

Câncer da próstata: uma análise interobservadores

Prostate Cancer: an interobserver analysis

Angela Maria Gollner¹
 Sônia Maria Neumann Cupolilo²
 Alfredo Chaoubah³
 Eduardo Neumann Cupolilo⁴
 Franceline Quintão Azevedo⁵
 Valcisley Ramalho dos Santos Ribeiro⁶

RESUMO

palavras-chave

Neoplasias da Próstata

Variações Dependentes do Observador

Biópsia por Agulha

Internet

A graduação de Gleason é amplamente utilizada na avaliação histopatológica dos carcinomas prostáticos por ter boa reprodução intra e interobservadores. O grau de concordância interobservadores na utilização desta graduação entre uropatologistas, patologistas gerais e médicos residentes em patologia foi avaliado neste estudo em âmbito nacional. Foram selecionadas randomicamente lâminas de biópsia de próstata guiada por agulha de 30 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma confirmado por análise da peça cirúrgica e pesquisa imunoistoquímica de citoqueratina de alto peso molecular, no Cito Laboratório® de Citopatologia Ltda, no período de junho de 1998 a julho de 1999. Cada lâmina foi fotografada em três aumentos: 40, 100 e 200x. As fotos dos 3 casos foram disponibilizadas na página do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (www.patologia.ufjf.br), junto de carta convite e questionário demográfico, endereçados aos patologistas que acessam o PATOCTO (patocito@yahoogroups.com.br), para graduação *on-line*

das biópsias. Os resultados das graduações foram alocados em gráficos de acordo com a distribuição dos percentuais de acerto e cruzamento com os dados demográficos. Foi considerado “verdadeiro” diagnóstico aquele em que a graduação de Gleason obteve maior percentual de consenso. O grau de concordância média global de acerto entre os participantes foi de 65,20% e 79,68% o grau máximo de concordância no escore considerado verdadeiro diagnóstico. Este índice de reprodutibilidade com escore idêntico, tendo em vista a variação de + ou – 1 no escore considerado o “verdadeiro” diagnóstico, passou a 85%, o que vai ao encontro de trabalhos realizados pelo próprio Gleason, idealizador da graduação, e de outros citados na literatura. A presente experiência revela-se importante ferramenta instrucional *on-line*, podendo ser utilizada em programas de educação continuada.

ABSTRACT

keywords

Prostatic Neoplasms

Observer Variation

Biopsy, Needle

internet

Because it has good intra and interobserver reproducibility, Gleason's score is widely used for the histopathological assessment of prostate carcinomas. This was a nationwide study assessing the interobserver agreement of uropathologists, general pathologists and pathology residents, concerning the use of Gleason's score. Slides from 30 patients, with a diagnosis of adenocarcinoma confirmed by analysis of the prostatectomy specimen and immunohistochemical analysis of high-molecular weight cytokeratin, were randomly selected from the needle-guided prostate biopsy specimens of the Cito Laboratory of Cytopathology, Juiz de Fora, MG, Brazil, during the period June 1998 through July 1999. Each slide was photographed at three magnification powers: 40, 100 and 200x. The photos from the 30 cases were made available on-line, for grading of the biopsy materials, in the website of the Pathology Department of the School of Medicine of the Juiz de Fora Federal University (www.patologia.ufjf.br), along with an invitation letter and demographic questionnaire, addressed to pathologists accessing the PATOCITO website (patocito@yahoogroups.com.br). Grading results were graphically plotted according to the percentages of correct diagnoses and against the demographic data. “True” diagnosis was considered that for which Gleason's score reached higher consensus. Mean total agreement was 65.20%, with maximum agreement of 79.68% for the score considered to be the “true” diagnosis. This reproducibility index with identical score, with + or – 1 variation in the score considered to be the “true” diagnosis, reached 85%, consistent with data by Gleason himself and the literature. This experience presents an important on-line tool which may be used for continuing medical education.

1 Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina - Juiz de Fora, MG. E-mail: cito.angela@veloxmail.com.br

2 Cito Laboratório de Citopatologia Ltda. - Juiz de Fora, MG.

3 Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Estatística- Juiz de Fora, MG.

4 Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro - RJ. Ex-bolsista da BIC/UFJF – FAPEMIG.

5 Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, BAP – FAPEMIG - Juiz de Fora, MG.

6 Estagiário no setor de Informática/Propesq-UFJF - Juiz de Fora, MG.

INTRODUÇÃO

O sistema de Gleason para graduação do câncer de próstata foi introduzido por Donald F. Gleason na década de 60 (GLEASON, 1966). Esse sistema baseia-se exclusivamente no padrão arquitetural das glândulas e sua conseqüente distribuição no estroma da glândula prostática. Para facilitar a compreensão e o aprendizado do sistema, Gleason (1992) disponibilizou um esquema onde os cinco padrões de apresentação das glândulas neoplásicas são representados individualmente, mas de forma a permitir identificar a transição de um padrão para outro (Figura 1).

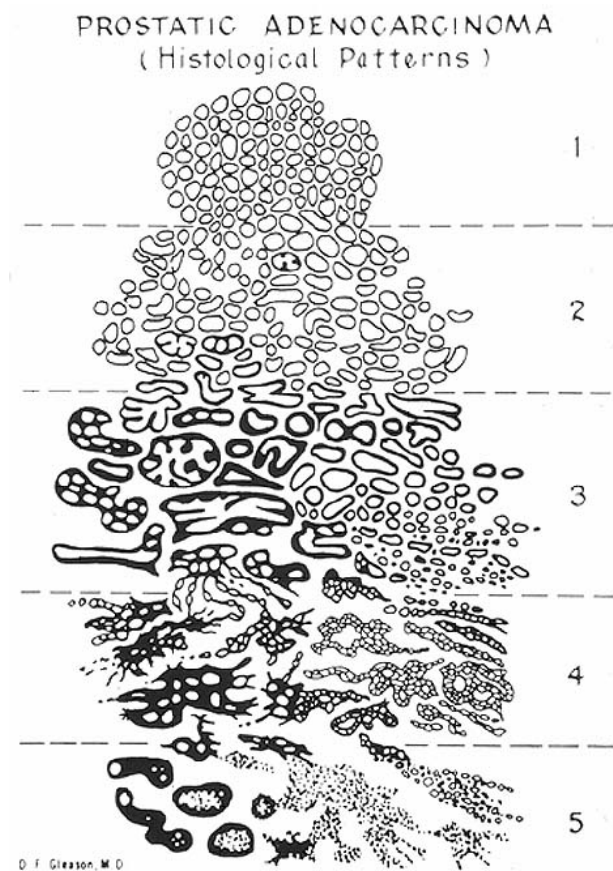


Figura 1 – Esquema com padrões histológicos do adenocarcinoma da Próstata idealizado por Gleason (1992).

Apesar de existirem vários outros sistemas, o de Gleason é o único oficialmente aceito nos Estados Unidos e sua aceitação vem aumentando em todo mundo pela facilidade de aprendizado e boa reprodutibilidade inter e intra-observadores (ALLSBROOK *et al.*, 2001a; ALLSBROOK *et al.*, 2001b; BAIN *et al.*, 1982; EGVAD, 2001; GLEASON, 1992; KRONZ *et al.*, 2000a; KRONZ *et al.*, 2000b; McLEAN *et al.*, 1997).

Este sistema, tanto em estudo de biópsia obtida por agulha como em espécimes de prostatectomia radical, é considerado eficiente indicador de prognóstico em câncer

de próstata (BOSTWICK, 1994; GLEASON, 1992). A forte correlação entre a aparência histológica e o comportamento biológico maligno expresso clinicamente pelo câncer da próstata encontra-se documentada em estudos publicados nas últimas décadas (BOSTWICK, 1994; CARLSON *et al.*, 1988; DI LORETO *et al.*, 1991; EGVAD, 2001; GLEASON, 1992; SPIRES *et al.*, 1994; STEINBERG *et al.*, 1997).

O patologista, ao analisar biópsias de próstata obtidas por agulha, deve estabelecer, com a maior fidedignidade possível, a graduação histológica do adenocarcinoma. O resultado de suas observações é crítico para urologistas, radioterapeutas e oncologistas no planejamento do tratamento e estabelecimento do prognóstico (BILLIS; POMPEO, 2003; HARADA *et al.*, 1977).

Como tem sido amplamente demonstrado, o sistema de graduação de Gleason deixou as salas de aula e conferências, chegando à *internet*, na forma tutorial, devido aos níveis de consistência diagnóstica obtidos e à aceitação em centros de pesquisa em todo o mundo (HARADA *et al.*, 1977; KRONZ *et al.*, 2000a; KRONZ *et al.*, 2000b; McLEAN *et al.*, 1997).

A *internet* tem sido utilizada amplamente na medicina, facilitando o acesso a informações, treinamento e atualizações de médicos em diversos locais ao mesmo tempo. Muitos *sites* médicos têm sido desenvolvidos para orientar médicos e pacientes. Alguns destes foram utilizados especificamente para orientação quanto ao diagnóstico do adenocarcinoma da próstata (KRONZ *et al.*, 2000a; KRONZ *et al.*, 2000b).

No Brasil, não foi encontrado estudo sistemático com objetivo de avaliar a utilização do sistema de Gleason pelos patologistas brasileiros.

Em publicações das sociedades de especialidades, o sistema de Gleason é descrito detalhadamente e suas vantagens e aplicações são abordadas (Manual de Laudos Histopatológicos da Sociedade Brasileira de Patologia, 2006; Biópsia Prostática Padronização, idealizado pela Sociedade Brasileira de Urologia, 2002/2003; BILLIS, 2003, 2005, 2008; BILLIS; POMPEO, 2003).

Não há, contudo, recomendação oficial por parte das Associações de Especialidades, Associação Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina ou Ministério da Saúde para que o mesmo seja preferencialmente aplicado. Apesar disso, este é o sistema de graduação mais utilizado em nosso meio (observação dos autores em eventos científicos e publicações da especialidade de patologia e urologia).

A experiência de Kronz *et al.* (2000a) e Kronz *et al.* (2000b) em tutoriais desenvolvidos utilizando a *internet* levou os autores a desenvolverem este estudo

com o objetivo de avaliar o grau de concordância diagnóstica entre patologistas brasileiros ao utilizarem o sistema de Gleason.

Optou-se pelo recurso da *internet* por permitir o acesso simultâneo de vários observadores, análise de uma amostra padronizada e garantia da privacidade dos participantes e dos pacientes, com a não-identificação do computador de acesso e das lâminas utilizadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionadas aleatoriamente 30 lâminas de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma confirmado por análise da peça cirúrgica de prostatectomia e pesquisa imunoistoquímica complementar de citoqueratina de alto peso molecular, no Cito Laboratório® de Citopatologia Ltda, no período de junho de 1998 a julho de 1999.

Cada lâmina, contendo um fragmento de biópsia corado pelo método de Hematoxilina e Eosina (HE), foi fotografada em três aumentos, a saber: 40, 100 e 200x em microscópio óptico (*Olympus*, modelo BX-40). A imagem foi transmitida ao computador por câmera (*SONY*, modelo CCD-IRIS) após captura por placa Hauppauge, versão 4.8, digitalizada em computador da marca *COMPAC*.

Os aumentos foram feitos no mesmo campo, para dar ao observador uma visão mais ampla inicial e permitir observação de maiores detalhes arquiteturais da lesão. Desta forma, obteve-se um conjunto de 30 casos em três diferentes aumentos, que foram submetidos à análise dos observadores.

Um questionário demográfico adaptado a partir do utilizado por Egvad (2001), Kronz *et al.* (2000a) e Kronz *et al.* (2000b) foi disponibilizado para que se conhecessem os observadores participantes deste estudo quanto aos seguintes dados: formação (residente, patologista geral ou uropatologista); tempo de exercício profissional (menos que cinco anos, de cinco a dez anos, maior que dez anos); local de trabalho [serviço público (federal, estadual, instituto de pesquisa, etc) serviço privado; ou ambos]; número de patologia cirúrgica avaliada por ano no serviço onde trabalha (menor que 5.000, 5.000 a 10.000, maior que 10.000); número de biópsias de próstata analisadas por semana, em média (zero a dez, dez a 20 ou maior que 20).

Na página do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF (www.patologia.ufjf.br), foi disponibilizada uma carta convite, o questionário demográfico e uma série de fotos das lâminas para participação *on-line* dos observadores.

A carta endereçada aos patologistas em exercício da especialidade ou em período de residência

médica convidava todos a participarem do estudo intitulado “Câncer de próstata: uma análise interobservadores”. Os autores se apresentaram e forneceram esclarecimentos quanto ao objetivo do estudo e forma de participação dos patologistas. Informou-se ainda que a participação estava garantida por sigilo e que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFJF.

Na seqüência, o participante era convidado a preencher o questionário e passava ao próximo bloco da página, formado pela série de 30 lâminas, contendo casos de adenocarcinoma da próstata. Foi oferecida a opção de marcar apenas uma graduação (1 a 5) em virtude de as amostras serem limitadas a abrangência de um campo selecionado, fotografado nos aumentos de 40, 100 e 200x.

Portanto, no desenho deste estudo, foram analisadas imagens idênticas pelos observadores. Questões técnicas tornaram impossível circular lâminas idênticas de um mesmo fragmento entre os 64 patologistas. Não houve treinamento prévio dos observadores com material instrucional. Tampouco foi utilizado um painel de *experts* para definição de consenso prévio quanto ao diagnóstico correto. Todos os participantes analisaram os casos sem pré-qualificação. A participação no estudo foi aberta tanto a patologistas quanto a residentes em programas de residência médica em Patologia, não sendo feita distinção entre os mesmos. O participante se identificava como patologista geral, uropatologista ou médico residente, ao preencher o questionário demográfico.

Para divulgar a página e motivar os patologistas a participarem deste estudo, os autores contaram com o apoio do patologista Dr. Celso Rubens Vieira e Silva e dos patologistas que freqüentam o PATOCITO (patocito@yahoogroups.com.br), fórum muito utilizado para discussão de casos interessantes e instigantes em patologia, bem como problemas da especialidade. A página ficou disponível por 25 dias.

Para efeito da análise estatística, a graduação de Gleason que obteve o maior percentual de concordância entre os participantes, por caso analisado, constituiu o padrão de referência para cálculo de acerto diagnóstico.

Foi definido como correto o caso em que a graduação de Gleason obteve o maior percentual de consenso.

Na avaliação da reprodutibilidade, foram utilizados o percentual de concordância e o coeficiente de correlação intraclassa CCIC. Os cálculos foram

realizados com o auxílio do pacote estatístico SPSS versão 11.0, com o módulo *Reliability Analysis*.

RESULTADOS

A página do departamento foi acessada por 64 participantes, que responderam ao questionário e à proposta de graduação dos casos.

As graduações de Gleason que obtiveram o maior percentual de concordância por caso analisado e constituíram o padrão de referência para cálculo de acerto diagnóstico estão apresentadas nas Figuras 2, 3 e 4.

Os resultados das graduações foram alocados em gráficos de acordo com a distribuição dos percentuais de acerto por questões propostas no questionário demográfico (Figuras 5 a 9).

Na questão 1, que aborda o grau de especialização, os uropatologistas obtiveram a maior média percentual de acerto (21,67), enquanto que a maior pontuação isolada (27,0), bem como a pontuação mínima (10,0), foi observada entre patologistas gerais. A Figura 5 contém distribuição nesta questão.

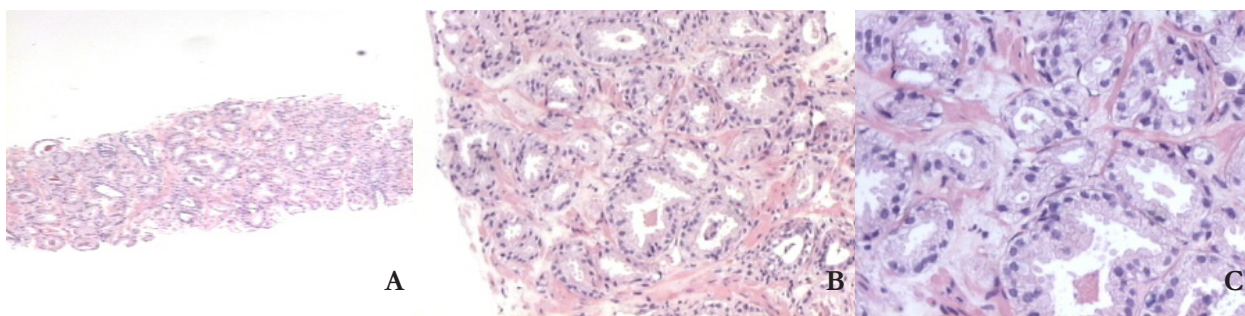


Figura 2 – Imagem digital caso 18 – Adenocarcinoma Gleason padrão 3. Variabilidade de forma e tamanho dos acinos, alguns com irregularidade de contorno. O citoplasma celular é abundante e pálido, há cristalóides intraluminais (a - HE-40x; b - HE-100x; c - HE-200x).

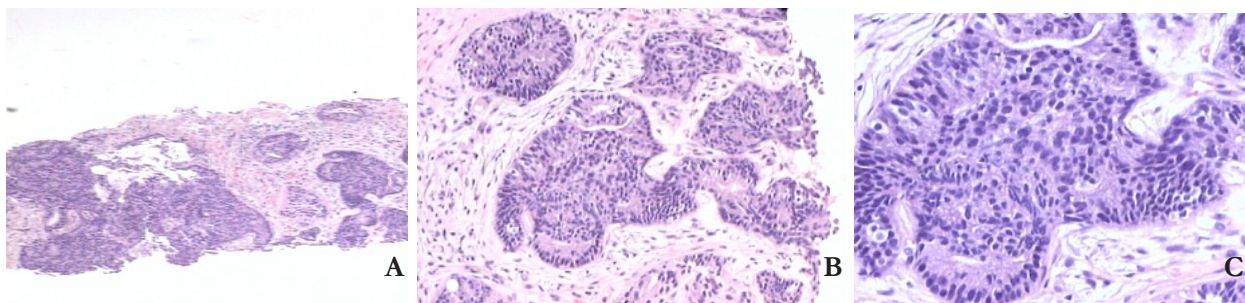


Figura 3 – Imagem digital caso 18 – Adenocarcinoma Gleason padrão 4. Pequenos acinos mostrando áreas em que a luz é pobremente definida ou ausente. Este tumor tem também padrão cribriforme de crescimento (a - HE-40x; b - HE-100x; c - HE-200x).

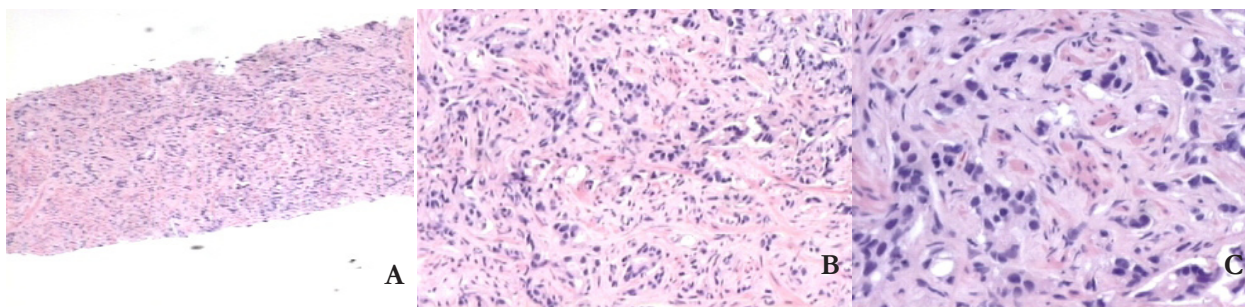


Figura 4 – Imagem digital caso 29 – Adenocarcinoma Gleason padrão 5. Cordões e ninhos infiltrativos de células. Não há luz glandular (a - HE-40x; b - HE-100x; c - HE-200x).

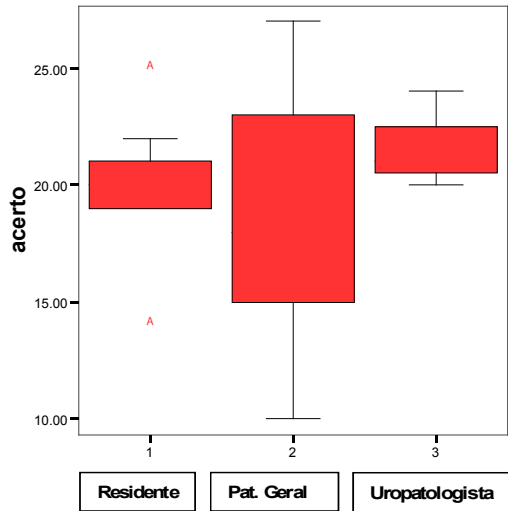


Figura 5 - Distribuição pela formação do profissional.

Quanto ao tempo de exercício da especialidade (questão 2), constatou-se que os profissionais com até dez anos de formados obtiveram média de acerto ligeiramente superior àqueles com mais de dez anos de experiência (Figura 6).

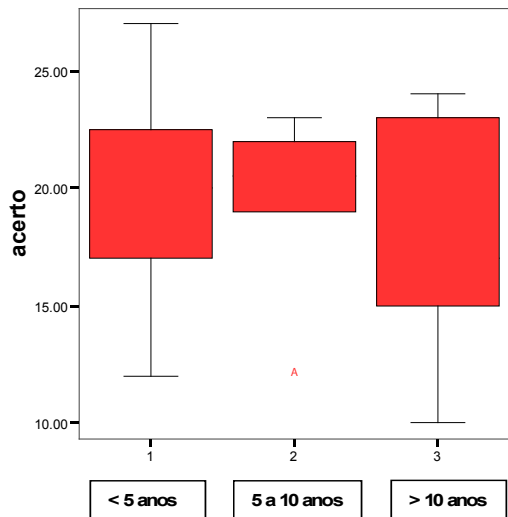


Figura 6 - Distribuição pelo tempo de exercício profissional.

Em relação ao local de trabalho (questão 3), há uma discreta elevação no percentual médio de acerto (19,36) no grupo que exerce atividade privada exclusivamente. Neste grupo, também foram observados os valores mínimos (10,0) e máximos (27,0), de acerto, maiores desvios-padrões, como consta da Figura 7.

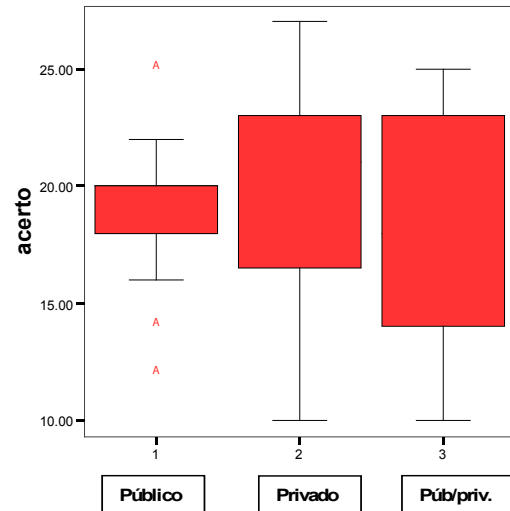


Figura 7 - Distribuição pelo local do exercício profissional.

O maior percentual de acerto está relacionado também ao maior volume de exames anatomopatológicos nos serviços nos quais os profissionais estão inseridos (Figura 8).

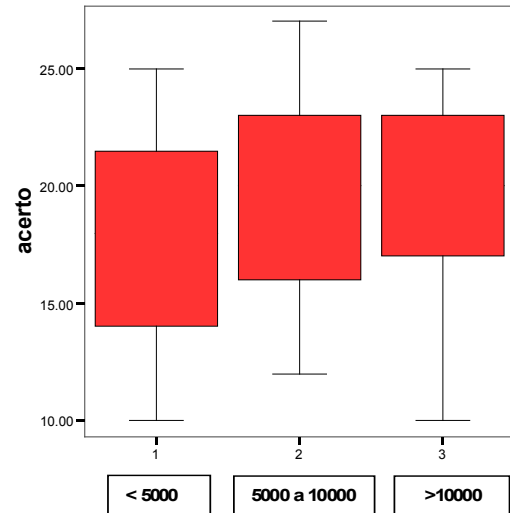


Figura 8 - Distribuição pelo número de patologia cirúrgica/ano.

O grupo de profissionais que examinava de zero a dez biópsias prostáticas por semana apresentou o maior percentual médio de concordância, mas também o maior desvio-padrão, enquanto que o menor percentual médio de concordância foi observado no grupo que examinava mais de 20 biópsias prostáticas por semana (Figura 9).

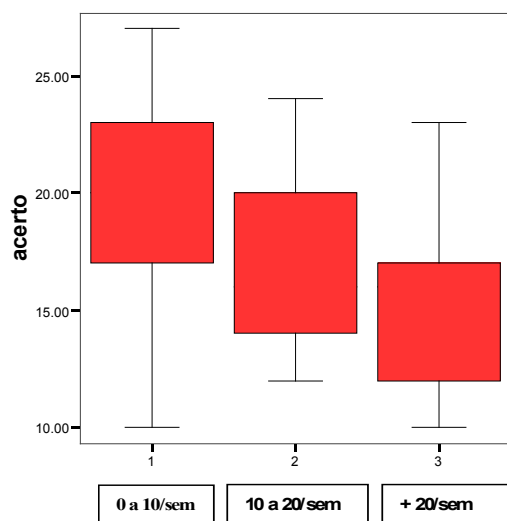


Figura 9 - Distribuição pelo número de biópsias prostáticas analisadas por semana.

O percentual máximo de concordância entre observadores foi evidenciado nos casos de número 10 e 29, chegando a 79,68%, e a concordância média global de acerto foi de 65,20%.

DISCUSSÃO

Este estudo, o primeiro do gênero no Brasil, teve como objetivo avaliar o grau de concordância entre os observadores ao utilizarem a graduação de Gleason.

Estudos de reprodutibilidade visam medir o grau de concordância entre as observações feitas nas mesmas circunstâncias, pelo mesmo observador/instrumento (concordância intra-observador/instrumento) ou por observadores diferentes (concordância interobservadores/instrumento), recurso usado neste estudo. A variabilidade interobservadores pode ser aleatória ou sistemática e, para se obter reprodutibilidade, é necessário utilizar medidas reprodutíveis. A falta de reprodutibilidade nas medidas pode levar a importantes conseqüências em nível científico, clínico e médico-legal.

Estudos anatomopatológicos de reprodução interobservadores da graduação de Gleason são relacionados ao estabelecimento do “verdadeiro” diagnóstico.

Existem procedimentos que melhoram a reprodutibilidade, tais como: treino do observador, esquemas de padronização ou multiplicidade de opiniões. Neste caso utilizou-se a média de várias medições feitas por diferentes observadores independentes.

McLean *et al.* (1997) descreveram metodologias variadas que podem ser utilizadas, incluindo o cálculo percentual exato entre observadores, entre o diagnóstico

de um *expert* e observadores, e entre observadores e um diagnóstico de consenso.

No presente estudo, conferiu-se às imagens apenas um grau de Gleason (padrão predominante) para cada caso apresentado. Considerou-se como o diagnóstico “correto” a graduação que obteve o maior número de indicações pelos observadores para cada lâmina, seguindo a mesma metodologia de Egvad (2001), que disponibilizou apenas um campo visual em seu estudo.

O grau de concordância média global em relação ao diagnóstico considerado “correto” entre os participantes foi de 65,20%, com grau máximo de concordância chegando a 79,68% no escore considerado verdadeiro diagnóstico. Este índice de reprodutibilidade com escore idêntico, considerando-se a variação de + ou - 1 no escore considerado o “verdadeiro” diagnóstico, passou a 85%, em concordância com Gleason (1992), que relatou índice de reprodutibilidade com escores idênticos em 50% e com diferença de + ou - 1, escore 85%. Bain *et al.* (1982) encontraram similar reprodutibilidade interobservadores em um grupo de sete patologistas, 55,2% conferiram escore idêntico e 85,7% quando foi aceito um escore de diferença.

Alguns investigadores têm relatado menor nível de concordância. McLean *et al.* (1997) estimaram o coeficiente *kappa* entre 0,16 e 0,29 entre três patologistas, que revisaram 71 lâminas. Este nível de concordância é descrito como ruim ou marginal. Os critérios de diagnóstico não foram, contudo, discutidos antes do estudo.

Em 1977, Harada *et al.*, após duas conferências com Gleason, definiram a graduação para 584 casos de carcinoma prostático e compararam as suas graduações com aquelas atribuídas por Gleason aos mesmos casos. Obtiveram uma completa concordância em 38% com coeficiente *kappa* em 0,41 para os grupos de escores 2-4, 5-6 e 7-10, e 0,54 para os grupos 6 ou menos *versus* 7 ou mais. De las Morenas *et al.* (1988) também gruparam os escores (2-5, 6-7 e 8-10) e obtiveram resultados idênticos em 66% dos casos revisados por três patologistas.

Para reduzir a variabilidade interobservadores, Carlson *et al.* (1998) revisaram as biópsias com adenocarcinoma de próstata em um grupo de consenso. Desta forma, uma boa correlação com o grau subsequente em espécimes de prostatectomia foi obtida. Em 68% dos casos, a concordância foi exata e, em 97%, houve correlação quando se considerou a diferença de +/- um escore.

Em estudos prévios, o grau de reprodutibilidade foi investigado entre um número limitado de patologistas (três a 12) (ALLSBROOK *et al.*, 2001a; ALLSBROOK *et al.*, 2001b; CINTRA; BILLIS, 1991; DI LORETO *et al.*, 1991; DE LAS MORENAS *et al.*, 1988; EGVAD, 2001; GALLEE *et al.*, 1990; KRONZ *et al.*, 2000a; KRONZ *et al.*, 2000b).

Kronz *et al.* (2000a) disponibilizaram programa de tutoria, utilizando um endereço na *internet* cujo objetivo era a melhoria da prática dos patologistas ao utilizarem a graduação de Gleason em adenocarcinoma de próstata com espécimes obtidos por agulha. Em outro estudo, Kronz *et al.* (2000b) também realizaram a mesma estratégia e disponibilizaram material na *internet*, para médicos residentes, com o objetivo de conhecer a habilidade destes em utilizarem a graduação de Gleason e sua capacidade em aprender patologia cirúrgica, utilizando o recurso da *internet*.

Embora nestes estudos a principal meta fosse a melhoria da graduação após o tutorial, os autores conseguiram obter informações sobre a acurácia pré-tutorial dos residentes. Demonstraram melhor desempenho aqueles que tinham mais de um ano de treinamento, bem como os que trabalhavam em grandes hospitais, pois tinham maior volume de biópsias de próstata para analisar. Kronz *et al.* (2000a) identificaram maior acurácia na graduação de Gleason entre os patologistas que aprenderam graduação na residência ou em cursos de especialização contra aqueles que foram autodidatas. Os patologistas com menos de cinco anos de prática da especialidade também apresentaram maior acurácia pré-tutorial, o que os autores atribuíram à maior ênfase dada à graduação de Gleason durante os programas de residência.

Da mesma forma que relatado por Kronz *et al.* (2000a), no presente estudo, a maior média de acerto por observador foi encontrada nos profissionais com menos de dez anos de exercício profissional, indicando maior aceitação por parte destes e coincidindo com o período de maior divulgação internacional deste sistema. Também pode ser constatada uma relação direta entre o maior número de exames realizados nos serviços nos quais os patologistas estão inseridos e um maior percentual de acerto.

Neste aspecto, as observações do presente estudo divergiram daqueles descritos por Kronz *et al.* (2000a), visto que a maior média de concordância foi observada no grupo de profissionais que analisavam menos de dez biópsias prostáticas por semana, embora também tenha sido constatado neste grupo o maior desvio padrão. Este achado, contudo, não se relaciona com o grau de especialização, pois, entre os uropatologistas, foi encontrado o maior percentual de acerto.

Egvd (2001) objetivou em seu estudo padronizar a graduação de Gleason na Suécia e avaliar se era possível obter uma melhoria na reprodutibilidade da graduação pela distribuição de imagens referenciais. Os resultados deste estudo revelaram que um grupo de imagens de referência pode melhorar a reprodutibilidade da graduação de Gleason.

Frable (2006) relatou que a discordância entre uropatologistas, ao reportarem a graduação de Gleason em

biópsias prostáticas obtidas por agulha, e a percepção dos patologistas gerais é um bom exemplo de identificação de uma área problema, a qual pode ser remediada pela melhoria da educação *on-line*.

Apesar das dificuldades da utilização de um painel de uropatologistas e de imagens de referência, ações educativas utilizando os recursos de treinamento *on-line* tornam-se cada vez mais necessárias e úteis, o que pode ser constatado no presente estudo.

CONCLUSÃO

A presente experiência foi muito importante por ter sido desenvolvida em um centro de ensino que tem programa de residência médica em patologia. Acredita-se que estudos semelhantes sejam de grande valor instrucional, podendo ser amplamente utilizados em educação continuada. Os resultados obtidos no presente estudo corroboram a necessidade de treinamento específico para aplicação do sistema de Gleason, o que é alcançado nos programas de residência.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à FAPEMIG o apoio financeiro e bolsas de IC e AP, à Pró-Reitoria de Pesquisa da UFJF e sua Coordenação de pesquisa, ao patologista Celso Rubens Vieira e Silva, moderador do PATOCITO, e aos demais patologistas que participam do grupo de discussão do PATOCITO e que acessaram o site (www.patologia.ufjf.br), contribuindo desta forma para a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

- ALLSBROOK JR, W.C. ; MANGOLD, K.A.; JOHNSON, M.H.; LANE, R.B.; LANE, C.G.; AMIN, M.B.; BOSTWICK, D.G.; HUMPHREY, P. A.; JONES, E. C.; REUTER, V. E.; SAKR, W.; SETTERHENN, I. A.; TRONCOSO, P.; WHEELER, T.M.; EPSTEIN, J.I. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 32, p. 74-80, 2001a.
- ALLSBROOK JR, W. C.; MANGOLD, K. A.; JOHNSON, M. H.; LANE, R. B.; LANE, C. G.; EPSTEIN, J. I. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: General pathologists. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 32, p. 81-88, 2001b.
- BAIN, G.O.; KOCH, M.; HANSON, J. Feasibility of grading prostate carcinomas. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, Chicago, v. 106, p. 265-267, 1982.
- BILLIS, A. **Uropatologia: próstata. Guia prático para o diagnóstico anatomopatológico**. Goiânia: Editora UFG, 2003. 212p.

- BILLIS, A. Carcinomas da Próstata In: BACCHI C. E., ALMEIDA P. C. C., Franco M. (ed.). **Manual de padronização de laudos histopatológicos**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 2005. 171p.
- BILLIS, A. **Patologia Cirúrgica da Próstata**. 2. ed. Campinas: Impressão Digital do Brasil, 2008. 290p.
- BILLIS, A.; POMPEO, A. C. L. Adenocarcinoma da Próstata. **International Brazilian Journal of Urology**, Rio de Janeiro, v. 29, p. 27-34, 2003.
- BOSTWICK, D. G. Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies. **American Journal of Surgical Pathology**, New York. v. 18, p.796-803, 1994.
- CARLSON, G. D.; CALVANESE, C. B.; KAHANE, H.; EPSTEIN, J. I. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. **Urology**, Ridgewood, v. 51, p. 525-529, 1998.
- CINTRA, M. L.; BILLIS, A. Histologic grading of prostatic adenocarcinoma: Intraobserver reproducibility of the Mostofi, Gleason and Bocking grading systems. **International Urology Nephrology**, Budapest, v. 23, p. 449-454, 1991.
- DE LAS MORENAS, A.; SIROKY, M. B.; MERRIAN, J.; STILMANT, M. M. Prostatic adenocarcinoma: reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 19, n.5, p. 595-597, 1988.
- DI LORETO, C.; FITZPATRICK, B.; UNDERHILL, S.; KIM, D. H.; DYTCH, H. E.; GALERA-DAVIDSON, H.; BIBBO, M. Correlation between visual clues, objective architectural features, and interobserver agreement in prostate cancer. **American Journal Clinical Pathology**, Baltimore. v. 96, p. 70-75, 1991.
- EGVAD, L. Reproducibility of Gleason grading of prostate cancer can be improved by the use of reference images. **Urology**, Ridgewood, v. 57, p. 291-295, 2001.
- FRABLE, W. J. Surgical Pathology – Second Reviews, Institutional Reviews, Audits, and Correlations. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, Chicago, v.130, p. 620-625, 2006.
- GALLEE, M. P. W.; TEN KATE, F. J. W.; MULDER, P. G.; BLOM, J. H.; VAN DER HEUL, R. O. Histological grading of prostatic carcinoma in prostatectomy specimens: comparison of prognostic accuracy of five grading systems. **Brazilian Journal of Urology**, Rio de Janeiro, v. 6, p. 368-375, 1990.
- GLEASON, D. F. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. **Human Pathology**, Philadelphia, v.23, p. 273-279, 1992.
- GLEASON, D. F.; MELLINGER, G. T.; THE VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **Journal of Urology**, Baltimore, v. 111, p. 58-64, 1974.
- HARADA, M.; MOSTOFI, F. K.; CORLE, D. K.; BYAR, D. P.; TRUMP, B. F. Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. **Cancer Treatment Reports**, Bethesda, v. 61, n. 2, p. 223-225, 1977.
- KRONZ, J. D.; SILBERMAN, M. A.; ALLSBROOK JR, W. C. ; EPSTEIN, J. I. A web-based tutorial improves practicing pathologists Gleason grading of images of prostate carcinoma specimens obtained by needle biopses: Validation of a new medical education paradigm. **Cancer**, Philadelphia, v. 89, p. 1818-1823, 2000a.
- KRONZ, J. D.; SILBERMAN, M. A.; ALLSBROOK JR, W. C.; BASTACKY, S. I.; TUCKER BURKS, R.; CINA, S. J.; MILLS, S. E.; ROSS, J. S.; SAKR, W. A.; TOMASZEWSKI, J. E., TRUE, L. D.; ULBRIGHT, T. M.; WEINSTEIN, M. W.; YANTISS, R. K.; YOUNG, R. H.; EPSTEIN, J. I. Pathology residents use of a web-based tutorial to improve Gleason grading of prostate carcinoma. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 31, p. 1044-1050, 2000b.
- McLEAN, M.; SRIGLEY, J.; BANERJEE, D.; WARDE, P.; HAO, Y. Interobserver variation in prostate cancer Gleason scoring: are there implications for the design of clinical trials and treatment strategies? **Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)**, London, v. 9, p. 222-225, 1997.
- SPIRES, S. E.; CIBULL, M. L.; WOOD JR, D. P.; MILLER, S.; BANKS, E. R. Gleason histologic grading in prostatic carcinoma: correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, Chicago, v. 118, p. 705-708, 1994.
- STEINBERG, D. M.; SAUVAGEOT, J.; PIANTADOSI, S.; EPSTEIN, J. I. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. **American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 21, p. 566-576, 1997.

Enviado em 03/04/2008

Aprovado em 12/06/2008