivo positivo na confirmação da suspeita de câncer após o exame imunohistoquímico para avaliação de presença de células basais nas lesões diagnosticadas como ASAP.

Endereço: Rua Augusto Viana, 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: 368.350

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias consecutivas de próstata – com ênfase na análise de número e localização de nucléolos – diagnosticadas como benignas, ASAP e adenocarcinoma acinar

Objetivo Secundário: - Avaliar a frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias consecutivas de próstata – com ênfase na análise de número e localização de nucléolos – diagnosticadas como benignas; - Avaliar a frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias consecutivas de próstata – com ênfase na análise de número e localização de nucléolos – diagnosticadas como ASAP; - Avaliar a frequência de critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar da próstata em biópsias consecutivas de próstata – com ênfase na análise de número e localização de nucléolos – diagnosticadas como adenocarcinoma acinar; - Avaliar quais os critérios diagnósticos de adenocarcinoma acinar têm o maior valor preditivo positivo na confirmação da suspeita de câncer após o exame imunoistoquímico para avaliação de presença de células basais nas lesões diagnosticadas como ASAP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O projeto não muda a conduta do diagnóstico realizado em biópsias de agulha. O único risco potencial é a quebra do sigilo de informações médicas contidas no laudo

anatomopatológico. 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 validação de critérios morfológicos com relativa sensibilidade e maior especificidade pode ter impacto na maior detecção de adenocarcinoma acinar de próstata de volume mínimo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide conclusões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide conclusões.

Recomendações:

vide conclusões.

Endereço: Rua Augusto Viana, 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: 368.350

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

o trabalho apresenta metodologia adequada, com objetivos claros que projetam resultados de relevância no melhor diagnóstico de uma patologia oncológica de grande impacto social e econômico. Os termos de apresentação obrigatória encontram-se presentes e corretos, em respeito as normas de ética em pesquisa com seres humanos.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O sujeito 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 em substituição à Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), 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 (Item V.3) que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). 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 à 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.

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

Endereço: Rua Augusto Viana, 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: 368.350

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado.

SALVADOR, 22 de Agosto de 2013

Assinador por:
Roberto José da Silva
Badaró
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.110-060

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com