

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA**

LUIS FELIPE SNEL ZANETTINI

**ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE A VARIAÇÃO PÓS-
OPERATÓRIA DO ESCORE DE GLEASON DO ADENOCARCINOMA
PROSTÁTICO E FATORES CORRELACIONADOS**

**Vitória
2015**

LUIS FELIPE SNEL ZANETTINI

**ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE A VARIAÇÃO PÓS-
OPERATÓRIA DO ESCORE DE GLEASON DO ADENOCARCINOMA
PROSTÁTICO E FATORES CORRELACIONADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Carmen Lopes Ferreira Silva Santos.

Coorientador: Prof. Marcio Maia Lamy de Miranda.

Vitória

2015

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Espírito Santo, ES, Brasil)

Zanettini, Luis Felipe Snel, 1984 -
Z28e Estudo retrospectivo sobre a variação pós-operatória do escore de
Gleason do adenocarcinoma prostático e fatores correlacionados / Luis
Felipe Snel Zanettini – 2015.
40 f. : il.

Orientador: Maria Carmen Lopes Ferreira Silva Santos.
Coorientador: Marcio Maia Lamy de Miranda.

Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) – Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Adenocarcinoma. 2. Próstata. 3. Antígeno Prostático Específico.
I. Santos, Maria Carmen Lopes Ferreira Silva.
II. Miranda, Marcio Maia Lamy de. III. Universidade Federal do Espírito
Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

FOLHA DE APROVAÇÃO

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Luis Alberto e Oyara, e ao meu irmão Ricardo, pelo apoio incontestável e permanente em todos os momentos de minha formação pessoal e profissional, sempre de maneira impecável e amável.

Agradeço de forma especial a minha noiva Larissa pelo permanente suporte emocional e afetuoso, que mesmo em momentos de grande distância física soube sempre estar muito próxima, me transmitindo tranquilidade e confiança para trilhar meu caminho sempre com sabedoria.

Agradeço a minha orientadora, Dra Maria Carmen, pela paciência e suporte durante todo o período da confecção de minha dissertação. Sem dúvidas sem seu apoio e tutoria, este trabalho não teria sido concluído.

Agradeço ao meu chefe de residência médica em Urologia, Dr. Márcio, não só pelos ensinamentos na área urológica, mas também pelos conselhos para a minha vida profissional e pessoal.

Agradeço a todos os preceptores do Serviço de Urologia do HUCAM/UFES que sempre me ensinaram os segredos para as boas práticas da profissão.

Agradeço aos meus colegas de residência pelo suporte e companheirismo, em especial ao Marcos, pelo apoio e parceria nos três anos de minha formação no Espírito Santo.

Agradeço aos demais profissionais, funcionários e pacientes do HUCAM/UFES, que conviveram comigo neste período e que me ensinaram MUITO, não apenas profissionalmente, mas também agregando imenso valor ao meu crescimento pessoal como ser humano.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização e conclusão desta dissertação, o meu MUITO OBRIGADO.

RESUMO

Introdução: Atualmente cerca de 23% dos cânceres diagnosticados no gênero masculino são Adenocarcinoma de Próstata (ACP). Devido ao comportamento indolente observado nos estágios iniciais do ACP, métodos de tratamento menos invasivos têm sido utilizados a fim de minimizar as comorbidades dos tratamentos convencionais. O Escore de Gleason (EG) é obtido após análise histológica da Biópsia Prostática por agulha (BX), e prediz de maneira isolada o prognóstico dos pacientes com ACP, sendo utilizado, associado a outras variáveis, na escolha da opção terapêutica do ACP. Estudos têm demonstrado variações pós-operatórias no EG em até 1/3 dos casos. **Objetivo:** Identificar a variação do EG do ACP pré e pós Prostatectomia Radical (PR), correlacionado com: volume da próstata; valor sérico pré-operatório do Antígeno Prostático Específico (PSA); idade; Densidade do PSA (PSAd). **Método:** Estudo transversal e retrospectivo de 279 casos submetidos a PR por ACP entre janeiro de 2008 e junho de 2013, avaliando a variação pós-operatória do EG, e realizando análise de correlação da elevação pós-operatória do EG com a idade, o volume da próstata, o PSA pré-operatório e a PSAd, de maneira contínua e categórica. **Resultado:** A média de idade, volume da próstata, nível sérico de PSA e PSAd foi respectivamente 63,8 anos, 8,8 ng/ml, 33,37 cm³ e 0,32 ng/ml/cm³. Foi observada variação pós-operatória do EG em 34% da amostra, com elevação e redução pós-operatória do EG em respectivamente 27% e 7% de todos os casos e elevação pós-operatória de 29% quando EG foi igual ou inferior a 6. A idade e o volume da próstata não apresentaram correlação na elevação pós-operatória do EG (p=0,42 e p=0,37). O valor sérico pré-operatório do PSA se correlacionou com a elevação pós-operatória do EG (p=0,007), com fator de proteção quando inferior a 4 ng/ml (OR 0,41 e p=0,05) e de causa quando maior que 10 ng/ml (OR 2,62 e p=0,0008). A PSAd também se correlacionou com a elevação pós-operatória do EG (p=0,002), com fator de proteção quando menor que 0,15 ng/ml/cm³ (OR 0,41 e p = 0,02) e de causa quando maior que 0,15 ng/ml/cm³ (OR 2,39 e p=0,02). **Conclusão:** Ocorreu variação do EG em 34% dos casos, sendo 27% de elevação do EG e 7% de redução do EG. Os valores de PSA e PSAd apresentaram correlação com a elevação pós-operatória do EG. **Palavras Chave:** Adenocarcinoma de Próstata; Escore de Gleason; Antígeno Prostático Específico.

ABSTRACT

Introduction: Currently about 23% of cancers diagnosed in males are prostate adenocarcinoma (PA). Because of the indolent behavior observed in the early stages of PA, less invasive treatment methods are being used in an attempt to minimize comorbidities related with conventional treatments. After prostate needle biopsy tissue (BX) and histological analysis, the Gleason score (GS) is obtained. The GS alone is able to predict the prognosis of patients with PA and is used, along with other variables, for choosing the therapeutic option. Studies have shown variations in the postoperative GS in up to one third of cases. **Objective:** Identify the variation of the GS in cases of PA before and after radical prostatectomy (RP) and correlate to prostate volume, preoperative serum value of Prostate-Specific Antigen (PSA), age and PSA density (PSAd). **Method:** A retrospective, cross-sectional study of 279 cases submitted to RP due to PA between January 2008 and June 2013, assessing the postoperative variation of the GS, and performing correlation analysis of postoperative GS elevation with age, prostate volume, the preoperative PSA and PSAd, in a continuous and categorical manner. **Results:** The mean age, prostate volume, serum PSA and PSAd were, respectively, 63.8 years-old, 8.8 ng/ml, 33.37 cm³ and 0.32ng/mL/cm³. Postoperative GS variation was observed in 34% of the cases, with 27% having higher and 7% having lower values. When the GS was 6 or lower, 29% of all patients presented with an increase in postoperative GS values. Patient's age and prostate volume were not statistically significant in postoperative GS elevation ($p = 0,42$ and $p = 0,37$, respectively). Preoperative serum PSA value demonstrated correlation with postoperative elevation of GS ($p = 0.007$), as a protection factor when less than 4 ng/mL (OR 0.41, $p = 0.05$) and as a causal factor when greater than 10 ng/mL (OR 2.62, $p = 0.0008$). The PSAd also proved to be related to postoperative elevation of the GS ($p = 0,002$), as a protection factor when less than 0,15 ng/mL/cm³ (OR 0,41 and $p = 0,02$) and as a causal factor when greater than 0,15 ng/mL/cm³ (OR 2,39 and $p = 0,02$). **Conclusion:** GS variation occurred in 34% of all cases, with 27% of patients having higher scores and 7% having lower scores. The high PSA value and the PSAd were associated with postoperative increase of GS values. **Keywords:** Prostate Adenocarcinoma; Gleason score; Prostate-Specific Antigen.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Variação do nível sérico de PSA, idade, volume da próstata e PSA _d dos casos estudados.	21
TABELA 2 – Correspondência entre o EG da BX e da PR em 279 pacientes submetidos a cirurgia no período entre janeiro 2008 e junho 2013.	22
TABELA 3 - Análise comparativa das médias dos pacientes que apresentaram elevação e manutenção pós-operatória do Escore de Gleason.	23
TABELA 4 – Análise de regressão logística univariada das variáveis e suas respectivas categorias quanto a elevação pós-operatória do Escore de Gleason.	24
TABELA 5 - Análise de regressão logística multivariada da presença de elevação pós-operatória do Escore de Gleason.	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
≤	Menor ou Igual
>	Maior
≥	Maior ou Igual
cm³	Centímetros cúbicos
ng/ml	Nanogramas por mililitro
ng/ml/cm³	Nanogramas por mililitro sobre centímetros cúbicos
p	Erro aleatório alfa
π/6	Número Pi (3,14...) dividido por seis
ACP	Adenocarcinoma de Próstata
BX	Biópsia por Agulha Guiada por Ultrassonografia
EG	Escore de Gleason
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes
PR	Prostatectomia Radical
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAd	Densidade de Antígeno Prostático Específico
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo

SUMÁRIO

FOLHA DE APROVAÇÃO.....	3
AGRADECIMENTOS	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	8
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	15
3. MÉTODO	16
3.1 Obtenção do volume prostático.....	16
3.2 Obtenção do nível sérico do PSA.....	17
3.3 Obtenção da densidade de PSA	17
3.4 Obtenção da idade do paciente.....	17
3.5 Obtenção do Escore de Gleason	17
3.6 Análise estatística	18
4. RESULTADOS	20
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÃO	30
7. REFERÊNCIAS	31
APÊNDICE 1	37
APÊNDICE 2	39

1. INTRODUÇÃO

O Adenocarcinoma de próstata (ACP) é a neoplasia maligna com maior incidência no sexo masculino, se excluirmos os casos de câncer de pele não melanoma¹. Sua incidência no Brasil para 2014 foi estimada pelo Instituto Nacional do Câncer brasileiro em 68.800 novos casos da doença, com 70,42 novos casos a cada 100.000 habitantes, o que representa 22,8% de todos os cânceres do homem brasileiro¹. Estima-se ainda que 15% dos homens receberão o diagnóstico de ACP em algum momento de suas vidas nos Estado Unidos da América².

O ACP possui uma incidência crescente durante o envelhecimento do homem, sendo identificado de forma microscópica em autópsias realizadas em homens da quarta década, sexta década e acima dos 85 anos de idade em respectivamente 30%, 50% e 75% deles. O ACP é raramente diagnosticado antes dos 50 anos de idade, representando apenas 2% de todos os casos, tendo aos 68 anos a sua média de idade ao diagnóstico³.

O ACP é assintomático nas fases iniciais, apresentando manifestações clínicas nos quadros avançados em decorrência do aumento do volume tumoral que acomete as estruturas vizinhas e o canal uretral, além de sintomas decorrentes do surgimento de metástases, principalmente as ósseas. Como o ACP é uma neoplasia de crescimento indolente e permite rastreamento anual, sua sobrevida é de até 80% quando diagnosticado e tratado na fase inicial¹. O rastreamento anual consiste no exame digital da próstata pelo toque retal e na dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA)⁴.

O PSA é uma molécula produzida quase exclusivamente pela glândula prostática e, em quantidade muito reduzida, pelo tecido mamário e pela glândula adrenal. Sua função no organismo é dissolver o “coágulo” seminal, após a ejaculação, permitindo a mobilidade do espermatozóide na cavidade vaginal⁵. Diferentes situações podem modificar a relação da membrana basal com a célula epitelial de revestimento glandular, elevando o PSA sérico pelo maior afluxo da proteína para a corrente sanguínea⁶.

Elevação do nível sérico de PSA pode ser observada no ACP, na hiperplasia prostática benigna (HPB), em processos inflamatórios da próstata e nos traumas prostáticos, como na massagem e na biópsia da próstata⁷. Pode-se afirmar que o PSA não é um marcador câncer específico e sim órgão específico. Curiosamente, células neoplásicas do ACP tendem a produzir menos PSA que células saudáveis da próstata^{6,7}.

A próstata possui uma tendência de crescimento volumétrico gradual ao longo da vida do homem, principalmente a partir dos 40 anos⁸. Os mecanismos que exercem este crescimento são multifatoriais, tendo influência do sistema humoral, como andrógenos e estrógenos, associado a um desequilíbrio entre produção e morte de células prostáticas, promovido por fatores de crescimento⁵.

A HPB é uma condição que pode coexistir com o ACP. O volume da glândula exerce influência sobre o PSA, tendo em 28% dos pacientes com HPB, valores de PSA superiores a 4ng/ml⁸.

Variação sérica anual anormal do PSA associada ou não à ultrapassagem do valor máximo pré-estabelecido para a idade, podem sugerir a presença do ACP⁹. Estima-se que homens entre 50 e 80 anos, com valor sérico de PSA entre 1 e 4 ng/ml, possuam baixo risco de desenvolver ACP. Quando o valor se situa entre 4 e 10 ng/ml o risco de apresentar ACP à BX chega a 27% e atinge entre 31 e 76% nos casos em que o valor sérico ultrapassa 10 ng/ml⁹.

Métodos de refinamento da análise do PSA total, com o uso do PSA livre e da relação entre o PSA com o volume prostático, também chamado de densidade de PSA (PSAd), auxiliam na diferenciação entre a HPB e o ACP⁹. Valores de PSAd acima de 0,15 ng/ml/cm³ sugerem ACP na biópsias da próstata por agulha grossa (18 gauge) guiada por ultrassonografia (BX) quando o PSA possui valores entre 4 e 10 ng/ml e a próstata não apresenta alterações na sua superfície ao toque retal, com sensibilidade e especificidade de 75% e 44%¹⁰.

O exame da próstata pelo toque retal fornece informações sobre o volume e sobre aspectos da superfície da glândula. Presença de nódulo prostático endurecido ao toque retal como achado independente ou associado à elevação sérica do PSA deve ser investigada com BX devido a grande possibilidade da presença do ACP.

Nódulo prostático único palpável ao toque retal com diagnóstico de ACP confirmado por BX pode estar relacionado à ACP bilateral em até 70% dos casos¹¹.

Em pacientes com suspeita clínica de ACP, realiza-se BX pelas vias trans-retal ou perineal, com a obtenção de 10 a 14 fragmentos¹². O diagnóstico de ACP também pode ser incidental e ocorrer quando se analisam fragmentos de próstata oriundos de outras cirurgias urológicas, como na ressecção do adenoma prostático por HPB ou na cirurgia radical do câncer de bexiga, onde rotineiramente retira-se a próstata para fins de estadiamento.

O ACP é estratificado quanto à sua diferenciação através do Escore de Gleason (EG), que foi desenvolvido em 1975 por Donald Gleason¹³, em uma época onde se fazia necessária a criação de uma ferramenta que associasse a histologia do ACP com o prognóstico dos pacientes¹⁴. O EG manteve a sua essência ao longo dos anos, mesmo após periódicas atualizações realizadas por junta internacional de patologistas^{15,16}, e consiste em um sistema de graduação microscópica do ACP. O EG contém cinco padrões de diferenciação arquitetural, sendo “1” o padrão mais diferenciado e “5” o padrão menos diferenciado. Após avaliar os dois padrões mais freqüentes encontrados em toda a amostra de tecido prostático, estes são somados compondo uma escala que varia entre 2 a 10, sendo o primeiro padrão relatado na soma, aquele com a maior proporção na amostra. Mesmo com avanços ao longo dos anos, o EG ainda é o fator independente de maior relevância prognóstica para o paciente com ACP^{17,18}.

Em um estudo recente que avaliou 7850 pacientes com ACP submetidos a PR, com o objetivo de verificar o prognóstico em um seguimento médio de 5 anos, estratificando os grupos de acordo com o EG da BX, identificou-se uma pior evolução dos pacientes que apresentavam valores de EG maiores, sendo observado nos EG 6, 7 (3+4), 7 (4+3), 8 e 9-10, valores percentuais de pacientes livres de recidiva da doença em respectivamente 97,1%, 90,6%, 79,9%, 70,9% e 51,5%¹⁸.

Ao comparar os 5 padrões do EG, observa-se uma diferença arquitetural importante a partir do padrão 4 que justifica a piora do prognóstico quando a soma do EG é influenciada pela presença e pela proporção deste padrão. A grande diferença entre os padrões 3 e 4 do EG consiste na perda focal da arquitetura

glandular, observando nos padrões 3 um comportamento de crescimento menos invasivo e homogêneo quanto a sua atividade local, quando comparado aos padrões 4 e 5, onde então é possível observar um comportamento mais infiltrativo⁶.

Existem duas teorias quanto ao surgimento do padrão 4 na histologia do ACP, que poderiam inclusive coexistir na prática: A primeira remete a uma evolução da histologia do ACP a partir de padrões menos agressivos, que ocorreriam através de mutações cumulativas ao longo do tempo. A segunda teoria sugere que a próstata normal sofreria mutações oncogênicas, gerando clones de diferentes padrões de agressividade que não alterariam seu padrão com o passar do tempo. O crescimento volumétrico do ACP com padrão 4 é mais rápido que o de padrão 3, sugerindo que quanto maior a proporção de padrões 4 e 5 na amostra, ou mais tardio foi seu diagnóstico, ou o ACP tem maior agressividade⁶.

O ACP possui um padrão multifocal em até 85% dos casos, ao ponto de ao analisarmos pacientes com BX positiva unilateral, identificarmos em média 2,9 nódulos tumorais no estudo da peça cirúrgica. No entanto, o nódulo contralateral ao biopsiado, não costuma ter relevância na análise final, apresentando em somente 20% dos casos algum fator de adversidade, como volume maior, extensão extra-prostática, EG mais elevado e/ou margens cirúrgicas positivas¹¹.

Avaliando a necessidade de estratificar os pacientes com ACP, foram compostos nomogramas e escores que dividem em baixo, médio e alto o risco do paciente abrigar uma doença agressiva e apresentar pior prognóstico. Para a estratificação utiliza-se o PSA sérico associado ao EG da BX e aos achados prostáticos do toque retal¹⁹. A importância de tais ferramentas consiste na possibilidade de individualizar a terapêutica de cada paciente com ACP^{20,21}.

Ao observar a tendência de bom comportamento a longo prazo do ACP com EG igual ou inferior a 6 na BX, associado a um pequeno volume tumoral e com PSA inferior a 10 ng/ml, diversos protocolos foram propostos para a conduta não cirúrgica destes pacientes, compondo a terapia da vigilância ativa. Para estes pacientes é proposto dosagens seriadas do PSA e BX periódicas, que tem como objetivo central evitar ou postergar a morbidade ocasionada pelo tratamento invasivo no ACP de baixo risco enquanto este se mantiver inerte²².

Considerando-se que a amostra prostática obtida por BX representa apenas uma fração de cada setor da próstata, é possível observar diferenças entre o EG encontrado na BX e aquele verificado na avaliação histológica do espécime após prostatectomia radical (PR), com índices de elevação do EG na peça cirúrgica entre 23 e 57% dos casos²³⁻³¹. O impacto desta variação pode ser devastador já que a graduação do EG pré-operatório é um dos fatores mais relevantes para definir a estratégia terapêutica dos pacientes^{20,32}.

Procurando melhorar a concordância do EG do ACP verificada no pré e pós-operatório, tem-se proposto algumas estratégias para melhorar a acurácia da BX^{12,26,33,34} utilizando, por exemplo, imagens de ressonância magnética multiparamétrica para localização mais precisa de nódulos suspeitos e de maior agressividade³⁵⁻³⁷. Discute-se ainda se fatores como idade, volume prostático e PSA pré-operatório poderiam influenciar nesta variação, identificando grupos de pacientes mais suscetíveis a elevação pós-operatória do EG^{24,25,27-30,32,38,39}.

2. OBJETIVOS

Identificar a variação do Escore de Gleason do ACP pré e pós prostatectomia radical e correlacioná-la com:

- O volume da próstata;
- O valor do PSA sérico pré-operatório;
- A idade do paciente;
- A densidade do PSA.

3. MÉTODO

Estudo transversal e retrospectivo de revisão de laudos histopatológicos das PRs por Adenocarcinoma de Próstata arquivados no registro eletrônico do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e análise de prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HUCAM/UFES, no período de janeiro de 2008 a junho de 2013.

Avaliou-se a presença da variação do Escore de Gleason pós operatório, em relação a idade do paciente no momento da cirurgia, o PSA sérico pré-operatório em ng/ml, o volume da próstata em cm^3 e a densidade de PSA em ng/ml/cm^3 .

Os critérios de inclusão foram:

- a) constar no laudo histopatológico o EG;
- b) constar no laudo histopatológico as medidas da próstata em centímetros, após fixação em formaldeído a 10%: no eixo anteroposterior, laterolateral e superoinferior;
- c) constar no prontuário médico o EG da BX;
- d) constar no prontuário médico se a BX foi realizada ou não no HUCAM;
- e) constar no prontuário médico a idade do paciente no momento da cirurgia;
- f) constar no prontuário médico o registro do nível de PSA sérico anterior a cirurgia, em nanogramas por mililitro.

O critério de exclusão foi a ausência de registro de pelo menos um dos critérios de inclusão acima mencionados.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUCAM/UFES, em 26 de abril de 2013 sob o parecer 257.374.

3.1 Obtenção do volume prostático

Para obtenção do volume prostático multiplicou-se as três maiores medidas da próstata obtidas do laudo anatomopatológico (anteroposterior, laterolateral e superoinferior), obtendo um valor em centímetros cúbicos (cm^3). O volume assim obtido foi multiplicado por $\pi/6$, um coeficiente utilizado para correção do volume em objetos esferóides^{40,41}. A redução volumétrica causada pela fixação em formaldeído

a 10%, em média 8,6% do volume total, foi desconsiderada para fins de cálculo neste estudo⁴².

3.2 Obtenção do nível sérico do PSA

Foi utilizado o último valor do PSA em ng/ml descrito no registro em prontuário médico do SAME com data anterior a prostatectomia radical.

3.3 Obtenção da densidade de PSA

Foi realizada uma divisão entre o último valor de PSA constante no registro do SAME anterior a prostatectomia radical e o volume da próstata obtido pelo cálculo acima mencionado no item 3.1, obtendo um valor em ng/ml/cm³.

3.4 Obtenção da idade do paciente

Foi considerado o registro da idade do paciente no dia da cirurgia, utilizando como base a data de nascimento constante no registro do SAME e a data do procedimento constante na guia de descrição cirúrgica da PR constante no registro do SAME.

3.5 Obtenção do Escore de Gleason

A análise dos valores de EG foram avaliados conforme consenso vigente da Sociedade Internacional de Patologia do Sistema Urinário de 2005 e 2009, conforme a data da cirurgia^{15,16}.

O EG da BX foi obtido dos registros do sistema informatizado do Serviço de Anatomia-Patológica do HUCAM/UFES, quando a BX era realizada em nossa instituição e nos registros do SAME quando a BX havia sido realizada em outro serviço. Quando existia mais de um fragmento acometido pelo ACP na BX e com valores diferentes de EG, foi utilizado no estudo sempre o valor do fragmento de EG de maior grau.

O valor do EG do espécime da PR foi aquele que constava no laudo histopatológico do serviço de Patologia do HUCAM/UFES. Não foi considerado neste estudo a presença de EG terciário.

Para análise categórica, os grupos do EG foram assim estabelecidos¹⁸:

- a) EG menor ou igual a 6;
- b) EG 7 com componente 3 predominante;
- c) EG 7 com componente 4 predominante;
- d) EG igual a 8;
- e) EG igual ou maior que 9.

Definiu-se como **elevação pós-operatória do EG** quando o EG da peça cirúrgica por PR foi maior que o da BX. E como **diminuição pós-operatória do EG** quando o valor do EG da peça cirúrgica por PR foi menor que o da BX.

Comparou-se a elevação pós-operatória do EG tanto para os casos de BX realizadas no HUCAM como para os casos de BX realizadas em outras instituições. Para tanto utilizou-se o teste do qui-quadrado.

3.6 Análise estatística

Foram avaliadas medidas de tendência central e dispersão das variáveis numéricas e contínuas: PSA, Idade, Volume da Próstata PSAd. Para as variáveis ordinais categóricas como os EG da BX e após a PR, foram apresentadas as freqüências numéricas e porcentuais.

Para análise da variação do EG em relação às variáveis PSA, Idade, Volume da Próstata e PSAd, utilizou-se o teste de t de *student*.

Para análise de regressão logística univariada e multivariada, as variáveis numéricas contínuas também foram divididas em categorias:

- O valor do PSA sérico foi dividido em 3 categorias:
 - a) valores menores que 4 ng/ml;
 - b) valores entre 4,1 e 10 ng/ml;
 - c) valores superiores a 10 ng/ml.
- A Idade foi dividida em 3 categorias:
 - a) pacientes até 60 anos;
 - b) pacientes entre 61 e 70 anos;

- c) pacientes com mais de 70 anos.
- O volume prostático foi dividido em três categorias:
 - a) próstatas menores que 20 cm^3 ;
 - b) próstatas entre $20,1$ e 40 cm^3 ;
 - c) próstatas maiores que 40 cm^3 .
- A PSA_d foi dividida em 2 categorias:
 - a) menor que $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$;
 - b) maior ou igual a $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$.

Todos os cálculos e testes estatísticos foram realizados no software Epi Info versão 7.1.4.0 e foi considerado significativo estatisticamente os valores de $p \leq 0.05$.

4. RESULTADOS

Verificou-se a presença de 295 laudos histopatológicos de PR por ACP no registro eletrônico do Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM entre janeiro de 2008 e junho de 2013.

Após análise dos laudos e dos prontuários médico foram excluídos 16 casos: quatro por ausência de registro do EG no laudo; sete por ausência de registros de pelo menos uma das 3 medidas da próstata no laudo; cinco por ausência do registro no prontuário médico do EG pré-operatório. Foi obtida uma amostragem final de 279 casos.

As médias de PSA sérico, idade, volume da próstata e PSA_d foram respectivamente 8,8 ng/ml (var. 0,6 – 53,5), 63,8 anos (var. 44 – 78), 33,37 cm³ (var. 5,35 – 165,63) e 0,32 ng/ml/cm³ (var. 0,01 – 1,99). Quando subdividido o PSA em categorias, identificamos pacientes com valor inferior a 4 ng/ml, entre 4,1 e 10 ng/ml e acima de 10 ng/ml em respectivamente 41 (14,7%), 162 (58,1%) e em 76 (27,2%) deles. Quando subdividida a idade nas categorias até 60 anos, entre 61 - 70 anos e acima de 70 anos, identificamos respectivamente 87 (31,2%), 143 (51,2%) e 49 (17,6%) pacientes. O volume subdividido nas categorias até 20cm³, entre 20,1 e 40 cm³ e acima de 40 cm³ resultou em 57 (20,4%), 155 (55,5%) e 67 (24,1%) ocorrências. As medidas de tendência central, dispersão e distribuição porcentual das categorias de cada variável encontram-se na TABELA 1. Gráficos sobre a média, dispersão e simetria das variáveis Idade, PSA sérico e Volume da Próstata encontram-se no APÊNDICE 1.

Das 279 PRs, 183 (66%) apresentaram o mesmo EG descrito na BX e 96 (34%) apresentaram EG diferente daquele da BX. Das ocorrências divergentes entre o EG da PR e da BX, 76 (27%) apresentaram elevação pós-operatória do EG e 20 (7%) apresentaram diminuição pós-operatória do EG. Os gráficos com os valores percentuais do EG da BX e após a PR podem ser visualizados no APÊNDICE 2.

Quando analisamos separadamente as variações pós-operatórias do EG de acordo com a BX, observamos que pacientes que apresentavam EG menor ou igual

a 6 (207 casos), demonstraram o mesmo EG na PR em 148 (71%) deles e elevação pós operatória do EG em 59 (29%) casos. O EG 7(3+4) foi a ocorrência mais freqüente quando presente a elevação pós-operatória do EG nos pacientes com EG da BX igual ou inferior a 6, ocorrendo em 45 (22%) casos. O EG 7(3+4) na BX (43 casos), apresentou correspondência na PR em 21 (49%) casos, apresentando elevação pós-operatória do EG em 14 (32%) casos e redução pós-operatória do EG em 8 (19%).

TABELA 1 – Variação do nível sérico de PSA, idade, volume da próstata e PSA_d dos casos estudados.

	Média / DP	Variação
PSA (ng/ml)	8,8 ± 6,42	0,6 – 53,5
0 – 4	41 (14,7%)	-
4,1 – 10	162 (58,1%)	-
> 10	76 (27,2%)	-
Idade (anos)	63,76 ± 7,23	44 – 78
0 – 60	87 (31,2%)	-
61 – 70	143 (51,2%)	-
> 70	49 (17,6%)	-
Volume (cm³)	33,37 ± 18,53	5,35 – 165,63
0 – 20	57 (20,4%)	-
20,1 – 40	155 (55,5%)	-
> 40	67 (24,1%)	-
PSA_d (ng/ml/cm³)	0,32 ± 0,27	0,01 – 1,99
PSA _d < 0,15	64 (22,94%)	
PSA _d ≥ 0,15	215 (77,06%)	

DP = Desvio Padrão

Os EG 7 (4+3), 8 e 9-10 ocorreram em respectivamente 18 (6,5%), 9 (3,2%) e 2 (0,7%) pacientes, com igual EG após a PR em 6 (33%), 3 (33%) e 1 (50%) pacientes respectivamente. Os pacientes que apresentaram elevação e redução pós-

operatória do EG 7(4+3) foram 2 (12%) e 10 (54%) respectivamente, tendo no EG 7(3+4) a maior ocorrência de redução neste grupo, ocorrendo em 7 (39%) casos. O número de casos com elevação e redução pós-operatórias do EG, com valores do escore na BX de 8, foram em 1 (11%) e 5 (56%) pacientes. Nos pacientes que apresentavam EG na BX de 9 ou 10, 1 caso (50%) apresentou redução pós-operatória do EG, migrando para o escore 7(4+3). Na TABELA 2 é possível avaliar o valor do EG da BX e sua correspondência após a PR.

TABELA 2 – Correspondência entre o EG da BX e da PR em 279 pacientes submetidos a cirurgia no período entre janeiro 2008 e junho 2013.

EG da BX	EG da PR					Total
	≤6	7 (3+4)	7 (4+3)	8	9 – 10	
≤6	148	45	9	4	1	207 (74,2%)
7 (3+4)	8	21	10	3	1	43 (15,4%)
7 (4+3)	3	7	6	1	1	18 (6,5%)
8	0	2	3	3	1	9 (3,2%)
9 – 10	0	0	1	0	1	2 (0,7%)
Total	159 (57%)	75 (26,9%)	29 (10,4%)	11 (3,9%)	5 (1,8%)	279 (100%)

EG = Escore de Gleason; PR = Prostatectomia Radical; BX = Biópsia por Agulha Guiada por Ultrassonografia

Apesar de todas as PR terem sido realizadas no HUCAM, constatou-se que apenas 71 das BX que motivaram a cirurgia (25,45%) foram realizadas e analisadas no HUCAM tendo sido as outras 208 BX (74,55%) realizadas e analisadas em outras instituições. Para homogeneizarmos os resultados da amostra frente a este achado, compararmos a elevação encontrada no EG pós-operatório das BX realizadas em nossa instituição em relação a elevação encontrada nas BX oriundas de outras instituições, não observando diferenças entre os dois grupos (23,94% x 28,37% respectivamente, $p=0,52$ pelo teste quiquadrado).

Ao analisarmos, pelo teste *t-student*, a variação do EG entre a BX e a PR, as médias de elevação e manutenção pós-operatória do EG em relação a idade foram

respectivamente 63,19 anos (DP $\pm 7,08$) e 63,98 anos (DP $\pm 7,30$), com $p=0,42$. Quando realizada a mesma análise em relação ao volume da próstata, obtivemos as médias de elevação e manutenção pós-operatória do EG de $31,75\text{cm}^3$ (DP $\pm 16,85$) e $33,97\text{cm}^3$ (DP $\pm 19,13$) com $p=0,370$.

Quando avaliadas as médias do PSA ($p=0,007$) e PSAd ($p=0,002$) notamos uma média maior nos pacientes que apresentaram elevação pós-operatória do EG em ambas as variáveis, tendo na elevação e manutenção pós-operatória do EG, médias respectivas para o PSA de $10,48\text{ng/ml}$ (DP $\pm 5,99$) e $8,16\text{ng/ml}$ (DP $\pm 6,48$) e de $0,40\text{ng/ml/cm}^3$ (DP $\pm 0,08$) e $0,29\text{ng/ml/cm}^3$ (DP $\pm 0,26$) para a PSAd, conforme apresentado na TABELA 3.

TABELA 3 - Análise comparativa das médias dos pacientes que apresentaram elevação e manutenção pós-operatória do Escore de Gleason.

	Elevação PO do EG	Manutenção EG PO	Valor p
Idade (anos)	63,19 \pm 7,08	63,98 \pm 7,30	0,42
Volume (cm³)	31,75 \pm 16,85	33,97 \pm 19,13	0,37
PSA (ng/ml)	10,48 \pm 5,99	8,16 \pm 6,48	0,007
PSAd (ng/ml/cm³)	0,40 \pm 0,08	0,29 \pm 0,26	0,002

PO = Pós-operatório; EG = Escore de Gleason; p = erro aleatório alfa.

Ao realizar regressão logística univariada das variáveis, juntamente com suas categorias, notamos que a idade (OR 0,98, com IC 95% 0,95 – 1,02, $p=0,42$) e o volume (OR 0,99, com IC 95% 0,97 – 1,00, $p=0,37$) não se correlacionaram com elevação pós-operatória do EG, mesmo quando analisadas na forma de categorias (TABELA 4).

O PSA demonstrou correlação com a elevação pós operatória do EG (OR 1,05, com IC 95% 1,01 – 1,09, $p=0,01$). Quando o PSA foi avaliado sob forma de categorias, verificou-se que valores menores que 4 ng/ml apresentaram chance 2,4 vezes menor de elevação pós-operatória do EG (OR 0,41, com IC 95% 0,16 – 1,02, $p=0,05$), valores entre 4,1 e 10 ng/ml tiveram uma chance 1,58 vezes menor de

elevação pós-operatória do EG (OR 0,63, com IC 95% 0,37 – 1,08, $p=0,09$) e valores de PSA maiores que 10 ng/ml apresentaram chance 2,62 vezes maior de elevar o grau após a PR (OR 2,62, com IC 95% 1,49 – 4,62, $p=0,0008$).

A PSA_d também apresentou correlação na elevação pós-operatória do EG (OR 3,8, com IC 95% 1,5 – 9,79, $p=0,004$). Densidades menores que 0,15 apresentaram chance 2,4 vezes menor de elevação pós-operatória do EG (OR 0,41, com IC 95% 0,20 – 0,87, $p=0,02$), enquanto densidades maiores que 0,15 apresentaram chance 2,39 vezes maior de aumentar o grau do EG após a PR (OR 2,39, com IC 95% 1,14 – 4,98, $p=0,02$). Os valores de todas as variáveis e suas respectivas categorias quanto a regressão logística univariada encontram-se na TABELA 4.

TABELA 4 – Análise de regressão logística univariada das variáveis e suas respectivas categorias quanto a elevação pós-operatória do Escore de Gleason.

		OR	IC 95%	Valor p
Idade (por ano)		0,98	0,95 – 1,02	0,42
Idade (anos)	0 – 60	1,42	0,81 – 2,48	0,21
	61 – 70	0,80	0,47 – 1,36	0,42
	> 70	0,84	0,41 – 1,71	0,63
PSA (por ng/ml)		1,05	1,01 – 1,09	0,01
PSA (ng/ml)	0 – 4	0,41	0,16 – 1,02	0,05
	4,1 – 10	0,63	0,37 – 1,08	0,09
	> 10	2,62	1,49 – 4,62	0,0008
Volume (por cm³)		0,99	0,97 – 1,00	0,37
Vol. (cm³)	0 – 20	1,17	0,61 – 2,22	0,62
	20,1 – 40	1,05	0,62 – 1,80	0,83
	> 40	0,79	0,42 – 1,50	0,47
PSA_d (por ng/ml/cm³)		3,8	1,50 – 9,79	0,004
PSA_d (ng/ml/cm³)	< 0,15	0,41	0,20 – 0,87	0,02
	≥ 0,15	2,39	1,14 – 4,98	0,02

OR = Razão de chances; IC = Intervalo de Confiança; p = erro aleatório alfa.

Para compor o painel da análise de regressão multivariada foram escolhidos somente as categorias das variáveis com relevância estatística. Todas as categorias de PSA apresentaram significância estatística após a aplicação da análise de regressão multivariada. As categorias da PSAd perderam significância estatística após a aplicação da regressão logística multivariada ($p=0,243$), conforme demonstrado na TABELA 5.

TABELA 5 - Análise de regressão logística multivariada da presença de elevação pós-operatória do Escore de Gleason.

	OR	IC 95%	Valor p
PSA 0 – 4 (ng/ml)	0,314	0,10 – 0,92	0,036
PSA 4,1 - 10 (ng/ml)	0,457	0,25 – 0,83	0,010
PSA > 10 (ng/ml)	1,0 (Referência)	-	-
Rel. PSA/Vol. < 0,15	0,615	0,27 – 1,39	0,243
Rel. PSA/Vol. ≥ 0,15	1,0 (Referência)	-	-

OR = Razão de chances; IC = Intervalo de Confiança; p = erro aleatório alfa.

5. DISCUSSÃO

No início do século passado, segundo relato histórico⁴³, o ACP era considerado uma doença devastadora, rara e com presença freqüente de metástase linfonodal e óssea no momento do diagnóstico, associada ainda a mortalidade precoce e dolorosa⁴³. Somente com a melhor compreensão de sua patogênese aliada a melhoria dos métodos de rastreamento populacional, foi possível a identificação precoce do ACP^{12,44}, permitindo a adoção de terapêuticas que melhoraram a qualidade de vida e aumentaram a sobrevida destes pacientes^{16,20,45-47}.

Sabendo que o crescimento do ACP geralmente ocorre de maneira indolente, principalmente nos estágios iniciais, o grande desafio na sua abordagem consiste em identificar, com precisão, quais os pacientes que realmente necessitarão de uma modalidade de tratamento mais agressiva e quais deverão apenas ser observados^{47,48}. Esta análise é importante, haja visto que o tratamento infere muitas vezes em comorbidades que impactam na qualidade de vida destes indivíduos.

Estudos tem demonstrado comportamento de baixa agressividade no ACP com EG 6 confirmado após PR, em comparação à graduações mais elevadas. ACP com EG 6 ou inferior apresentam incidência de metástase linfonodal próximo a zero^{20,49}, sobrevida global e câncer específica altas⁴⁷ e recidiva bioquímica do PSA muito baixa¹⁸.

Recentemente Carter et al.,⁴⁸ refletiram sobre o peso que a palavra câncer repercute na relação médico-paciente, em contraste com a baixa morbidade e bom prognóstico apresentados pelo ACP com EG 6, sugerindo uma nova nomenclatura que desvinculasse o termo “câncer” do diagnóstico destes pacientes. Entretanto, Lavery et al.,⁶ ao debater sobre o diagnóstico e tratamento do ACP de baixo risco, ressaltaram que a confirmação da graduação e do estadiamento do ACP só podem ser realizadas após análise histopatológica de toda a próstata, quando então já se é tarde demais para optar pela estratégia terapêutica da conduta observacional do ACP.

Ao avaliar o impacto da elevação pós-operatória do EG no seguimento de pacientes submetidos a PR, Suer et al.,⁵⁰ demonstraram maior índice de recidiva bioquímica do PSA nos pacientes que apresentaram elevação pós-operatória do EG, quando comparados aos pacientes que mantiveram o EG após a PR. Este achado corrobora com a idéia de que para se obter um estadiamento ideal, capaz de prever prognóstico do paciente com ACP com base no EG, é necessária a análise de toda a próstata, não sendo a amostragem de tecido fornecida pela BX capaz de definir o status da doença em todos os casos.

Séries de casos publicadas em diferentes populações apresentaram valores de elevação e diminuição pós-operatória do EG entre 23 - 35% e 7 - 14% respectivamente quando avaliados todas as graduações do EG^{23,25,26,28-30}. Na maior série de casos avaliando a variação pós-operatória do EG, com 7.643 casos de uma única instituição, Epstein et al.,²⁸ apresentaram um índice de elevação e diminuição pós-operatória do EG de 23% e 11%.

Em outra grande amostragem de pacientes avaliando somente pacientes com mais de 70 anos de idade, Richstone et al.,²⁵ identificaram índice de elevação e redução pós-operatório do EG em 25% e 9% dos casos.

Outra série descrita por Kulkarni et al.,²³ com 369 pacientes apresentando PSA inferior ou igual a 10 ng/ml, identificaram variações pós-operatórias do EG de elevação e redução em 34% e 8% dos pacientes.

Nas duas únicas séries de pacientes brasileiros publicados na literatura, avaliando a elevação e redução pós-operatória do EG, Moreira Leite et al.,²⁶ (464 pacientes) e Lima et al.,²⁹ (235 pacientes) identificaram índices de elevação pós-operatória do EG em 29% e 35%, e redução pós-operatória do EG em 14% e 13%.

Nosso estudo apresentou taxas semelhantes às séries descritas na literatura, encontrando elevação e diminuição pós-operatória do EG em respectivamente 27% e 7% dos casos.

Quando avaliados somente os casos que apresentavam EG igual ou inferior a 6 na BX, Gershman et al.,²⁷ e Turley et al.,²⁴ em 1836 e 646 casos respectivamente, identificaram elevação pós-operatória do EG após a PR em 29,6% e 44% dos

pacientes, tendo na série de Gershman et al.,²⁷ a maioria (25,2%) migrado para o escore 7(3+4). Seisen et al.,³¹ em 822 pacientes com EG 6 na BX, PSA inferior a 20 ng/ml e com nódulo prostático não palpável, ou palpável ao toque retal em apenas um dos lados da próstata, identificaram elevação pós-operatória do EG de 56,7% em sua amostra. Em nosso estudo, a elevação pós-operatória do EG em 207 pacientes com EG na BX igual ou inferior a 6 foi de 29%.

Diversos autores identificaram em suas amostragens de pacientes fatores relacionados a variação pós-operatória do EG^{27-29,32}, destacando-se o estudo apresentado por Epstein et al.²⁸, com análise em amostragem ampla e com grande número de variáveis pesquisadas. Esse estudo definiu cinco fatores que impactaram de maneira significativa na elevação pós-operatória do EG: a) PSA pré-operatório; b) idade; c) peso da próstata; d) porcentual de fragmento acometido pelo ACP na BX; e) número de fragmentos acometidos. Em nosso estudo avaliamos três destes parâmetros (Idade, PSA e volume da próstata), mais a associação entre dois parâmetros (PSAd), a fim de observar em nossa população, a relação destes fatores com a elevação pós-operatória do EG.

Em nosso estudo foi possível identificar que o nível sérico do PSA e PSAd se correlacionaram com a elevação pós-operatória do EG. Quando avaliadas em categorias, notamos que os valores de PSA iguais ou maiores a 10 ng/ml, apresentavam correlação com o aumento pós operatório do EG (OR 2,62, $p=0,0008$), e que valores menores que 10 ng/ml se correlacionavam como fator de proteção para a elevação pós-operatória do EG, principalmente quando estes valores eram menores que 4 ng/ml (OR 0,41, $p=0,05$). Kulkarni et al.,³² ao avaliarem 175 pacientes submetidos a PR por ACP com PSA pré-operatório inferior a 10 ng/ml, identificou que além da média do PSA ser maior no grupo que apresentou elevação pós-operatória do EG (6,4ng/ml x 5,3ng/ml, $p=0,005$), os pacientes que apresentavam valores de PSA acima de 6,5 ng/ml tiveram maior chance de apresentar elevação do EG após a PR (OR 2,77). Outros estudos descritos na literatura também identificaram a relação da elevação pós-operatória do EG quando níveis mais elevados de PSA pré-operatório estavam presentes²⁷⁻²⁹.

A análise da PSAd também mostrou que valores maiores que 0,15 apresentaram correlação com a elevação pós-operatória do EG (OR 2.39, $p=0.02$) e

valores menores que 0,15 apresentaram correlação como fator de proteção à variação pós-operatória do EG (OR 0.41, $p=0.02$). Sarici et al.,³⁹ e Hajj et al.,⁵¹ ao avaliar pacientes com EG igual ou inferior a 6 na BX, também identificaram a correlação da elevação pós-operatória do EG com valores maiores da PSA_d, tendo o primeiro autor identificado uma OR de 2,35 quando a PSA_d foi maior que 0,15 ($p=0,008$).

Alguns estudos mostraram correlação positiva entre a idade do paciente no momento da PR e a elevação pós-operatória do EG, principalmente para aqueles acima de 60-65 anos. Estes estudos demonstraram uma chance maior de ser identificado ACP de características mais agressivas e desfecho desfavorável nesta população, quando comparada a pacientes mais jovens^{25,27,52}. Em nosso estudo, não houve correlação entre a idade do paciente e a elevação pós-operatória do EG, mesmo naqueles acima de 60 anos.

Nos estudos em que se observou a relação entre o tamanho da próstata e a elevação pós-operatória do EG, foi demonstrado que em próstatas menores, principalmente naquelas com menos de 40 gramas, não só a variação pós-operatória do EG foi maior, como também o EG era mais alto^{23,24,27}. Em nosso estudo, o volume da próstata apresentou uma tendência à elevação pós-operatória do EG em próstatas menores, porém sem comprovação estatística.

Após análise dos dados, em comparação com a literatura vigente, obtivemos índices de elevação e diminuição pós-operatória do EG semelhantes aos descritos em diversas séries da literatura. Em nosso estudo foi encontrada correlação entre os valores pré-operatórios do PSA e da PSA_d com a elevação pós-operatória do EG. Uma série de casos maior, junto a análise de outros fatores é necessário para melhor elucidação do impacto que os fatores pré-operatórios exercem sobre a variação pós-operatória do EG nos pacientes com ACP.

6. CONCLUSÃO

- Houve variação pós-operatória do EG em 34% dos casos. Em 27% da amostra houve elevação pós-operatória do EG e em 7% da amostra houve redução pós-operatória do EG.
- O volume da próstata não apresentou correlação com a variação pós-operatória do EG ($p=0,42$).
- O valor do PSA pré-operatório apresentou correlação com a elevação pós-operatória do EG ($P=0,007$), tendo em valores acima de 10 ng/ml, associação positiva com a elevação pós-operatória do EG ($p=0,0008$), e em valores abaixo de 4 ng/ml fator de proteção para a elevação pós-operatória do EG ($p=0,05$).
- A idade do paciente no momento da PR não apresentou correlação com a variação pós-operatória do EG ($p=0,42$).
- A PSA_d apresentou correlação com a elevação pós-operatória do EG ($p=0,002$), apresentando em relações maiores 0,15 ng/ml/cm³ associação positiva a elevação pós-operatória do EG ($p=0,02$), e em valores menores que 0,15 ng/ml/cm³ um fator de proteção a variação pós-operatória do EG ($p=0,02$).

7. REFERÊNCIAS

1. Guimarães BM, Silva C, Noronha CP, Silva G de S, Oliveira JFP. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. 2014.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Neyman N. SEER Stat Fact Sheets: Prostate Cancer [Internet]. Bethesda; 2014. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
3. Abouassaly R, Thompson IMJ, Platz EA, Klein EA. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2012.
4. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Van Den Bergh RCN, Bolla N, Van Casteren N, et al. Guidelines on Prostate Cancer - EAU. 2015.
5. Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW. Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2012.
6. Lavery HJ, Droller MJ. Do gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? J Urol. Elsevier Inc.; 2012;188(5):1667–75.
7. Getzenberg RH, Partin AW. Prostate Cancer Tumor Markers. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2012.
8. McNicholas TA, Kirby RS, Lepor H. Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2012.
9. Loeb S, Carter HB. Early Detection, Diagnosis, and Staging of Prostate Cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10TH ed. Philadelphia, PA; 2012.
10. Trabulsi EJ, Halpern EJ, Gomella LG. Ultrasonography and Biopsy of the Prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2012.

11. Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2012.
12. Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2009 May;19(3):232–7.
13. Phillips JL, Sinha A a. Patterns, Art, and Context: Donald Floyd Gleason and the Development of the Gleason Grading System. *Urology*. 2009. p. 497–503.
14. Epstein JI. *The Gleason Grading System - A Complete Guide for Pathologists and Clinicians*. 1st ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwers Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
15. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. 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.
16. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey P a, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol*. Nature Publishing Group; 2011 Jan;24(1):6–15.
17. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott J a, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3459–64.
18. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111(5):753–60.
19. Epstein JI. Relation of Gleason Grade to Treatment. In: Epstein JI, editor. *The Gleason Grading System: A Complete Guide for Pathologists and Clinicians*. 1st ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwers Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
20. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*. 2013 Jan;111(1):22–9.
21. D’Amico A V. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically

- Localized Prostate Cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1998. p. 969–74.
22. Kim TH, Jeon HG, Choo SH, Jeong BC, Seo S II, Jeon SS, et al. Pathological upgrading and upstaging of patients eligible for active surveillance according to currently used protocols. *Int J Urol*. 2014 Apr;21(4):377–81.
 23. Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, Toi A, Evans A, Trachtenberg J, et al. Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):505–9.
 24. Turley RS, Terris MK, Kane CJ, Aronson WJ, Presti JC, Amling CL, et al. The association between prostate size and Gleason score upgrading depends on the number of biopsy cores obtained: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital Database. *BJU Int*. 2008 Nov;102(9):1074–9.
 25. Richstone L, Bianco FJ, Shah HH, Kattan MW, Eastham J a., Scardino PT, et al. Radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years: Effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int*. 2008 Mar;101(5):541–6.
 26. Moreira Leite KR, Camara-Lopes LH a, Dall'Oglio MF, Cury J, Antunes A a, Sañudo A, et al. Upgrading the Gleason score in extended prostate biopsy: implications for treatment choice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Feb 1;73(2):353–6.
 27. Gershman B, Dahl DM, Olumi AF, Young RH, McDougal WS, Wu C-L. Smaller prostate gland size and older age predict Gleason score upgrading. *Urol Oncol*. 2011 Oct;31(7):1033–7.
 28. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: Incidence and predictive factors using the modified gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol*. 2012 May;61(5):1019–24.
 29. Lima NG De, Soares DDFG, Rhoden EL. Importance of prostate-specific antigen (PSA) as a predictive factor for concordance between the Gleason scores of prostate biopsies and RADICAL prostatectomy specimens. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jun;68(6):820–4.
 30. Chung MS, Lee SH, Lee DH, Chung BH. Is small prostate volume a predictor of Gleason score upgrading after radical prostatectomy? *Yonsei Med J*. 2013 Jul;54(4):902–6.

31. Seisen T, Roudot-Thoraval F, Bosset PO, Beaugerie A, Allory Y, Vordos D, et al. Predicting the risk of harboring high-grade disease for patients diagnosed with prostate cancer scored as Gleason ≤ 6 on biopsy cores. *World J Urol*. 2014 Jul 2;
32. Kulkarni GS, Lockwood G, Evans A, Toi A, Trachtenberg J, Jewett M a S, et al. Clinical predictors of gleason score upgrading: Implications for patients considering watchful waiting, active surveillance, or brachytherapy. *Cancer*. 2007 Jun 15;109(12):2432–8.
33. Linder BJ, Frank I, Umbreit EC, Shimko MS, Fernández N, Rangel LJ, et al. Standard and saturation transrectal prostate biopsy techniques are equally accurate among prostate cancer active surveillance candidates. *Int J Urol*. 2013 Sep;20(9):860–4.
34. Lecornet E, Ahmed HU, Hu Y, Moore CM, Nevoux P, Barratt D, et al. The accuracy of different biopsy strategies for the detection of clinically important prostate cancer: a computer simulation. *J Urol*. 2012 Sep;188(3):974–80.
35. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Allen C, Dikaios N, Freeman A, et al. Can multiparametric magnetic resonance imaging predict upgrading of transrectal ultrasound biopsy results at more definitive histology? *Urol Oncol*. Elsevier; 2014 Aug;32(6):741–7.
36. Diaz AW, Hoang AN, Turkbey B, Hong CW, Truong H, Sterling T, et al. Can Magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy improve cancer detection in enlarged prostates? *J Urol*. Elsevier Ltd; 2013;190(6):2020–5.
37. Mulcahy N. MRI Missed 1 in 6 High-Grade Prostate Cancers [Internet]. [cited 2015 Jun 15]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/845123?src=confwrap>
38. Lee F, Gottsch H, Ellis WJ, True LD, Lin DW, Wright JL. Differences in Upgrading of Prostate Cancer in Prostatectomies between Community and Academic Practices. *Adv Urol*. 2013 Jan;2013:471234.
39. Sarici H, Telli O, Yigitbasi O, Ekici M, Ozgur BC, Yuceturk CN, et al. Predictors of Gleason score upgrading in patients with prostate biopsy Gleason score ≤ 6 . *Can Urol Assoc J*. 2014;8(5-6):342–6.
40. Park S Bin, Kim JK, Choi SH, Noh HN, Ji EK, Cho KS. Prostate Volume Measurement by TRUS Using Heights Obtained by Transaxial and Midsagittal

- Scanning: Comparison with Specimen Volume Following Radical Prostatectomy. *Korean J Radiol.* 2000;1(2):110–3.
41. Bulman J, Toth R, Patel A, Bloch B. Automated Computer-derived Prostate Volumes from MR Imaging Data. *Radiology.* 2012;262(1):144–51.
 42. Jonmarker S, Valdman A, Lindberg A, Hellström M, Egevad L. Tissue shrinkage after fixation with formalin injection of prostatectomy specimens. *Virchows Arch.* 2006 Sep;449(3):297–301.
 43. Hawley GW. Primary Carcinoma of the Prostate. *Ann Surg.* 1904;36(9):892–927.
 44. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;
 45. Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Gorin M a, Allaf ME, Carter HB, Walsh PC. Anatomic extent of pelvic lymph node dissection: impact on long-term cancer-specific outcomes in men with positive lymph nodes at time of radical prostatectomy. *Urology.* 2013 Sep;82(3):653–8.
 46. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005 Apr;95(6):751–6.
 47. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(10):932–42.
 48. Carter HB, Partin AW, Walsh PC, Trock BJ, Veltri RW, Nelson WG, et al. Gleason Score 6 Adenocarcinoma : Should It Be Labeled As Cancer ? *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4294–6.
 49. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do Adenocarcinomas of the Prostate With Gleason Score (GS)≤6 Have the Potential to Metastasize to Lymph Nodes? *Am J Surg Pathol.* 2012;36(9):1346–52.
 50. Suer E, Gokce MI, Gulpinar O, Guclu AG, Hacıyev P, Gogus C, et al. How significant is upgrade in Gleason score between prostate biopsy and radical prostatectomy pathology while discussing less invasive treatment options? *Scand J Urol.* 2014 Apr;48(2):177–82.

51. El Hajj A, Ploussard G, de la Taille A, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, et al. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). *BJU Int.* 2013 Jan;111(1):53–9.
52. Busch J, Magheli A, Leva N, Ferrari M, Kramer J, Klopf C, et al. Higher rates of upgrading and upstaging in older patients undergoing radical prostatectomy and qualifying for active surveillance. *BJU Int.* 2014 Oct;114(4):517–21.

APÊNDICE 1

Gráfico da média, dispersão e simetria da variável Idade

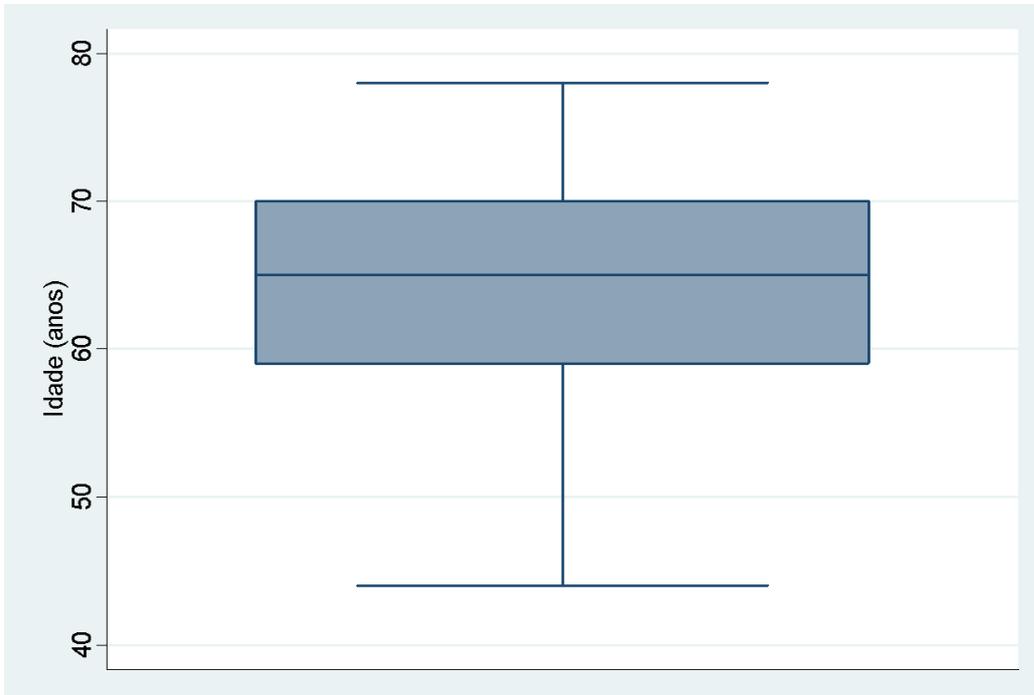


Gráfico da média, dispersão e simetria da variável PSA Sérico

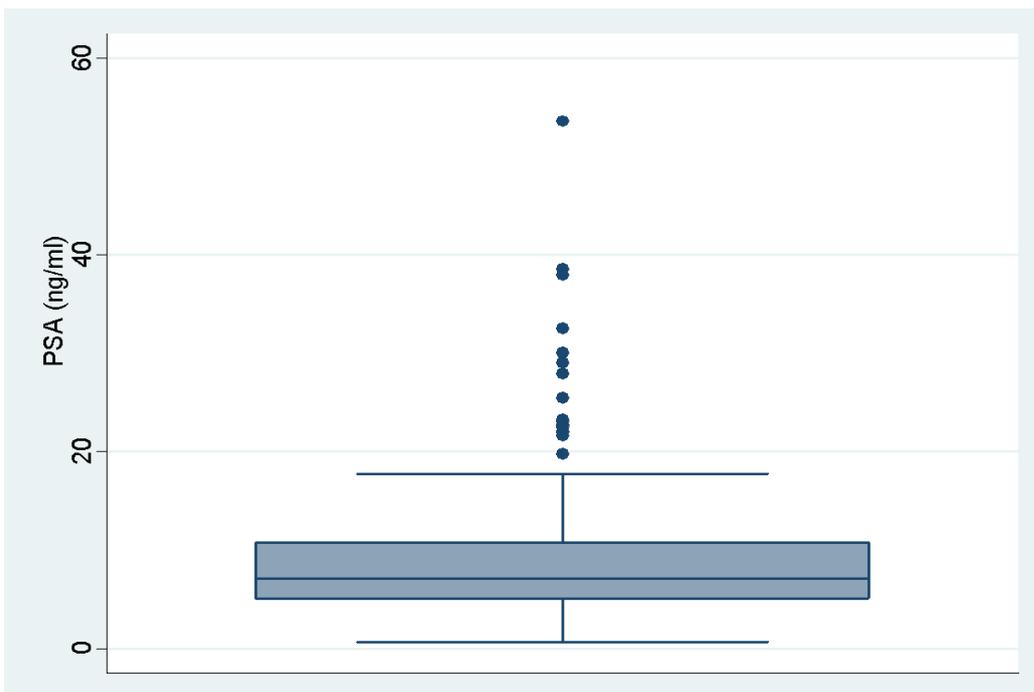
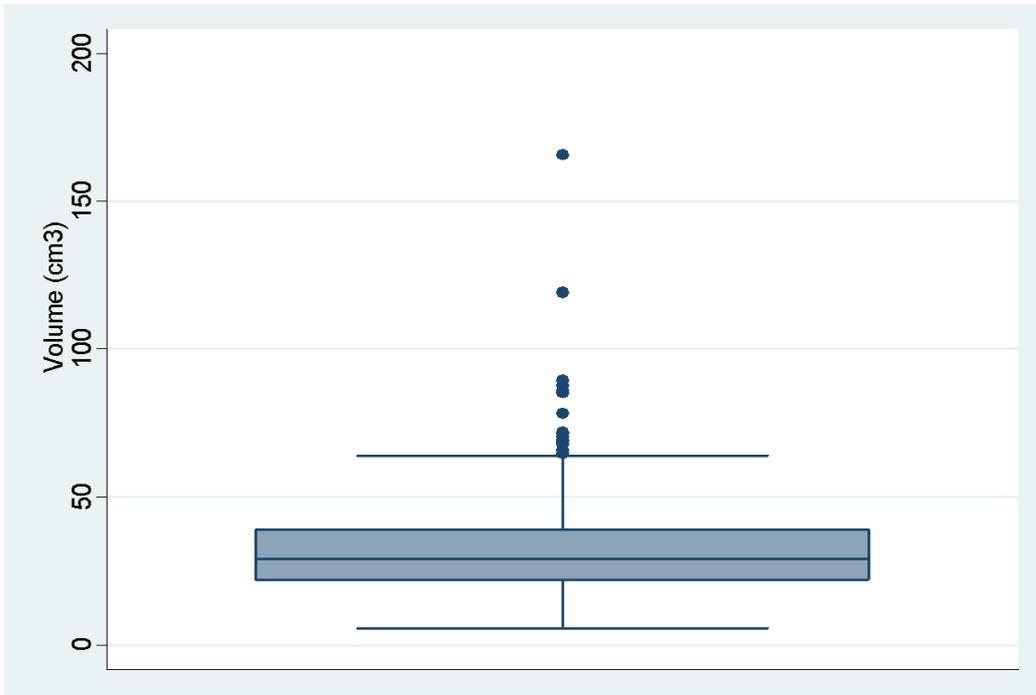


Gráfico da média, dispersão e simetria da variável Volume da Próstata

APÊNDICE 2

Gráfico do Escore de Gleason pré-operatório

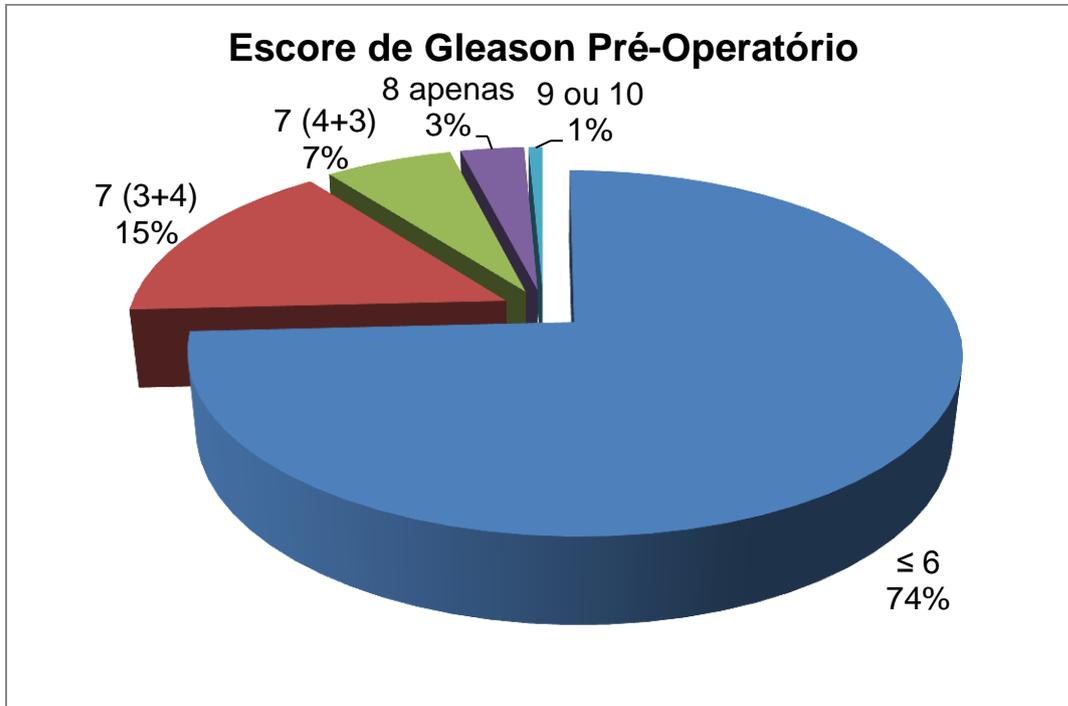


Gráfico do Escore de Gleason pós-operatório

