

# CORRELAÇÃO ENTRE A GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DE BIÓPSIAS E DO ESPÉCIMEN CIRÚRGICO EM CÂNCER DA PRÓSTATA

## CORRELATION BETWEEN HISTOLOGIC BIOPSY GRADING AND RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMEN IN PROSTATE CANCER

José Cury, TCBC-SP<sup>1</sup>

Miguel Srougi, TCBC-SP<sup>2</sup>

Kátia Ramos Moreira Leite<sup>3</sup>

Luiz Heraldo Camara Lopes<sup>3</sup>

Paulo Campos Carneiro<sup>4</sup>

**RESUMO:** Foram estudados, retrospectivamente, os prontuários de 120 pacientes com câncer localizado da próstata nos estádios clínicos T1, T2 e T3a e que foram submetidos a linfadenectomia ilíaca e a cirurgia radical da próstata. Todos haviam sido graduados pela escala de Gleason através de biópsias da próstata guiadas pela ultra-sonografia transretal. Correlacionamos a graduação histológica destas biópsias da próstata com a graduação final obtida no exame da peça cirúrgica correspondente e obtivemos exata concordância em 39 pacientes (32,50%). Ao considerarmos a concordância de  $\pm 1$  unidade, observamos concordância de resultado em 81 pacientes (67,50%). A subgradação histológica das biópsias prostáticas foi encontrada em 75 pacientes (62,50%) dos casos.

**Unitermos:** Câncer da próstata; Biópsia da próstata; Escore de Gleason.

### INTRODUÇÃO

Em 1980, Kastendieck, analisando o padrão histológico do câncer da próstata, encontrou somente 33% de uniformidade em 120 peças de prostatectomia radical. Intrigado com tal achado, ele elaborou o primeiro trabalho comparativo entre a histologia das biópsias prostáticas e a histologia da próstata erradicada cirurgicamente, tendo encontrado 62,50% de concordância entre o grau indicado pela biópsia e o grau obtido no estudo patológico definitivo.<sup>1</sup>

Vários autores realizaram, a seguir, estudos semelhantes com resultados díspares, variando o percentual de concordância entre 26% e 75%.<sup>2-10</sup>

Propusemos a realização do presente estudo, visando preencher a lacuna existente na literatura nacional na abordagem de um tema intensamente discutido e do mais alto interesse na condução da abordagem terapêutica do câncer da próstata. Para tanto, realizamos uma correlação entre a graduação histológica de biópsias da próstata e a graduação

final obtida no exame da peça cirúrgica de 120 pacientes portadores de câncer localizado da próstata e submetidos a prostatectomia radical.

### PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados, retrospectivamente, os prontuários de 120 pacientes portadores de câncer localizado da próstata, tratados no período de dezembro de 1991 a julho de 1996. Do total, 114 apresentavam doença em estágio clínico T1 e T2 e seis portavam doença em estágio clínico T3a.

A média de idade dos pacientes foi de 62 anos (variação de 39-76 anos), sendo 114 pacientes da raça branca, cinco da raça amarela e um da raça negra. As indicações para a biópsia incluíram qualquer combinação das seguintes variáveis: nódulo prostático ao toque retal, elevação do PSA (*prostatic seric antigen*) sérico, áreas hipoeóicas na ultra-sonografia transretal, câncer em ressecção endoscópica realizada devido a diagnóstico prévio de hiperplasia benigna e presença de

1. Professor Doutor e Chefe do Setor de Doenças da Próstata, Disciplina de Urologia da UNIFESP-EPM.

2. Professor Titular, Disciplina de Urologia da UNIFESP-EPM.

3. Médico Patologista do Hospital Sírio Libanês – SP

4. Doutor do Departamento de Patologia da FMUSP.

Recebido em 8/7/98

Aceito para publicação em 9/11/98

Trabalho da Disciplina de Urologia, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – São Paulo.

neoplasia intra-epitelial (PIN) ou atipias em biópsias prostáticas anteriores. A imagem transretal da próstata foi obtida com transdutor setorial com frequência de 7MHz. Todos foram encaminhados para a biópsia transretal da próstata guiada por ultra-som, obtendo-se de um a 12 fragmentos de tecido prostático (mediana de seis fragmentos). Estes fragmentos foram enviados para estudo anatomopatológico, sendo corados pela hematoxilina eosina e graduados conforme o método de Gleason. Posteriormente, todos os pacientes foram tratados cirurgicamente pela linfadenectomia ilíaca bilateral, seguida pela prostatectomia radical retropúbica, analisando-se o espécimen cirúrgico de forma sistemática. A classificação final da lesão foi feita de acordo com os critérios de Gleason, definindo-se o escore final entre 2 e 10 como a soma das lesões de maior prevalência primária e secundária.<sup>11</sup>

A associação entre as variáveis independentes foi testada através do teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). A concordância entre variáveis associadas foi testada através do coeficiente de concordância de Kappa, sendo também testada a sua significância. Adotou-se o nível de significância de 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ). Níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados estatisticamente significantes.

**RESULTADOS**

Na tabela 1 estão representados o estágio clínico e o estágio patológico dos 120 pacientes submetidos à cirurgia radical da próstata, onde encontramos cinco pacientes (4,16%) no estágio clínico T1, 109 pacientes (90,84%) no estágio clínico T2 e seis pacientes (5%) no estágio clínico T3a.

**Tabela 1**

Estádio clínico e patológico submetidos à cirurgia radical da próstata

Estádio	Clínico	Patológico
T1	5 (4,16%)	0
T2	109 (90,84%)	66 (55,00%)
T3	6 (5,00%)	44 (36,67%)
N+	0	10 (8,33%)
Total	120 (100,00%)	120 (100,00%)

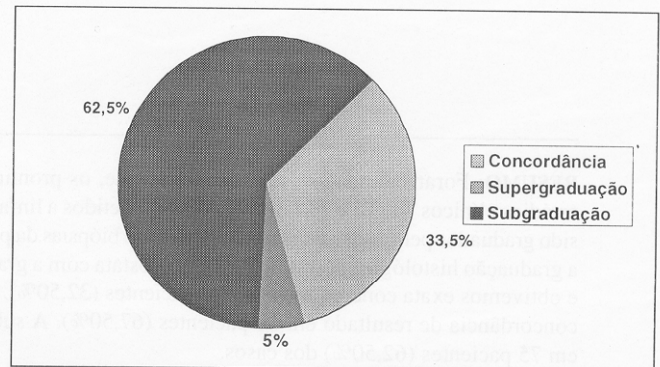
Na tabela 2 e na figura 1 estão representadas a concordância e a discrepância no estudo comparativo entre a biópsia da próstata e o espécimen cirúrgico da prostatectomia radical dos 120 pacientes da nossa casuística. Houve concordância em 39 pacientes (32,50%), encontramos subgradação em 75 (62,50%) e supergradação em seis (5,00%).

O exame da tabela 3 mostra dados obtidos das biópsias da próstata na fileira horizontal e os dados obtidos da peça cirúrgica na fileira vertical, graduados pela escala de Gleason de 2 a 10. Os números enquadrados em degraus representam a concordância entre biópsia e cirurgia, sendo dez casos na escala 4 (8,33%), 11 na escala 5 (9,17%), nove na escala 6 (7,50%), cinco na escala 7 (4,17%), três na escala 8 (2,50%) e um na escala 9 (0,83%).

**Tabela 2**

Estudo comparativo entre a graduação pela escala de Gleason nas biópsias prostáticas e o encontrado no espécimen cirúrgico da prostatectomia radical

Resultado	n (%)
Concordância	39 ( 32,50)
Subgradação	75 ( 62,50)
Supergradação	6 ( 5,00)
Total	120 (100,00)



**Figura 1** – Estudo comparativo entre a graduação histológica das biópsias prostáticas e o encontrado do espécimen cirúrgico

**Tabela 3**

Concordância histológica pela escala de Gleason entre os achados na biópsia e os achados na peça cirúrgica

Escala de Gleason na biópsia	Escala de Gleason na peça cirúrgica total						Total
	4	5	6	7	8	9	
3							8 (6,67)
4	10 (8,33)	7 (5,83)	7 (5,83)				24 (20,00)
5		11 (9,17)	12 (10,00)	9 (7,50)	8 (6,67)		40 (33,33)
6			3 (2,50)	9 (7,50)	8 (6,67)	9 (7,50)	29 (24,17)
7				1 (0,83)	5 (4,17)	3 (2,50)	4 (3,33)
8					1 (0,83)	3 (2,50)	4 (3,33)
9						1 (0,83)	1 (0,83)
Total	16 (13,33)	23 (19,17)	29 (24,17)	23 (19,17)	24 (20,00)	5 (4,17)	120 (100,00)

O índice de concordância total foi encontrado em 39 casos (32,50%). Os números localizados abaixo dos degraus representam os seis casos supergraduados. Esta supergradação representou 5% do total de casos. Acima dos degraus de concordância estão representados os casos subgraduados,

assim distribuídos: oito casos na escala 3 (6,67%), 14 na escala 4 (11,66%), 29 na escala 5 (24,17%), 17 na escala 6 (14,17%) e sete na escala 7 (5,83%).

Os casos concordantes em  $\pm 1$  unidade incluíram 42 pacientes (35%) e, se somarmos estes casos aos 39 pacientes (32,50%), exatamente correlacionados, obteremos a concordância de  $\pm 1$  unidade em 81 pacientes (67,50%).

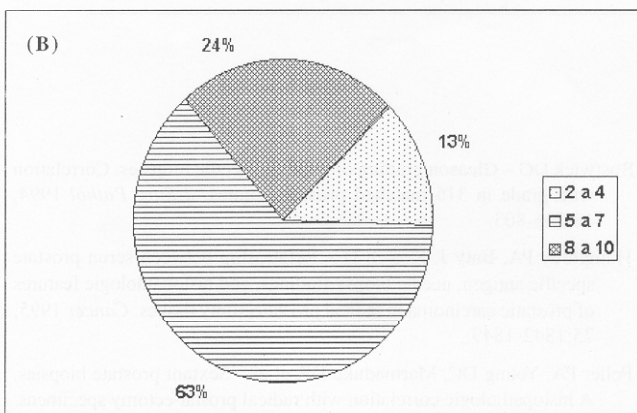
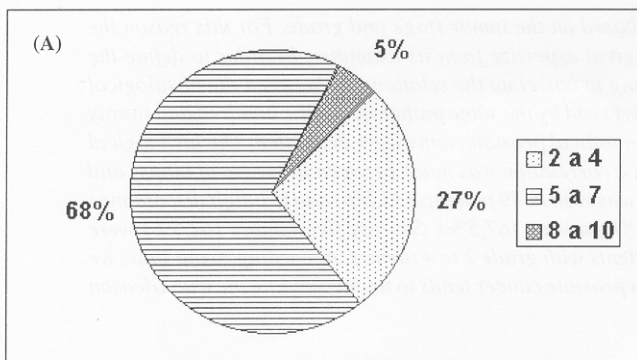
A tabela 4 e a figura 2 mostram a freqüência de discrepâncias na escala de Gleason quando os resultados são agrupados em 2 a 4, 5 a 7 e 8 a 10 e compara a biópsia com o espécimen cirúrgico.

**Tabela 4**

Freqüência de discrepância na graduação pela escala de Gleason agrupada: estudo comparativo entre classificação na biópsia e no espécimen cirúrgico.

Escala de Gleason	Biópsia*		Cirurgia*	
	n	(%)	n	(%)
2 - 4	32	(26,67)	16	(13,33)
5 - 7	82	(68,33)	75	(62,50)
8 - 10	6	(5,00)	29	(24,17)
Total	120	(100,00)	120	(100,00)

\* ( $\chi^2 = 20,11$   $p < 0,0001$ )



**Figura 2** – Freqüência de discrepância na graduação pela escala de Gleason, levando-se em conta a classificação pela biópsia (A) e classificação definitiva no espécimen cirúrgico (B)

## DISCUSSÃO

O estadiamento clínico dos pacientes com câncer da próstata é fundamental para o planejamento terapêutico destes casos. Um problema prático, neste sentido, relaciona-se com o fato de que os métodos de estadiamento são relativamente imprecisos.<sup>12</sup> Ao analisarmos os dados fornecidos pela tabela 1, notamos a migração de pacientes do estágio clínico T1 e T2 para o estágio patológico T3a, como também migração de pacientes T2 e T3a para o estágio patológico N+.

Este achado foi referido na literatura. Em 312 pacientes com estágio clínico B submetidos à prostatectomia radical, Stamey et al encontraram mais de 50% dos pacientes com doença avançada e 31% dos casos com doença extraprostática.<sup>13</sup>

Oesterling et al mostraram similaridade no comportamento patológico dos tumores estadiados clinicamente como B0 e B1, tendo observado uma associação com doença avançada em quase 50% dos casos.<sup>14</sup> Bostwick estudou 316 pacientes submetidos à biópsia de próstata e cotejou os dados obtidos com os do espécimen cirúrgico. Também descreveu o subestadiamento clínico em 40% dos casos.<sup>15</sup> Estes dados estão de acordo com a literatura, onde encontramos de 30% a 69% de subestadiamento clínico nos pacientes classificados como T2 e que após a prostatectomia radical apresentam-se no estágio patológico T3.<sup>3,16-19</sup>

Em nossa casuística, a extensão do tumor primário foi subestimada, pelo estadiamento clínico em 40% dos nossos 120 pacientes; estes resultados demonstram que os exames utilizados para tanto (toque retal, antígeno específico da próstata e biópsia da próstata) não atingiram o objetivo essencial na precisão do estadiamento clínico e explicam a migração dos pacientes estádios clínicos T1 e T2 para os estádios patológicos T3 e N+.

Ao estudarmos a correlação entre o estágio patológico e a escala de Gleason, notamos a maior prevalência dos tumores bem e moderadamente diferenciados (escala de Gleason 2 a 4 e 5 a 7) no estágio patológico T2, representando quase 95% deste total. Por outro lado, no estágio patológico T3 existiu uma maior prevalência dos tumores moderadamente diferenciados e indiferenciados, contribuindo com 95% do total. O estágio patológico N+ está representado igualmente pelos tumores moderadamente diferenciados (5 a 7) e indiferenciados (8 a 10). De um modo geral, os vários autores obtiveram resultados semelhantes àqueles por nós alcançados, existindo uma associação linear entre estádios maiores e graduação histológica mais alta, determinada pelas biópsias.<sup>10,20</sup> De novo, vários autores demonstraram que pacientes com doença de alto grau são, freqüentemente, subestadiados clinicamente.<sup>21,22</sup>

Realizamos o estudo comparativo entre biópsia prostática e o espécimen cirúrgico através da escala de Gleason, observando num total de 120 pacientes, plena concordância em 32,50% dos casos. Estudos da correlação dos achados histológicos nas biópsias e nos espécimes cirúrgicos vêm

sendo desenvolvidos desde 1980, quando Kastendieck observou 63% de exata correlação, utilizando a diferenciação glandular como sistema de gradação tumoral.<sup>1</sup> A seguir, Catalona et al observaram 59% de concordância, Lange e Narayan, 74% de concordância, seguindo-se outros autores onde a correlação exata oscilou entre 30% e 51%.<sup>2,3,4,23</sup> O resultado obtido em nosso estudo, de 32,50% de concordância, está dentro da faixa de 26% a 74% descrita na literatura. Maior será a concordância quanto menor for o número de casos de baixo grau, 2 a 4 pela escala de Gleason.<sup>20</sup>

Ao considerarmos a variação de  $\pm 1$  unidade encontramos em nosso trabalho 42 pacientes (35%) assim catalogados e que quando somados àqueles exatamente correlacionados (32,50%) representam um total de concordância da ordem de 67,50% dos casos. Nas diferentes séries publicadas, a concordância de  $\pm 1$  unidade varia de 34% a 94% (23, 24). O nosso resultado de 67% está dentro dos parâmetros observados por outros autores.

A discrepância observada nos índices de subgradação varia entre 21%<sup>10</sup> e 57%.<sup>19</sup> O nosso índice de subgradação atingiu 62,50% dos casos e deve-se em grande parte ao impor-

tante contingente de 32 casos de biópsias catalogadas na escala 2 a 4. Praticamente em todas as séries publicadas, os mais freqüentes achados de subgradação foram nos tumores de baixo grau, contribuindo também, para isto, a amostragem erroneamente obtida pela agulha de biópsia, o caráter heterogêneo do câncer da próstata e a metodologia da biópsia prostática com agulha.

O fato de que 50% dos casos da escala 2 a 4 tenham sido subgraduados já fora estudado por Epstein, que referiu o erro na subgradação, pela biópsia da próstata, em cerca de 21%. Este erro está freqüentemente associado ao fato dos patologistas não darem valor, ou mesmo, não detectarem focos tumorais menores do que 3mm, mas representativos do maior grau tumoral no espécimen cirúrgico.<sup>10</sup>

Este mesmo autor, em outro estudo, analisou pacientes no estágio clínico T1c, graduados pela biópsia na escala 2 a 4, e encontrou tumor de maior significado dentro do espécimen cirúrgico, em 55% dos pacientes.<sup>25</sup> Estes achados foram também encontrados em nossa casuística, onde 50% dos casos catalogados patologicamente como escala 2 a 4 apresentavam doença extraprostática.

## ABSTRACT

*The treatment of patients with adenocarcinoma of the prostate is based on the tumor stage and grade. For this reason the interpretation of the biopsy specimen is crucial and demands a great expertise from its examiner. In order to define the accuracy of biopsy interpretation we settled the present study, trying to correlate the relationship between the histological grade of the biopsy specimens and the definitive pathological report read by the same pathologist. One hundred and twenty patients with localized prostate cancer stages T1 – T3a submitted to radical prostatectomy were evaluated. The histological grade of the tumor was defined using the Gleason score system and a correlation was made between the score of biopsy and the surgical specimens. Complete agreement of the Gleason score was seen in 39 patients (32,5%) and if 1 digit discordance ( $\pm 1$  Gleason score) was not considered, agreement was seen in 81 patients (67,5%). Seventy five tumors (62,5%) were undergraded and the rate of discordance was more common in patients with grade 2 to 4 tumors. According to our data, we conclude that the histological evaluation of the biopsy specimen in prostate cancer tends to underevaluate the true Gleason score of the tumor.*

**Key Words:** Prostate cancer; Prostate biopsy; Gleason score.

## REFERÊNCIAS

1. Kastendieck H – Morphologic des prostaticarzinoms in stanz biopsien und toalem prostatektomien. Untersuchungen zur frage der relevanz biopsischer befundaussagen. Pathologie 2:31, 1980. In Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR: *J Urol* 1982;127:919-922.
2. Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR – Grading errors in prostatic needle biopsies: relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. *J Urol* 1982;127:919-922.
3. Lange PH, Narayan P – Understaging and undergrading of prostate cancer. *Urology* 1983;21:113-118.
4. Garnett JE, Oyasu R, Grayhack JT – The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleasons classification of radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1984;131:690-693.
5. Bostwick DG – Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *J Surg Pathol* 1994; 18:796-803.
6. Humphrey PA, Baty J, Keetch D – Relationship between serum prostate specific antigen, needle biopsy findings, and histopathologic features of prostatic carcinoma in radical prostatectomy tissues. *Cancer* 1995; 75:1842-1849.
7. Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, et al – Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1995;75:530-538.
8. Kojima M, Troncoso P, Babaian RJ – Use of prostate specific antigen and tumor volume in predicting needle biopsy grading error. *Urology* 1995;45:807-812.

9. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, et al – Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 1994;44:371-376.
10. Epstein JI – The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer* 1996;78: 350-356.
11. Gleason DF – Histologic grading in clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum, M (eds). *Urologic Pathology - The prostate*. Philadelphia, Lea Febiger, 1977, pp.171-197.
12. Srougi M – “Câncer da Próstata”. In Srougi M, Simon SD (eds): *Câncer Urológico*. 2a.ed. São Paulo: Ed. Platina, 1996, pp.281-359.
13. Stamey TA, McNeal JE – “Adenocarcinoma of the prostate”. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al (eds): *Campbell's Urology*. 6ª edição. Philadelphia: W B Saunders, 1992, pp.1159-1221.
14. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, et al – PSA-detected (clinical stage T1c or BO) prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20:687-693.
15. Bostwick DG – Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *J Surg Pathol* 1994a; 18:796-803.
16. Bigg SW, Kavoussi LR, Catalona WJ – Role of nerve-sparing radical prostatectomy for clinical stage B2 prostate cancer. *J Urol* 1990; 144:1.420-1.423.
17. Kileen KP, Libertino JÁ, Sughayer MA, et al – Pathologic review of consecutive radical prostatectomy specimens. Nerve sparing versus nonnerve sparing. *Urology* 1991;38:212-215.
18. Ravery V, Szabo J, Toublane M, et al – A single positive prostate biopsy in six does not predict a low-volume prostate tumour. *Br J Urol* 1996;77:724-728.
19. Thickman D, Speers WC, Philpott PJ, et al – Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1996;156:110-113.
20. Spiers SE, Cibull ML, Wood DP Jr, et al – Gleason histologic grading in prostatic carcinoma correlation of 18 gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118: 705-708.
21. Paulson DF – Assessment of anatomic extent and biologic hazard of prostatic adenocarcinoma. *Urology* 1980;15:537-541.
22. Kramer AS, Spahr J, Brendler CB, et al – Experience with Gleason's histopathologic grading in prostate cancer. *J Urol* 1980;124: 223-225.
23. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, et al – Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997; 157:559-562.
24. Tannenbaum M, Tannenbaum S, De Sanctis PN, et al – Prognostic significance of nucleolar surface area in prostate cancer. *Urology* 1982;19:546-551.
25. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al – Pathological and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994a; 271:368-374.

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA**

Dr. José Cury  
Rua Leandro Dupret, 204 – cj.44  
04025-010 – São Paulo – SP