

**NICOLE MOREM PILAU**

**RELAÇÃO DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO, DO  
ESCORE DE GLEASON E DA PERCENTAGEM DE TUMOR  
NA BIÓPSIA COM O ESTADIAMENTO PATOLÓGICO NO  
CÂNCER DE PRÓSTATA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em Medicina**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**NICOLE MOREM PILAU**

**RELAÇÃO DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO,  
ESCORE DO GLEASON E DA PERCENTAGEM DE TUMOR  
NA BIÓPSIA COM O ESTADIAMENTO PATOLÓGICO NO  
CÂNCER DE PRÓSTATA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em Medicina**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima**

**Professor Orientador: Prof. Dr. Rogério Paulo Moritz**

**Professor Co-orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Beatriz Cacesse Shiozawa**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

*Dedico este trabalho a minha família: Iara, Daltro, Miriam e Grazielle, que proporcionou condições para que eu pudesse chegar até aqui; e me dá forças para eu seguir ainda mais adiante.*

## AGRADECIMENTOS

A meus pais, Daltro Antonio Pilau e Miriam Rejane Morem, companheiros dessa longa caminhada que é a vida, por serem meu porto-seguro em todos os momentos e por me amar incondicionalmente.

A minha avó, Iara Terra Morem, por sempre ter ótimas idéias e me amparar nos momentos complicados tanto na vida acadêmica quanto na vida pessoal.

A minha irmã, Grazielle Morem Pilau, amiga inseparável, por amadurecer comigo e fazer nossa relação sempre melhor.

A José Eduardo Moritz, amor da minha vida, por estar ao meu lado, me dando força, incentivo, me compreendendo, dando apoio e carinho nos bons momentos e nos difíceis, tornando meus dias mais felizes; e por sua participação indispensável para a finalização desse trabalho .

Ao Dr. Rogério Paulo Moritz, por ser uma pessoa admirável, dedicando-se inteiramente ao ensino de seus alunos, por me atender prontamente sempre que precisei e especialmente, por me receber carinhosamente, assim como sua esposa, Leila Mara Cimardi Moritz, e se tornarem minha segunda família.

A Pablo Fernando Lauxen, meu querido amigo e companheiro de todas as horas, pelos momentos de descontração durante o trabalho desgastante, pela imensa ajuda na realização dessa pesquisa e por suas ilustrações gentilmente cedidas.

A Maria Eduarda de Castro Baptista Vallim, minha super amiga e companheira, grande incentivadora nas horas de estudo, pelos momentos de muitos sorrisos.

A meu colega e amigo André Luis Dória, pelo apoio e companhia.

A meus colegas e amigos que foram indispensáveis para que o curso fosse inesquecível.

À Dra. Maria Beatriz Cacesse Shiozawa e à Dra. Mariuccia Grace Scott Brusa pela ajuda, conhecimento compartilhado e acolhimento em seu local de trabalho, sem isso não poderia realizar essa pesquisa.

Ao Dr. Antonio Fernando Boing pela sua imensa paciência e participação na análise estatística desse trabalho e pelas palavras de incentivo quando pensei estar tudo perdido.

Aos funcionários do laboratório Macro & Micro e do Ultralitho Centro Médico pelo acolhimento e ajuda.

## RESUMO

**Objetivos:** Correlacionar valor do antígeno prostático específico (PSA) pré-operatório, escore de Gleason da biópsia e percentagem total do tumor na amostra da biópsia (PTTAB) com o estadiamento patológico. Verificar o percentual de doença intra (DIP) e extraprostática (DEP). Traçar o perfil dos pacientes estudados.

**Métodos:** Foram estudados os prontuários de 83 pacientes com diagnóstico câncer de próstata clinicamente localizado e submetidos a prostatectomia radical retropúbica. Os parâmetros levantados, como valor do PSA, escore de Gleason, PTTAB e estadiamento patológico, foram categorizados. Essas 3 primeiras variáveis foram então correlacionadas com achados de doença intra e extraprostática.

**Resultados:** A média de idade foi de 63,5 anos. A média do valor do PSA foi de 8,35 ng/mL e da PTTAB foi de 10,95%. A maioria dos pacientes apresentava valor do PSA entre 4,1 e 10 ng/mL (72,3%), escore de Gleason de 7 (54,2%) e estadiamento patológico pT2c (49,4%). A percentagem de DIP foi de 90,4% e de DEP 9,6%. A relação do valor do PSA, do escore de Gleason e da PTTAB com o estadiamento patológico foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

**Conclusões:** O valor do PSA, o escore de Gleason e a percentagem total do tumor estão relacionados com o estadiamento patológico. A maioria dos pacientes apresentava doença intraprostática. O perfil dos pacientes foi de idade em torno de 64 anos, com valor do PSA entre 4,1 e 10 ng/mL, escore de Gleason 7, percentagem total do tumor na biópsia de 10,95% e estadiamento patológico pT2c.

## ABSTRACT

**Objective:** To verify the relationship between the preoperative serum prostate specific antigen levels (PSA), Gleason score on biopsy and percentage of tissue affected by cancer on biopsy and pathological stage. To verify the percentage of confined and non-confined disease. To describe the patient's clinical and epidemiologic profile.

**Method:** We studied the medical records of 83 patients with clinically localized prostate cancer who underwent radical prostatectomy. The value of PSA, Gleason score, percentage of tissue affected by cancer and pathological stage were categorized. The last 3 of them were compared with organ-confined or non-confined disease.

**Results:** The mean age was 63.5 years old. The mean value of PSA and percentage of tissue affected by cancer was 8.35 ng/mL and 10.95%, respectively. Most patients had the PSA value between 4,1 and 10 ng/mL, representing 72.3%. Gleason score of 7 corresponded to 54.2% and main pathological stage of pT2c. The percentage of organ-confined disease was 90.4% and non-confined, 9.6%. The relationship between value of PSA, Gleason score and percentage of tissue affect by cancer and pathologic stage was statistically significant ( $p < 0,001$ ).

**Conclusions:** There is a relationship between value of prostate specific antigen, Gleason score and percentage of tissue affected by cancer and pathological stage. Most patients had organ-confined disease. The patients' profile was 64 years old, with PSA between 4,1 and 10 ng/mL, Gleason score of 7, 10.95% of tissue affected by cancer and pT2c pathological stage.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Média, mediana, valores mínimo e máximo do PSA e da percentagem total de tumor na amostra da biópsia .....	13
<b>Tabela 2</b> – Distribuição dos pacientes em relação às categorias do PSA.....	14
<b>Tabela 3</b> – Distribuição dos pacientes em relação às categorias do escore de Gleason.....	14
<b>Tabela 4</b> – Distribuição dos pacientes em relação às categorias de percentagem total de tumor na amostra da biópsia.....	15
<b>Tabela 5</b> – Distribuição não-categorizada dos pacientes em relação ao escore de Gleason...	15
<b>Tabela 6</b> – Distribuição não-categorizada dos pacientes em relação ao estadiamento patológico.....	16
<b>Tabela 7</b> – Relação entre o valor do PSA e doença intra e extraprostática.....	17
<b>Tabela 8</b> – Relação entre escore de Gleason e doença intra e extraprostática.....	17
<b>Tabela 9</b> – Relação entre percentagem total de tumor na amostra da biópsia e doença intra e extraprostática.....	18
<b>Tabela 10</b> – Distribuição dos pacientes em relação às categorias do PSA e o estadiamento patológico.....	18
<b>Tabela 11</b> – Distribuição dos pacientes em relação às categorias do escore de Gleason e o estadiamento patológico.....	19
<b>Tabela 12</b> – Distribuição dos pacientes em relação às categorias da percentagem total de tumor na amostra da biópsia e o estadiamento patológico.....	19
<b>Tabela 13</b> – Comparação da percentagem de doença extraprostática em relação às categorias de PSA com dados da literatura.....	21
<b>Tabela 14</b> – Comparação da percentagem de doença extraprostática em relação às categorias do escore de Gleason com dados da literatura.....	22

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CaP	Câncer de próstata
COBEU	Comitê brasileiro de estudos em uro-oncologia
DEP	Doença extraprostática
DIP	Doença intraprostática
HPB	Hiperplasia prostática benigna
INCA	Instituto Nacional de Câncer
PRR	Prostatectomia radical retropúbica
PSA	Sigla em inglês para antígeno prostático específico
PTTAB	Porcentagem total de tumor na amostra da biópsia
RNM	Ressonância nuclear magnética
SEER	Surveillance epidemiology and results
TC	Tomografia computadorizada
TR	Toque retal
UCM	Ultralitho Centro Médico
USTR	Ultra-sonografia transretal



## SUMÁRIO

<b>FALSA FOLHA DE ROSTO</b> .....	i
<b>FOLHA DE ROSTO</b> .....	ii
<b>DEDICATÓRIA</b> .....	iii
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iv
<b>RESUMO</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	viii
<b>SUMÁRIO</b> .....	ix
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	8
<b>2.1 Objetivo principal</b> .....	8
<b>2.2 Objetivos secundários</b> .....	8
<b>3 MÉTODOS</b> .....	9
<b>3.1 Delineamento da pesquisa</b> .....	9
<b>3.2 Local</b> .....	9
<b>3.3 População do estudo</b> .....	9
<b>3.4 Amostra</b> .....	9
<b>3.5 Informações clínicas, anatomopatológicas e critérios de avaliação</b> .....	9
<b>3.6 Análise estatística</b> .....	11
<b>3.7 Aspectos éticos</b> .....	12
<b>4 RESULTADOS</b> .....	13
<b>4.1 Estudo do valor do PSA pré-operatório versus doença intra e extraprostática</b> ....	16
<b>4.2 Estudo do escore de Gleason versus doença intra e extraprostática</b> .....	17
<b>4.3 Estudo da percentagem total de tumor na amostra da biópsia versus doença intra e extraprostática</b> .....	17
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	20
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	25
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	26
<b>NORMAS ADOTADAS</b> .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a doença maligna mais diagnosticada em homens. Segundo dados americanos, 1 em cada 6 homens terão diagnóstico de câncer de próstata ao longo da vida. Estima-se que sejam diagnosticados em 2006, naquele país, cerca de 234 mil casos de câncer de próstata e que essa doença seja responsável por 27 mil óbitos.<sup>1</sup> A idade média ao diagnóstico é de 68 anos e o óbito geralmente ocorre por volta de 80 anos.<sup>2</sup>

No Brasil, o câncer de próstata é o mais freqüente em todas as regiões do país entre o total de tumores, excetuando pele não-melanoma, e é a segunda causa de óbitos por câncer em homens, sendo superado apenas pelo de pulmão.<sup>3</sup> Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima-se para 2006 a ocorrência de 47.280 casos novos, correspondendo a um risco estimado de 51 casos novos a cada 100 mil homens.<sup>4</sup>

De acordo com dados do Registro de Câncer de Base Populacional da Grande Florianópolis no ano 2000, o câncer de próstata corresponde a cerca de 55% das neoplasias urogenitais malignas masculinas. O pico de incidência é entre 80 a 84 anos e a taxa bruta de incidência é de 39,3 casos para cada 100 mil homens.<sup>5</sup>

O principal tipo histológico é o adenocarcinoma, correspondendo a 95% de todas as neoplasias malignas da próstata; o restante compreende casos de sarcoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de células transicionais. Os adenocarcinomas localizam-se na zona periférica da glândula em cerca de 75% dos casos, na zona transicional em aproximadamente 25% e na zona central em menos de 5%.<sup>6</sup>

A disseminação do CaP ocorre por invasão local direta, linfática e hematogênica, em geral nesta ordem. A extensão local envolve mais comumente vesículas seminais e base da bexiga urinária, neste caso podendo resultar em obstrução ureteral. A disseminação linfática compromete inicialmente linfonodos obturadores, seguidos pelos perivesicais, hipogástricos, ilíacos, pré-sacros e paraaórticos.<sup>7</sup> A invasão dos espaços perineurais é precoce e não significa necessariamente presença de metástases em linfonodos.<sup>8</sup> A disseminação hematogênica ocorre principalmente para os ossos, sobretudo esqueleto axial, pulmões, bexiga, fígado, glândulas adrenais, pleura e rins.<sup>8, 9</sup> Em razão da glândula prostática não dispor de uma verdadeira cápsula o termo “extensão extraprostática” é preferível ao termo “penetração capsular” para caracterizar quando um tumor se estende para o tecido periprostático.<sup>9</sup>

Os adenocarcinomas da próstata, à semelhança da maioria das outras formas de câncer, são classificados em graus e estágios. Dentre os vários sistemas de graduação descritos, o de Gleason é o mais utilizado. Segundo esse sistema, o carcinoma prostático é estratificado em cinco graus com base nos padrões arquiteturais glandulares identificados em pequeno aumento.<sup>10</sup> O grau 1 representa os tumores bem diferenciados, com padrão arquitetural glandular preservado, enquanto os tumores do grau 5 não apresentam diferenciação glandular. Os outros graus se enquadram entre esses extremos. Como a maioria dos tumores apresenta mais de um grau, atribui-se um grau primário ao padrão dominante e um grau secundário ao padrão subdominante. Os dois graus numéricos são então somados para obter-se o escore de Gleason. Os tumores com grau único são tratados como se os graus primário e secundário fossem os mesmos, portanto o número é dobrado. Esse escore varia, então, de 2 a 10 e pode ser assim classificado: a) 2 a 4: tumores bem diferenciados; b) 5 e 6: tumores moderadamente diferenciados e c) 7 a 10: tumores pouco diferenciados ou indiferenciados. O escore de Gleason tem uma importância especial no câncer prostático porque possui uma boa correlação com o prognóstico.<sup>7</sup> Alguns estudos demonstraram que a presença de um terceiro grau influenciaria no prognóstico.<sup>11, 12, 13</sup> McWilliam *et al.*<sup>14</sup> expuseram as dificuldades em graduar e estadiar o carcinoma prostático devido a sua heterogeneidade. Sendo assim, a International Society of Urological Pathology reuniu-se em 2005 para discutir e definir modificações no sistema de Gleason.<sup>10</sup> Portanto, mesmo após 40 anos de sua descrição inicial, esse sistema permanece como um dos mais importantes preditores do prognóstico do CaP.<sup>15</sup>

A tríade, PSA (sigla em inglês para antígeno prostático específico), toque retal (TR) e ultra-sonografia transretal (USTR) de próstata, é usada para diagnóstico precoce do CaP, sendo que os dois primeiros são testes efetivos e de primeira escolha.<sup>9</sup> A detecção do câncer em estágios iniciais permite um melhor prognóstico quando comparado aos estágios mais tardios pois o tratamento se mostra mais eficaz quando o tumor é localizado.<sup>14</sup>

O PSA é uma protease sérica produzida por células epiteliais da próstata. Essa é secretada em altas concentrações no fluido seminal e está envolvida no processo de clivagem e liquefação do coágulo seminal formado após a ejaculação.<sup>7, 9</sup> No plasma, essa protease é encontrada em baixas concentrações e circula como um complexo ligada a dois inibidores de protease, a alfa1-antiquimiotripsina e beta2-macroglobulina, mas pode ser encontrada na forma livre. A medida dos níveis de PSA é realizada por radioimunoensaio e corresponde ao PSA livre mais o PSA ligado a antiquimiotripsina. A faixa normal varia de 0 a 4 ng/mL, mas alguns autores utilizam 2,8 ng/mL ou menos como ponto de corte.<sup>16, 17</sup>

A produção do PSA é fortemente influenciada pela ação de androgênios e, na ausência de CaP, seus níveis variam com a idade, raça e volume prostático. Nos casos de adenocarcinoma de próstata, cada grama de tecido neoplásico aumenta os níveis séricos de PSA em 3,5 ng/mL, indicando que quanto maior o valor de PSA, maior é o volume e mais alto é o estadiamento do tumor. Elevações podem ocorrer como resultado de uma desestruturação da arquitetura normal da glândula prostática, o que permite a difusão do PSA no tecido prostático e acesso à circulação sanguínea. Isso pode acontecer nas doenças prostáticas como na hiperplasia prostática benigna (HPB), na prostatite e no câncer, e na manipulação da próstata, como no exame de toque retal e biópsias.<sup>9</sup> Portanto, o PSA é específico da glândula prostática, mas não exclusivo de malignidade.<sup>18</sup> A sensibilidade e especificidade na detecção de câncer de próstata em dois anos de rastreamento é de, respectivamente, 73,2% e 85,4%, utilizando como ponto de corte níveis de 4ng/mL.<sup>19</sup> Embora o PSA não seja tão eficaz em detectar câncer em homens com HPB quanto naqueles sem, seu uso rotineiro complementa o exame de toque retal e também permite detectar tumores ainda órgão-confinados.<sup>9, 20</sup> A partir desses dados, preconizaram-se vários refinamentos na estimativa e na interpretação dos valores do PSA, incluindo a razão entre o valor do PSA sérico e o volume da glândula, conhecida como densidade do PSA, a velocidade das alterações dos níveis de PSA ao longo do tempo e a relação entre a dosagem do PSA livre e do total.<sup>7</sup>

O toque retal é um método tradicional e simples de avaliar localmente a extensão do tumor. Porém, é um teste de difícil reprodutibilidade, com baixa sensibilidade, em torno de 59%, e que em geral detecta tumores malignos em estágios mais avançados, quando o tratamento é menos efetivo.<sup>9,21</sup>

A USTR não é recomendada como exame padrão de rastreamento devido ao baixo valor preditivo para detecção precoce do CaP e por ser um método invasivo e de custo elevado.<sup>9</sup> Em razão disso, só é solicitada quando o TR ou as dosagens do PSA apresentam resultados incoerentes ou duvidosos.<sup>6</sup>

A combinação do exame de toque retal e a dosagem dos níveis séricos de PSA é considerada a melhor ferramenta de rastreamento do CaP e tem sido reconhecida apesar da falta de estudos prospectivos randomizados e controlados que comprovem o benefício dessa abordagem, já que a doença raramente causa sintomas até atingir um estágio avançado.<sup>9, 21, 22</sup>

O Instituto Nacional de Cancer recomenda que não se indique o rastreamento populacional até que sejam concluídos os ensaios clínicos atualmente em andamento nos Estados Unidos (Prostate Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) e na Europa

(European Randomized for Prostate Cancer Trial). Entretanto, o INCA segue a mesma conduta do American College of Preventive Medicine que recomenda o rastreamento de oportunidade, ou seja, a sensibilização de homens entre 50 e 70 anos, que procuram os serviços de saúde, sobre a possibilidade de detecção precoce deste câncer por meio da realização do toque retal e dosagem do PSA total, informando-os sobre as limitações, os benefícios e as implicações do rastreamento e tratamento.<sup>23</sup> O United States Preventive Services Task Force e a American Urology Association são radicais nas suas determinações: o primeiro é contra a aplicação de qualquer exame de rastreamento e o segundo é favorável a que todos os homens acima de 50 anos e com expectativa de vida maior que 10 anos façam dosagens de PSA e exame de toque retal.<sup>22</sup>

O diagnóstico do CaP é confirmado pela análise histopatológica do material da biópsia da próstata guiada por USTR que deve ser indicada a todos os pacientes com elevações dos níveis séricos do PSA, após a exclusão de outras causas responsáveis por tais alterações, e àqueles cujo exame de TR seja suspeito independentemente dos níveis de PSA.<sup>9</sup>

A definição do prognóstico no CaP é um desafio por se tratar de uma doença muito heterogênea tanto clínica e morfológicamente quanto a nível biomolecular. O estadiamento clínico e o grau histológico exercem papéis importantes no prognóstico, assim como o PSA que, recentemente, se tornou mais significativo. Outros fatores prognósticos, incluindo fatores biológicos, clínicos e patológicos, são muito estudados, mas sua importância deve ser avaliada em estudos maiores e de valor estatístico mais significativo.<sup>24</sup>

O estadiamento pode ser determinado através de: toque retal, dosagens das fosfatases ácida, alcalina e do PSA, mapeamento ósseo com cintilografia, radiografia do esqueleto, USTR, tomografia computadorizada (TC) ou estudo de ressonância nuclear magnética (RNM) de abdômen e de pelve e linfadenectomia ilíaca.<sup>6</sup> O Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (COBEU) recomenda que o estadiamento clínico deve ser feito unicamente com o toque retal e com PSA. A TC e a RNM não estão indicadas para pacientes com doença localizada e de baixo risco. A cintilografia óssea deverá ser realizada apenas em casos com alto risco de doença extraprostática ou metastática, na presença de sintomas de doença óssea metastática ou na elevação da fosfatase alcalina. A RNM está indicada em caso de dúvida quanto à presença de metástases na cintilografia óssea. A biópsia aspirativa de linfonodos pélvicos aumentados visualizados pela TC é uma alternativa à linfadenectomia.<sup>25</sup>

A Union Internationale Contre le Cancer e o American Joint Committee on Cancer propuseram a utilização do sistema TNM (Quadro 1) em adenocarcinoma de próstata para padronizar a classificação dos pacientes com a doença e permitir estudos comparativos mais

precisos.<sup>26, 27</sup> Esses sistemas são os mais utilizados internacionalmente e foram revistos em 2002.<sup>28</sup>

**Quadro 1 – Classificação internacional TNM**<sup>26,27</sup>

<b>Classificação Clínica TNM</b>	
<b>T - Tumor Primário</b>	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (p.ex., devido a PSA* elevado)
T2	Tumor confinado à próstata*
T2a	Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos
T2b	Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos
T2c	Tumor que envolve ambos os lobos
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática †
T3a	Extensão extracapsular (uni- ou bilateral)
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais)
T4	Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, ou parede pélvica.
<b>Notas:</b> * Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por exame de imagem, é classificado como T1c.	
† A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2 e não como T3.	
<b>N - Linfonodos Regionais</b>	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo regional
<b>M - Metástase à Distância</b>	
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Linfonodo(s) não regional(ais)
M1b	Osso(s)
M1c	Outra(s) localização(ões)

### **pTNM - Classificação Patológica**

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M. Entretanto, não existe a categoria pT1, devido à insuficiência de tecido para determinar a categoria pT superior. As margens cirúrgicas positivas devem ser indicadas pelo descritor R1 (doença residual microscópica).

### **G - Graduação Histopatológica**

GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado.

G1 Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4)

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6)

G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10)

Os tratamentos atualmente disponíveis para o CaP incluem a exérese cirúrgica da próstata, denominada prostatectomia radical, a radioterapia, a braquiterapia, que é a implantação de sementes radioativas na glândula prostática, e a hormonioterapia. O planejamento deverá levar em consideração a extensão da doença, as condições gerais do paciente e sua expectativa de vida.<sup>6</sup> A evolução dos pacientes está relacionada principalmente com a extensão da neoplasia. Dentre os tratamentos, o mais realizado como terapia primária é a prostatectomia radical.<sup>29</sup> A próstata pode ser abordada por via retropúbica, que é a mais utilizada em nosso meio, por via perineal e também por videolaparoscopia. Os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem dessa modalidade terapêutica devem ter doença clinicamente órgão-confinada, expectativa de vida relativamente longa, sendo superior a 10 anos, ausência de fatores de risco cirúrgicos significativos e desejo de se submeter à cirurgia. As principais complicações da cirurgia são impotência sexual e incontinência urinária.<sup>25</sup>

A incidência anual deste câncer sofreu mudanças substanciais nas últimas duas décadas, tendo aumentado de 1988 a 1992, diminuído de 1992 a 1995 e aumentado modestamente desde 1995. Por outro lado, as taxas de mortalidade têm demonstrado declínio desde o começo dos anos 90. Esses dados refletem, em grande parte, a introdução e as mudanças na utilização da dosagem do PSA.<sup>1</sup> Em razão da disseminação de métodos de triagem e possibilidade de diagnóstico da doença em indivíduos assintomáticos, houve um aumento nas taxas de incidência entre homens com 50 a 59 anos. Assim, o carcinoma de próstata, que antes era uma doença predominantemente de idosos, passou a ser uma doença da meia-idade.<sup>9</sup>

Somado às mudanças na incidência desse câncer, observou-se um aumento significativo da proporção de homens com tumores confinados ao órgão e a redução da quantidade de doenças localmente avançadas (estadiamentos T3 a T4) e metastáticas.<sup>30, 31, 32</sup>

Segundo dados do Surveillance Epidemiology and Results (SEER), 91% dos casos diagnosticados são confinados à próstata ou com metástase regional para linfonodos, 5% têm metástases à distância e em 4% o estadiamento é desconhecido. A sobrevida em 5 anos desses pacientes é, respectivamente, 100%, 33,3% e 79,5%.<sup>2</sup> Por ser uma opção de tratamento eficaz, a percentagem de homens que realiza prostatectomia radical tem aumentado.<sup>9, 28</sup> Entretanto, na análise do estadiamento patológico, uma parte dos casos tratados com cirurgia apresenta extensão extraprostática ou acometimento de linfonodos pélvicos, sendo, portanto, potencialmente incuráveis se terapias adjuvantes não forem utilizadas.<sup>17, 33, 34</sup>

Diante da longa experiência adquirida nesses últimos anos em relação ao diagnóstico e ao tratamento do CaP e das mudanças que foram observadas, é necessário maior conhecimento sobre o comportamento dessa doença. O estudo de ferramentas pré-operatórias confiáveis em prever o estadiamento patológico e identificar aqueles pacientes com risco de recorrência bioquímica, que é definida por elevação dos níveis de PSA no pós-operatório, pode auxiliar na decisão terapêutica mais adequada para cada paciente e indicar o prognóstico.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo principal**

O presente estudo visa correlacionar o valor do antígeno prostático específico pré-operatório, o valor do escore de Gleason da biópsia e a percentagem total de tumor na amostra da biópsia com o estadiamento patológico da peça cirúrgica.

### **2.2 Objetivos secundários**

Verificar o percentual de doença intra e extraprostática em pacientes submetidos à prostatectomia radical retropúbica.

Traçar o perfil dos pacientes utilizando os parâmetros clínicos e anatomopatológicos estudados.

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Delineamento da pesquisa**

Foi realizado um estudo retrospectivo, transversal e analítico.

### **3.2 Local**

A pesquisa foi realizada nas instituições: Ultralitho Centro Médico (UCM) e Macro & Micro Anatomia Patológica, ambas localizadas em Florianópolis/SC.

### **3.3 População do estudo**

A população do estudo foi constituída por pacientes submetidos a prostatectomia radical retropúbica (PRR) no Ultralitho Centro Médico com diagnóstico de câncer de próstata clinicamente localizado, confirmado através de biópsia prostática transretal guiada por ultrasonografia, cujos exames anatomopatológicos da biópsia e peça cirúrgica foram analisados pelo laboratório de anatomia patológica Macro & Micro.

### **3.4 Amostra**

Inicialmente foram listados do banco de dados do laboratório Macro & Micro os pacientes com exames anatomopatológicos de próstata provenientes do UCM. O período estudado foi de 1º de janeiro de 2002 a 31 de junho de 2006. A partir dessa lista, foram selecionados os aqueles que possuíam tanto o laudo da biópsia como a análise da peça cirúrgica.

Além dos dados anatomopatológicos, também foram obtidos os parâmetros clínicos através de consulta de prontuários no sistema do UCM.

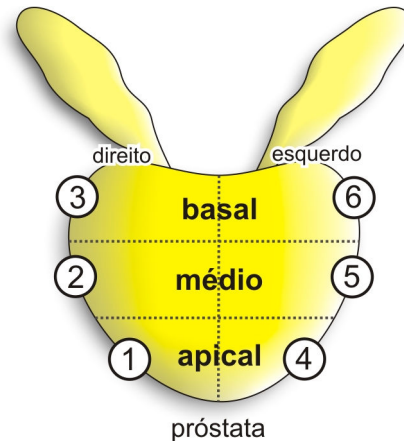
Foram excluídos do estudo os pacientes que realizaram previamente outro tipo de tratamento para o câncer prostático, como radioterapia e/ou hormonioterapia. Os pacientes que não possuíam em seus registros todos os dados necessários também não foram incluídos na pesquisa.

### **3.5 Informações clínicas, anatomopatológicas e critérios de avaliação**

Foram obtidos os seguintes dados dos prontuários analisados e exames anatomopatológicos: valor da última dosagem do nível de PSA total, escore de Gleason e

percentagem total de tumor, ambos obtidos na análise do material da biópsia, e estadiamento patológico da peça cirúrgica. Foi adotado o último valor do PSA pré-operatório, dosado antes da biópsia e no máximo 6 meses antes da cirurgia. A classificação do estadiamento patológico foi baseada na classificação internacional TNM.<sup>26, 27</sup>

As amostras de tecido prostático foram colhidas em sextantes (apical direito, médio direito, basal direito, apical esquerdo, médio esquerdo e basal esquerdo) conforme esquema na Figura 1.

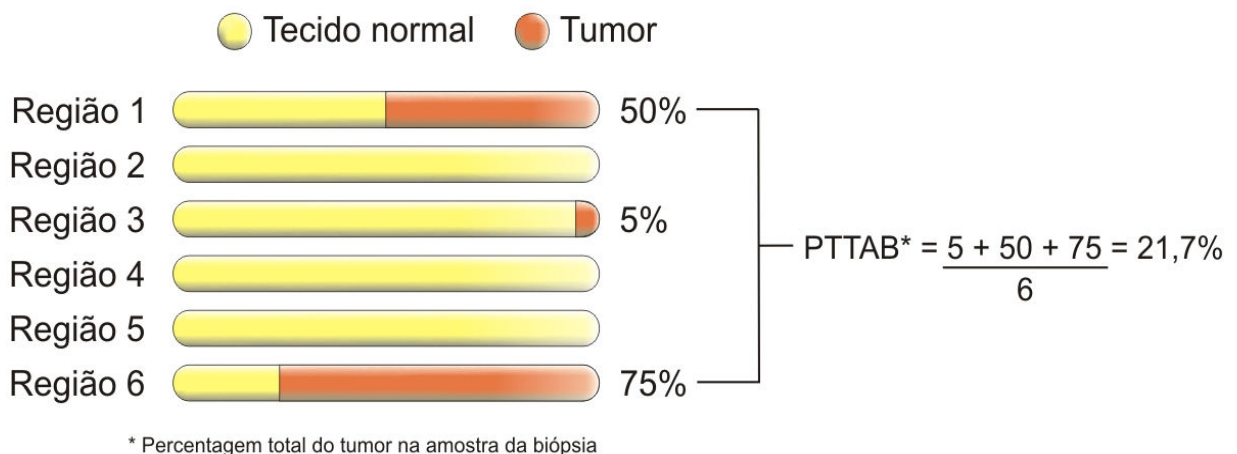


**Figura 1** –Esquema representando os sextantes da próstata.

Em média, são colhidos dois fragmentos de cada sextante, sendo também colhidas amostras de outras regiões quando suspeitas.

Todas as amostras positivas para malignidade receberam um escore de Gleason.

A percentagem total de tumor na amostra da biópsia (PTTAB) foi definida através do seguinte cálculo: somatório das percentagens totais de cada região (sextante) da próstata dividido pelo número de regiões que foram amostradas, exemplificada na Figura 2.



**Figura 2** – Exemplo do cálculo da percentagem total de tumor na amostra da biópsia

A PTTAB, o valor do PSA e o valor do escore de Gleason foram distribuídos em categorias (Quadro 2) e correlacionados com o estadiamento anatomopatológico do espécime da PRR. Para realizar a análise estatística o estadiamento patológico foi dividido em doença intraprostática ou tumor órgão-confinado (DIP) e doença extraprostática (DEP). Definiu-se como DIP os estadiamentos patológicos pT2a, pT2b, pT2c e pT3a(R1); e como DEP os estadiamentos pT3a e pT3b.

**Quadro 2** – Categorias do PSA, escore de Gleason e percentagem total de tumor na amostra da biópsia

<u>PSA</u>	
Grupo 1	→ 0 a 4 ng/mL
Grupo 2	→ 4,1 a 10,0 ng/mL
Grupo 3	→ 10,1 a 20,0 ng/mL
Grupo 4	→ > 20,0 ng/mL
<u>Escore de Gleason</u>	
Grupo 1	→ 2 a 4 (bem diferenciados)
Grupo 2	→ 5 e 6 (moderadamente diferenciados)
Grupo 3	→ 7
Grupo 4	→ 8 a 10
	} (pouco diferenciados ou indiferenciados)
<u>Percentagem total de tumor na amostra da biópsia</u> (grupos categorizados em tercís)	
Grupo 1	→ 1% a 3,30% de tumor no total da amostra
Grupo 2	→ 3,31% a 10,80% de tumor no total da amostra
Grupo 3	→ > 10,80% de tumor no total da amostra

### 3.6 Análise estatística

Os dados foram tabulados no programa EpiData versão 3.0 e analisados por meio do programa EpiInfo versão 3.3.2. Os gráficos e tabelas foram elaborados com os programas Microsoft® Word 2002 e Microsoft® Excel 2002.

A análise estatística da relação do PSA, do escore de Gleason e da percentagem total de tumor na amostra da biópsia com a percentagem de pacientes com doença intra e

extraprostática foi efetuada através do teste exato de Fisher. Foi adotado o valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

### **3.7 Aspectos éticos**

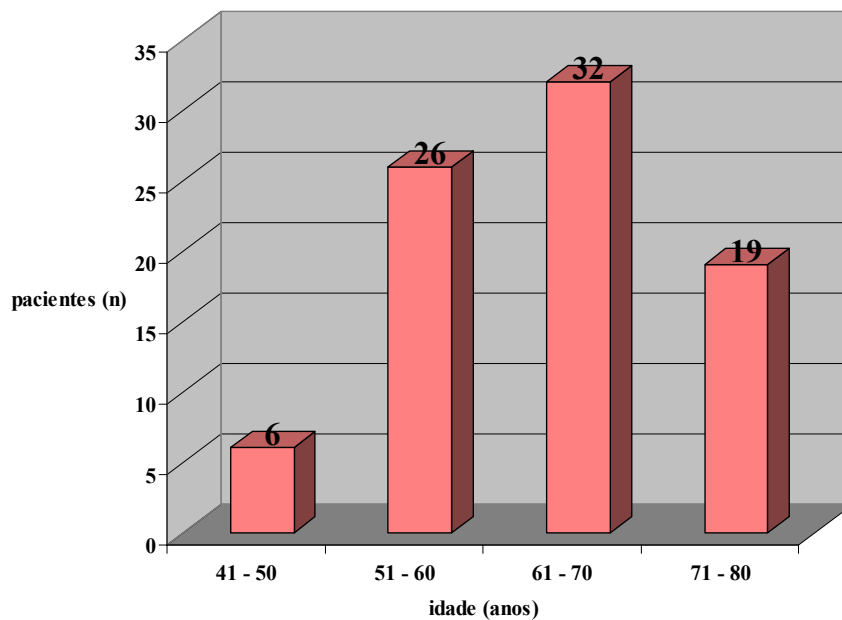
O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob inscrição nº 200/06.

## 4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo um total de 83 pacientes, uma vez que 2 (2,4%) foram excluídos por tratamento prévio com hormônios e 1 (1,2%) por tratamento prévio com radioterapia.

A média de idade dos pacientes incluídos no estudo foi de 63,5 (42 - 80) anos.

A Figura 3 mostra a distribuição dos pacientes por faixa etária classificadas em décadas. O pico de incidência do diagnóstico de câncer de próstata foi entre os 61 e 70 anos. Não foi evidenciado na amostra pacientes com idade inferior a 40 anos ou superior a 80 anos.



**Figura 3** – Distribuição dos pacientes por faixa etária

A Tabela 1 mostra a média, a mediana, os valores mínimo e máximo do PSA e percentagem total de tumor na amostra da biópsia.

**Tabela 1** – Média, mediana, valores mínimo e máximo do PSA e da percentagem total de tumor na amostra da biópsia

	PSA* (ng/mL)	PTTAB <sup>†</sup> (%)
<b>Média</b>	8,35	10,95
<b>Mediana</b>	6,30	5,80
<b>Mínimo</b>	1,03	1,00
<b>Máximo</b>	77,00	80,00

\*PSA = antígeno prostático específico.

<sup>†</sup>PTTAB= percentagem total de tumor na amostra da biópsia.

As Tabelas 2, 3, e 4 mostram a distribuição dos pacientes segundo as categorias do PSA, do escore de Gleason e da percentagem total de tumor na amostra da biópsia, respectivamente.

**Tabela 2** – Distribuição dos pacientes em relação às categorias do PSA

<b>PSA* (ng/mL)</b>	<b>Frequência</b>
<b>0 - 4</b>	11 (13,3%)
<b>4,1 - 10</b>	60 (72,3%)
<b>10,1 - 20</b>	7 (8,4%)
<b>&gt; 20</b>	5 (6,0%)
<b>Total</b>	<b>83</b>

\*PSA = antígeno prostático específico.

Observou-se que o nível sérico de PSA em 60 dos 83 pacientes incluídos no estudo estava entre 4,1 e 10 ng/mL, correspondendo a 72,3%. Além disso, 11 pacientes (13,3%) tinham níveis de PSA inferior a 4 ng/mL, sendo a segunda categoria mais freqüente. Apenas 5 pacientes (6%) apresentavam níveis séricos de PSA maiores que 20 ng/mL.

**Tabela 3** – Distribuição dos pacientes em relação às categorias do escore de Gleason

<b>Escore de Gleason</b>	<b>Frequência</b>
<b>2 - 4</b>	0 (0,0%)
<b>5 - 6</b>	24 (28,9%)
<b>7</b>	45 (54,2%)
<b>8 - 10</b>	14 (16,9%)
<b>Total</b>	<b>83</b>

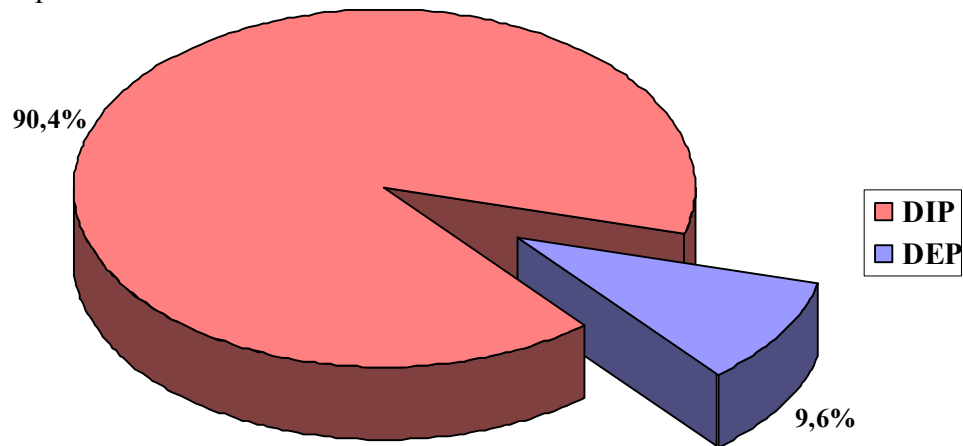
Em relação ao grau histológico, nenhum paciente da amostra estudada teve classificação 2 a 4 (bem diferenciado) como escore de Gleason. Em 54,2% dos pacientes o escore de Gleason foi 7, constituindo a maioria da amostra.

**Tabela 4** – Distribuição dos pacientes em relação às categorias de percentagem total de tumor na amostra da biópsia

PTTAB* (%)	Frequência
1 - 3,30	28 (33,7%)
3,31 - 10,80	28 (33,7%)
> 10,80	27 (32,5%)
<b>Total</b>	<b>83</b>

\*PTTAB = percentagem total de tumor na amostra da biópsia.

A grande maioria dos casos analisados apresentava doença confinada à próstata (DIP), num total de 75 pacientes (90,4%) (Figura 4). Apenas 8 dos 83 pacientes (9,6%) apresentaram doença extraprostática.



**Figura 4** – Distribuição dos pacientes em relação à doença intraprostática (DIP) e à doença extraprostática (DEP).

As Tabelas 5 e 6 demonstram a distribuição não-categorizada do escore de Gleason e estadiamento patológico, respectivamente. Os escores de Gleason 2, 3, 4 e 10 não estiveram presentes na amostra.

**Tabela 5** – Distribuição não-categorizada dos pacientes em relação ao escore de Gleason

Escore de Gleason	Frequência
5	1 (1,2%)
6	23 (27,7%)
7	45 (54,2%)
8	11 (13,3%)
9	3 (3,6%)
<b>Total</b>	<b>83</b>



Notou-se que os pacientes submetidos a PRR no presente estudo tinham escore de Gleason de grau moderado a indiferenciado, sendo o escore 7 o mais freqüente e o 6, o segundo mais freqüente.

**Tabela 6** – Distribuição não-categorizada dos pacientes em relação ao estadiamento patológico

<b>Estadiamento patológico</b>	<b>Freqüência</b>
<b>pT2a</b>	12 (14,5%)
<b>pT2c</b>	41 (49,4%)
<b>pT3a(R1)</b>	22 (26,5%)
<b>pT3a</b>	5 (6,0%)
<b>pT3b</b>	3 (3,6%)
<b>Total</b>	83 (100,0%)

Observou-se que, aproximadamente, metade dos pacientes possuíam estadiamento patológico pT2c e portanto apresentavam ambos os lobos comprometidos.

É importante ressaltar que 22 dos pacientes (26,5%) apresentavam margens comprometidas.

O comprometimento de partes moles (pT3a) foi encontrado em 6% e o de vesículas seminais (pT3b) em 3,6%.

Dentre os casos incluídos na amostra, não foi possível analisar a presença de metástases regionais em 9 peças cirúrgicas (10,8%), visto que os linfonodos estavam ausentes (Nx). Nas demais peças, os linfonodos presentes não apresentavam comprometimento pelo tumor. No entanto, 10 peças (12%) apresentavam amostras de linfonodos apenas de um dos lados, sendo em 7 peças só à direita e 3 só à esquerda.

#### **4.1 Estudo do valor do PSA pré-operatório versus doença intra e extraprostática**

Na primeira análise, o valor do PSA foi correlacionado com doença intra e extraprostática, mostrando uma associação significativa entre essas duas variáveis ( $p < 0,001$ ).

Na Tabela 7, destaca-se que no grupo de pacientes cujo valor do PSA se encontrava dentro da faixa 0 - 4 ng/mL, não foi encontrada doença extraprostática. Assim como, dos pacientes cujo valor do PSA se encontrava acima de 20 ng/mL, 80% deles apresentavam DEP, invertendo a relação DIP / DEP. Pode-se dizer que à medida que aumenta o valor do PSA, aumenta a proporção de pacientes com DEP.

**Tabela 7** – Relação entre o valor do PSA e doença intra e extraprostática

PSA* (ng/mL)	DIP†	DEP‡	Total
0 - 4	11 (100%)	0 (0,0%)	11
4,1 - 10	58 (96,7%)	2 (3,3%)	60
10,1 - 20	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
> 20	1 (20%)	4 (80%)	5
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>8</b>	<b>83</b>

\*PSA = antígeno prostático específico.

 $p < 0,001$ 

†DIP = doença intraprostática.

‡DEP = doença extraprostática.

#### 4.2 Estudo do escore de Gleason versus doença intra e extraprostática

O escore de Gleason demonstrou estar relacionado com a presença ou ausência de doença extraprostática ( $p < 0,001$ ) (Tabela 8). Observou-se que, quando o tumor foi moderadamente diferenciado (escore de Gleason 5 e 6), nenhum paciente apresentou evidências de DEP. Porém, quando o tumor foi pouco diferenciado ou indiferenciado (escore de Gleason entre 7 e 10), a percentagem de pacientes com DEP foi mais alta, embora a proporção maior de DIP em relação à DEP tenha se mantido.

**Tabela 8** – Relação entre escore de Gleason e doença intra e extraprostática

Escore de Gleason	DIP	DEP	Total
2 - 4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0
5 - 6	24 (100%)	0 (0%)	24
7	41 (91,1%)	4 (8,9%)	45
8 - 10	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>8</b>	<b>83</b>

 $p < 0,001$ 

#### 4.3 Estudo da percentagem total de tumor na amostra da biópsia versus doença intra e extraprostática

Quando analisada a relação entre as variáveis PTTAB e DIP/DEP também foi observado significância estatística ( $p < 0,001$ ).

Na Tabela 9, é possível destacar que quando a percentagem total de tumor na amostra da biópsia é menor que 10,80%, todos os pacientes apresentavam doença órgão-confinada (DIP). E quando acima de 10,80%, quase 30% possuíam DEP.

**Tabela 9** – Relação entre percentagem total de tumor na amostra da biópsia e doença intra e extraprostática

PTTAB* (%)	DIP†	DEP‡	Total
<b>1 -3,30</b>	28 (100%)	0 (0,0%)	28
<b>3,31 – 10,80</b>	28 (100%)	0 (0,0%)	28
<b>&gt; 10,80</b>	19 (70,4%)	8 (29,6%)	27
<b>Total</b>	75	8	83

\*PTTAB = percentagem total de tumor na amostra da biópsia.

 $p < 0,001$ 

†DIP = doença intraprostática

‡DEP = doença extraprostática

Na Tabela 10 está apresentada a distribuição dos pacientes em relação às categorias do PSA e o estadiamento patológico. Destaca-se que na faixa de PSA entre 0 e 4 ng/mL nenhum paciente apresentou comprometimento de partes moles e vesículas seminais. No entanto, na maior parte dos pacientes que tinha valores de PSA acima de 20 ng/mL já havia comprometimento de partes moles pelo câncer. Observou-se que 31 dos 60 pacientes (51,7%) com valor de PSA entre 4,1 e 10 ng/mL tinham ambos os lobos afetados pela neoplasia, porém sem extensão da doença além da próstata.

**Tabela 10** – Distribuição dos pacientes em relação às categorias do PSA e o estadiamento patológico

PSA*	Estadiamento patológico					Total
	pT2a	pT2c	pT3a(R1)	pT3a	pT3b	
<b>0 - 4</b>	1	7	3	0	0	11
<b>4,1 - 10</b>	11	31	16	1	1	60
<b>10,1 - 20</b>	0	3	2	0	2	7
<b>&gt; 20</b>	0	0	1	4	0	5
<b>Total</b>	12	41	22	5	3	83

\*PSA = antígeno prostático específico.

A Tabela 11 representa a distribuição dos pacientes da amostra em relação ao estadiamento patológico e os grupos do escore de Gleason. Os pacientes com tumores de moderada diferenciação não apresentaram comprometimento de partes moles e/ou vesículas seminais, no entanto, dos pacientes que apresentaram tumores pouco diferenciados ou indiferenciados 13,6% (8/59) tinham doença extraprostática. No grupo de pacientes com escore de Gleason 7, onde se concentrou a maioria dos pacientes, 53,3% (24/45) deles tiveram

comprometimento de ambos os lobos com doença órgão-confinada (DIP), que corresponde ao estadiamento pT2c.

**Tabela 11** – Distribuição dos pacientes em relação às categorias do escore de Gleason e o estadiamento patológico

Gleason	Estadiamento patológico					Total
	pT2a	pT2c	pT3a(R1)	pT3a	pT3b	
<b>2 - 4</b>	0	0	0	0	0	0
<b>5 - 6</b>	8	11	5	0	0	24
<b>7</b>	3	24	14	2	2	45
<b>8 - 10</b>	1	6	3	3	1	14
<b>Total</b>	12	41	22	5	3	83

A Tabela 12 demonstra a distribuição dos pacientes em relação às categorias da percentagem total de tumor na amostra da biópsia e o estadiamento patológico. Observa-se que em pacientes com comprometimento de ambos os lobos (pT2c) uma maior proporção, 34 de 41 pacientes (64,3%), apresentava PTTAB menor que 10,80%. Os pacientes em que o laudo anatomopatológico evidenciou margens positivas, cujo estadiamento é pT3a(R1), 54,5% (12/22) apresentavam tumor em mais de 10,80% da amostra.

**Tabela 12** – Distribuição dos pacientes em relação às categorias da percentagem total de tumor na amostra da biópsia e o seu estadiamento patológico

PTTAB* (%)	Estadiamento patológico					Total
	pT2a	pT2c	pT3a(R1)	pT3a	pT3b	
<b>1 - 3,30</b>	9	16	3	0	0	28
<b>3,31 - 10,80</b>	3	18	7	0	0	28
<b>&gt; 10,80</b>	0	7	12	5	3	27
<b>Total</b>	12	41	22	5	3	83

\*PTTAB = percentagem total de tumor na amostra da biópsia.

## 5 DISCUSSÃO

O desenvolvimento das técnicas de rastreamento para o câncer de próstata associado a um melhor conhecimento da doença contribuíram para aumentar o número de biópsias e, conseqüentemente, o número de casos diagnosticados precocemente e cirurgias realizadas com o objetivo de cura do tumor naqueles pacientes com doença localizada, isto é confinada ao órgão.<sup>28, 33</sup>

Embora muitas das ferramentas que dispomos auxiliem a determinar o prognóstico e decidir o tratamento mais adequado, em muitos casos a presença de doença extraprostática é detectada no estudo anatomopatológico do espécime da PRR quando, anteriormente, esse tumor havia sido classificado como clinicamente órgão-confinado. Como existem evidências de que pacientes com doença restrita à próstata têm uma melhor evolução do que aqueles com doença localmente avançada, o achado de DEP determina a continuação do tratamento, visto que a cirurgia não teve o sucesso da cura.<sup>17, 33, 34</sup>

Foram realizados estudos buscando aprimorar e demonstrar a eficácia dos parâmetros pré-operatórios em identificar o estadiamento real ou a relação com a recorrência da doença, muitos propondo nomogramas e algoritmos para facilitar a prática clínica.<sup>17, 33-41</sup> As variáveis pré-operatórias mais difundidas e consolidadas no meio científico são o valor do PSA e o escore de Gleason; e, mais recentemente, a extensão do tumor na biópsia.

Embora o nível de PSA pré-operatório tenha uma boa correlação com o volume do câncer, isoladamente, não é um fator preditor fidedigno do estadiamento patológico devido à imensurável contribuição de sua produção em pacientes com hiperplasia prostática benigna e à influência no decréscimo da mesma nos tumores pouco diferenciados ou indiferenciados.<sup>42</sup> Com o intuito de aumentar o seu valor preditivo, Brassel *et al.*<sup>43</sup> estudaram a relação da densidade do PSA e concluíram que não há superioridade em relação ao valor do PSA total sérico. Partin *et al.*<sup>17</sup> observaram que o valor do PSA pode prever apuradamente doença extraprostática quando maior que 30 ng/mL e menor que 4 ng/mL, mas não muito bem entre 4 e 10 ng/mL, faixa em que a maioria dos pacientes se encontra. A grande maioria dos pacientes na presente pesquisa também apresentaram níveis de PSA entre 4,1 e 10 g/mL, mas, apenas 3,3% deles tinham DEP. Provavelmente, as diferenças numéricas se devem ao tamanho dessa amostra e baixa proporção de DEP total (9,6%). Na Tabela 13, está

demonstrada a percentagem de DEP em relação aos níveis de PSA achados na literatura estudada comparativamente com os resultados encontrados nesse estudo.

**Tabela 13** – Comparação da percentagem de doença extraprostática (DEP) em relação às categorias de PSA com dados da literatura

PSA (ng/mL)	0 - 4	4,1 - 10	10,1 - 20	>20
<b>Presente estudo</b>	0 %	3,3 %	28,6 %	80 %
<b>Partin <i>et al.</i><sup>17</sup></b>	25 %	47 %	74 %	84 %
<b>Partin <i>et al.</i><sup>33</sup></b>	16 %	50 %	65 %	84 %
<b>Narayan <i>et al.</i><sup>34</sup></b>	17 %	33 %	44 %	70 %
<b>Calvete <i>et al.</i><sup>39</sup></b>	13 %	27 %	42 %	53 %

Observa-se que à medida que aumentam os níveis de PSA, aumenta também a percentagem de pacientes com DEP. No presente estudo, assim como na literatura, a relação entre PSA e doença intra e extraprostática é estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Na literatura, há uma discordância em relação à proporção de paciente com DIP e DEP, isto é, em ambos os artigos publicados por Partin *et al.*<sup>17,33</sup> essa proporção se iguala quando os níveis de PSA estão entre 4,1 e 10 ng/mL invertendo-se quando atingem valores maiores que 10 ng/mL. Já nos demais autores e na presente pesquisa essa proporção inverte-se somente nos níveis de PSA maiores que 20 ng/mL. A prevalência de DEP quando o valor do PSA é maior que 20 ng/mL foi de 80%, concordando com a literatura e destacando que nesses níveis de PSA, a relação com DEP é muito importante.

Em relação ao escore de Gleason, em nosso estudo, nenhum paciente teve diagnóstico de escore de Gleason 2 a 4. Epstein<sup>44</sup> propôs que o escore 2 a 4 no sistema de Gleason não deveria ser feito em biópsias prostáticas porque, normalmente, corresponde a um adenocarcinoma de alto grau subgraduado e portanto, tal descrição teria um impacto adverso na conduta terapêutica. O autor relata que esse é um diagnóstico de difícil reprodutibilidade mesmo entre os mais experientes patologistas, não nega a existência de tumores de baixo grau, embora refere que sejam raramente vistos em biópsias. Na presente pesquisa, encontramos uma baixa percentagem de tumores com Gleason 8 a 10 (16,9%), estando de acordo com Hoedemaeker *et al.*<sup>31</sup> que afirmaram que com a utilização de testes para rastreamento de CaP esses tumores haviam diminuído de frequência. Esses mesmos autores<sup>31</sup> apresentaram uma frequência alta de Gleason 7 na sua amostra, igualmente como foi evidenciado neste trabalho, concordando também com o artigo de revisão de Cooperberg *et al.*<sup>29</sup> A relação do escore de Gleason com a presença ou ausência de doença extraprostática na presente pesquisa foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) em concordância com a

literatura que ainda menciona essa como a segunda melhor variável pré-operatória em prever a extensão da doença, através somente do PSA.<sup>17, 39</sup> Embora Narayan *et al.*<sup>34</sup> tenham descrito que o escore de Gleason da biópsia, sozinho não seja suficientemente preciso em distinguir doença intra e extraprostática, reforçaram que quando o escore de Gleason, o valor do PSA e os achados na biópsia são combinados, aumenta a correlação com esses fatores. Foi observado no presente trabalho e na literatura que quanto mais indiferenciado o tumor maior o número de pacientes com doença além da próstata (Tabela 14). Porém, diferentemente da literatura, a proporção de doença intraprostática (DIP) em pacientes com escore de Gleason de 7 a 10 ainda foi maior do que com DEP e todos os pacientes deste estudo com escore de Gleason 5 ou 6 apresentaram doença confinada ao órgão. Todas essas considerações devem ser avaliadas com cautela visto que o escore de Gleason foi modificado recentemente e é necessário que novos estudos sejam realizados utilizando esse escore atualizado para identificar as consequências dessas mudanças.

**Tabela 14** – Comparação da percentagem de doença extraprostática (DEP) em relação às categorias do escore de Gleason com dados da literatura

<b>Escore de Gleason</b>	<b>2-4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8 – 10</b>
<b>Presente estudo</b>	Ausente na amostra	0 %	0 %	9 %	29 %
<b>Partin <i>et al.</i><sup>17</sup></b>	23 %	31 %	43 %	70 %	87 %
<b>Partin <i>et al.</i><sup>33</sup></b>	26 %	42 %	47 %	71 %	83 %
<b>Narayan <i>et al.</i><sup>34</sup></b>	25 %	30 %	33 %	63 %	72 %

A quantidade de tumor na biópsia tem sido apresentada como importante preditor de doença extraprostática e de recorrência bioquímica<sup>24, 37, 39, 40, 41, 45, 46</sup> especialmente nesses últimos anos em se preconiza maior número de fragmentos retirados na biópsia.<sup>47-49</sup> Dall'Oglio *et al.*<sup>46</sup> concluíram que a percentagem de fragmentos positivos na biópsia é fator independente em prever o estadiamento patológico do adenocarcinoma de próstata. Não existe consenso em relação ao melhor método para descrever a extensão do tumor.<sup>24, 45</sup> Alguns autores utilizam a percentagem de fragmentos envolvidos<sup>39,46</sup>, outros a medida linear em milímetro do fragmento mais acometido pelo tumor<sup>41</sup>, ou então, a percentagem de tumor em cada fragmento<sup>24, 50</sup> e a percentagem total de tumor na amostra da biópsia<sup>36</sup>. Um problema observado é a extrema fragmentação da amostra da biópsia, dificultando a contagem do número de fragmentos exato e a percentagem de tumor em cada fragmento, por isso, nestes casos, a percentagem total do tumor na amostra é a melhor opção de demonstrar o acometimento do tumor.<sup>24</sup> No presente estudo, utilizamos a percentagem total do tumor na

amostra da biópsia, que demonstrou uma relação estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) com doença intra e extraprostática. Notou-se que nos casos com menos de 10,8% de tumor na biópsia não havia presença de extensão do câncer além da próstata e, acima desse valor, 30% dos pacientes já apresentavam doença localmente avançada (DEP). Devido à heterogeneidade de métodos utilizados na literatura e ausência de descrição detalhada em relação a esses métodos, não foi possível fazer uma comparação confiável com nosso estudo. Além de ser um bom preditor da extensão do câncer, Freedland *et al.*<sup>41</sup> demonstraram que a percentagem de tumor na biópsia combinada com o valor do PSA pré-operatório e escore de Gleason da biópsia ajudam a identificar o risco de recorrência bioquímica de câncer, definida pelo aumento dos níveis de PSA pós-operatório. Lotan *et al.*<sup>40</sup> acrescentou que a percentagem de fragmentos positivos não só está associada com as características patológicas e a recorrência bioquímica, como está associada a metástases à distância.

A amostra desse estudo foi constituída por pacientes cuja idade ao diagnóstico foi em média 64 anos e que tinham PSA entre 4,1 a 10 ng/mL (média 8,35ng/mL) e apresentaram escore de Gleason 7 (54,2% dos pacientes) e percentagem total do tumor na amostra da biópsia de 10,95% em média. Quase a totalidade dos pacientes (90,4%) apresentou doença confinada ao órgão. Como a amostra foi selecionada de duas instituições com características próprias, os resultados aqui apresentados não podem ser extrapolados para a população em geral.

Na literatura estudada, a média do valor do PSA pré-operatório varia de 5,2 a 7,3 ng/mL, da idade ao diagnóstico do câncer de 58 a 67 anos e da percentagem de doença confinada ao órgão de 48 a 72%.<sup>17, 29-31, 33, 34, 42, 46, 51, 52</sup> O que chama atenção é o fato dos estudos mais recentes obterem percentagens de DIP maiores do que os mais antigos. A percentagem de DIP em nosso estudo foi de 90,4%. Isto acontece, talvez, devido ao aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico ao longo dos últimos anos, principalmente, à retirada de maior número de fragmentos na biópsia, além da detecção de tumores precocemente e melhor indicação para a cirurgia. No presente estudo, essa percentagem baixa de DEP pode estar relacionada à baixa frequência de pacientes com níveis de PSA maiores do que 20 ng/mL, conforme foi discutido anteriormente. Sugere-se que a grande variação dos valores de DIP e DEP pode ser devido à inclusão de tumores com margens positivas no grupo de doenças extraprostáticas, pois em muitos artigos a presença ou não de margens positivas não foi mencionada. Sabe-se que a presença de tumor em alguma das margens não deve ser interpretada como doença extraprostática.<sup>28</sup> No entanto, tumores cujas margens são positivas têm um risco maior de progressão do que aqueles com margens livres, igualando-se aos



tumores que apresentam doença além da próstata.<sup>29, 37</sup> No presente estudo, a presença de margens positivas, representada pelo estadiamento pT3a(R1) foi o segundo estadiamento mais freqüentemente observado (26,5%). Essa percentagem enquadra-se na variação demonstrada na literatura que varia de 14 a 46%.<sup>29</sup> A média do PSA do presente estudo foi acima das médias encontradas na literatura, mas a idade no diagnóstico condiz com os achados.

Nenhum paciente da amostra deste estudo apresentou metástase para linfonodos. Segundo Montironi *et al.*<sup>28</sup> a incidência deste acontecimento declinou nas últimas décadas e devido a isso se questiona se a linfadenectomia pélvica seria necessária em todos os pacientes, especialmente naqueles com baixo risco de ter linfonodos positivos baseado nos achados clinicopatológicos pré-operatórios. A melhor seleção de pacientes candidatos à cirurgia e a detecção precoce do CaP são os principais fatores contribuintes para isso, e ambos são resultantes do uso da dosagem do PSA sérico. No entanto, em 10,8% das peças cirúrgicas analisadas não foram identificados linfonodos, impossibilitando o diagnóstico de metástases regionais nesses casos.

O carcinoma de próstata é uma doença muito prevalente e uma importante causa de óbito no Brasil.<sup>3</sup> A construção de nomogramas é uma ferramenta importante na prática diária do médico urologista por ser um método concreto tanto no auxílio na decisão terapêutica quanto na predição do prognóstico de cada paciente. Neste contexto, devemos intensificar os estudos de parâmetros clínicos e patológicos pré-operatórios confiáveis para identificar o estágio da doença e estratificar o risco de falha no tratamento, utilizando todos os dados que dispomos, pois, seus valores preditivos são maiores quando combinados.

## 6 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos nessa pesquisa, pode-se concluir que:

1. O valor dos níveis séricos do antígeno prostático específico pré-operatório está relacionado com o estadiamento patológico, assim como o escore de Gleason e a percentagem total do tumor, obtidos através da análise patológica do material da biópsia
2. O percentual de doença intraprostática foi de 90,4%, portanto a maioria, e o de doença extraprostática foi de 9,6%.
3. O perfil dos pacientes estudados foi:
  - A média de idade ao diagnóstico foi em torno de 64 anos.
  - A média de antígeno prostático específico encontrada foi de 8,35 ng/mL. A maioria dos pacientes apresentava níveis entre 4,1 e 10 ng/mL, correspondendo a 72,3%.
  - Um pouco mais da metade dos casos tiveram escore de Gleason na biópsia igual a 7.
  - A média da percentagem de tumor na amostra da biópsia foi de 10,95%.
  - O estadiamento patológico mais freqüente foi pT2c (49,4%). Havendo uma incidência moderadamente alta de peças cirúrgicas com margens positivas (26,5%).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society [homepage na Internet]. Atlanta: American Cancer Society Inc.; 2006 [acesso em 2006 May 12]. Cancer Facts & Figures 2006. Disponível em: [http://www.cancer.org/docroot/STT/stt\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp)
2. National Cancer Institute – SEER Surveillance Epidemiology and Results [homepage na Internet]. Bethesda: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003; 2005 [acesso em 2006 Jul 11]. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html?statfacts\\_page=prost.ht](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html?statfacts_page=prost.ht)
3. Instituto Nacional do Câncer [homepage na internet]. INCA – Ministério da Saúde, c 1996-2006 [acesso em 2006 Mai 12]. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=339](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=339)
4. Instituto Nacional do Câncer [homepage na internet]. INCA – Ministério da Saúde, c 1996-2006 [acesso em 2006 Mai 12]. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5)
5. Geiser D. Incidência e perfil demográfico das neoplasias urogenitais na área de cobertura do Registro de Câncer de Base Populacional da Grande Florianópolis, no ano 2000 – Florianópolis – SC [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Medicina; 2006.
6. Srougi M, Simon SD. Câncer urológico. 2a ed. São Paulo: Platina; 1996.
7. Cotran RS, Kumar V, Collins T, editores. Robbins patologia estrutural e funcional. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2000.
8. Billis A. Patologia cirúrgica da próstata. Campinas: IDB; 2003.
9. Campbell MF, Walsh PC, Retik AB. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
10. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2005 Sep;29(9):1228-42.
11. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. The American journal of surgical pathology. 2000 Apr;24(4):563-9.
12. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. The American journal of surgical pathology. 2004 Mar;28(3):394-8.
13. van Oort IM, Schout BM, Kiemeny LA, Hulsbergen CA, Witjes JA. Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer? European urology. 2005 Oct;48(4):572-6.

14. McWilliam LJ, Roberts ISD, Davies DR. Problems in grading and staging prostatic carcinoma. *Current Diagnostic pathology*. 2002;8:65-75.
15. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Advances in anatomic pathology*. 2006 Jan;13(1):57-9.
16. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison medicina interna*. In: Sher, HI. Hiperplasia e doenças malignas da próstata. 15. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1v. p.646-55.
17. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 1993 Jul;150(1):110-4.
18. Wang MC, Valezuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative urology*. 1979;17(2):159-63.
19. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995;273:289-94.
20. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med*. 1996;11:505-12.
21. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S Preventive Services Task Force. *Ann Int Med*. 2002;137:917-29.
22. Canto EI, Slawin KM. Early management of prostate cancer: how to respond to an elevated PSA? *Annual review of medicine*. 2002;53:355-68.
23. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde, Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Câncer da próstata: consenso*. Rio de Janeiro: INCA; 2002.
24. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Mikuz G, Algaba F, et al. Prostate carcinoma II: prognostic factors in prostate needle biopsies. *BJU international*. 2006 Mar;97(3):492-7.
25. Ferreira U, Netto Jr. NR, Koff WJ, Pompeo ACL, Sadi M, Bretas FFH. *Câncer da próstata localizado: melhores evidências para a decisão clínica*. COBEU Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-oncologia. 5ª reunião. São Paulo: PlanMark S/C Ltda; 2005.
26. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Instituto Nacional de Câncer. *TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg*. 6 ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004. Tradução de: *TNM: classification of malignant tumours* 6th ed.
27. Green LF, Page DL, Fleeming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al, editores. *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

28. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Mikuz G. Prostate carcinoma I: prognostic factors in radical prostatectomy specimens and pelvic lymph nodes. *BJU international*. 2005 Sep;97:485-91.
29. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *The Journal of urology*. 2004 Apr;171(4):1393-401.
30. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *The Journal of urology*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):902-6.
31. Hoedemaeker RF, Rietbergen JB, Kranse R, Schroder FH, van der Kwast TH. Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):411-5
32. Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. The changing face of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 10;23(32):8146-51.
33. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *Jama*. 1997 May 14;277(18):1445-51.
34. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti Jr J, Leidich R, et al. The role of ultrasound-guide biopsy-base staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*. 1995;46(2):205-12.
35. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *Jama*. 1999 Apr 21;281(15):1395-400.
36. Rubin MA, Bassily N, Sanda M, Montie J, Strawderman MS, Wojno K. Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2000 Feb;24(2):183-9.
37. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Dorey F, et al. Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: results from SEARCH database. *The Journal of urology*. 2003 Jun;169(6):2136-41
38. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *The Journal of urology*. 2004 May;171(5):1844-9.
39. Calvete AC, Srougi M, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Ortiz V. Avaliação da extensão da neoplasia em câncer da próstata: valor do PSA, da percentagem de fragmentos positivos e da escala de Gleason. *Rev Assoc Med*. 2003;49(3):250-4.

40. Lotan Y, Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, Koeneman KS, Cadeddu JA, et al. The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2209-14.
41. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, Jr., et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2215-20.
42. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *The Journal of urology*. 1990;143(4):747-52.
43. Brassell SA, Kao TC, Sun L, Moul JW. Prostate-specific antigen versus prostate-specific antigen density as predictor of tumor volume, margin status, pathologic stage, and biochemical recurrence of prostate cancer. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1229-33.
44. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *The American journal of surgical pathology*. 2000 Apr;24(4):477-8.
45. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *The Journal of urology*. 2001;166(2):402-10.
46. Dall'Oglio MF, Crippa A, Oliveira LC, Neves Neto JF, Leite KR, Srougi M. Prediction of pathological stage in prostate cancer through the percentage of involved fragments upon biopsy. *Int Braz J Urol*. 2005 Sep-Oct;31(5):445-51.
47. Egevad L, Norlen BJ, Norberg M. The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. *BJU international*. 2001;88(7):716-21.
48. Emiliozzi P, Maymone S, Paterno A, Scarpone P, Amini M, Proietti G, et al. Increased accuracy of biopsy Gleason score obtained by extended needle biopsy. *The Journal of urology*. 2004;172(6 Pt 1):2224-6.
49. Coogan CL, Latchamsetty KC, Greenfield J, Corman JM, Lynch B, Porter CR. Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy Gleason score. *BJU international*. 2005;96(3):324-7.
50. Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, Trock B, Walsh PC, Epstein JI. Prediction of extraprostatic extension in the neurovascular bundle based on prostate needle biopsy pathology, serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *The Journal of urology*. 2005 Feb;173(2):450-3.
51. Hoedemaeker RF, Rietbergen JB, Kranse R, van der Kwast TH, Schroder FH. Comparison of pathologic characteristics of T1c and non-T1c cancers detected in a population-based screening study, the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *World journal of urology*. 1997;15(6):339-45.

52. Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ. Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. *The Journal of urology*. 1996 Mar;155(3):816-20.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.