

Adenocarcinoma prostático: análise clínica e epidemiológica

Prostate adenocarcinoma: clinical and epidemiological analysis

Renato Martins Araujo¹, Regina Affonso², Josias Leal Silva², Maria Helena Bellini²

Recebido do Instituto Metropolitano de Ensino Superior, Ipatinga, MG, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Realizar análise clínica e epidemiológica de pacientes com câncer de próstata. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, descritivo de 607 prontuários de pacientes com câncer de próstata, atendidos entre 2012 a 2014. As variáveis analisadas foram: procedência, faixa etária, antígeno prostático específico (PSA) total, escore de Gleason da biópsia e da peça cirúrgica. A análise estatística foi realizada com software SPSS, versão 19.0. **RESULTADOS:** A maioria dos pacientes (57%) era de Ipatinga (MG) e arredores. A faixa etária mais frequente foi de 61 a 80 anos (76,6%). Valores de PSA entre 4,1 a 10ng/mL foram mais frequentes. O escore de Gleason da biópsia revelou que 321 pacientes apresentavam tumor intermediário. Apenas 203 pacientes realizaram a prostatectomia, e 61,5% das peças cirúrgicas também apresentaram tumor intermediário. Houve correlação significativa entre as faixas etárias e os níveis de PSA ($R^2=0,9319$), e também entre o nível de PSA e os valores de escore Gleason da biópsia ($p<0,05$). Houve concordância entre os valores de escore de Gleason da biópsia com os da peça cirúrgica em 72,9% dos casos. **CONCLUSÃO:** Em nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo epidemiológico de câncer de próstata na região do Vale do Aço. As informações fornecidas neste trabalho podem contribuir com programas para desenvolver ações de controle do câncer de próstata nesta região.

Descritores: Neoplasias da próstata/epidemiologia; Neoplasias da próstata/patologia; Adenocarcinoma; Antígeno prostático específico

ABSTRACT

OBJECTIVE: To conduct a clinical and epidemiological analysis of patients with Prostate Cancer. **METHODS:** This is

retrospective and descriptive study of 605 medical records of patients diagnosed with prostate cancer, seen from 2012 to 2014. The variables analyzed were: origin, age, total prostate specific antigen, Gleason score of the biopsy and surgical sample. Data were analyzed using SPSS software, version 19.0. **RESULTS:** Most patients (57%) were from the city of Ipatinga (state of Minas Gerais) and surrounding areas. The most frequent age group was 61 to 80 years (76.6%). PSA values between 4.1 and 10ng/mL were more frequent. Biopsy Gleason score revealed that 321 patients had an intermediate tumor. Only 203 patients underwent prostatectomy and 61.5% of the surgical specimens presented an intermediate tumor. There was a significant correlation ($R^2=0.9319$) between the age groups and patients' PSA levels, and an association between PSA level and Gleason biopsy values ($p<0.05$). There was concordance between the values of Gleason biopsy with those of the surgical specimen in 72.9% of the patients. **CONCLUSION:** To the best of our knowledge, this was the first epidemiological study of prostate cancer in the region of Vale do Aço. The associations found here may contribute with programs to develop actions to control prostate cancer in this region.

Keywords: Prostatic neoplasms/epidemiology; Prostatic neoplasms/pathology; Adenocarcinoma; Prostate-specific antigen

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) representa 9,7% das neoplasias malignas, sendo 15,3% em países desenvolvidos e 4,3% em países em desenvolvimento. É a mais prevalente e a segunda causa de morte em homens adultos.⁽¹⁾

A idade é um fator de risco importante para o CaP, uma vez que tanto a incidência, como a mortalidade aumentam, significativamente, após os 50 anos. Cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem nos homens a partir dos 65 anos. É, por isto, considerado o câncer da terceira idade.⁽¹⁻³⁾

No Brasil, o CaP é o segundo mais comum entre os homens, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. É o sexto tipo mais comum no mundo, representando cerca de 10% do total de cânceres. Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos.⁽¹⁾

A estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o biênio 2016 e 2017 é de 61.200 novos casos e de 13.772 óbitos. Em Minas Gerais, esta estimativa é de 5.920 novos casos por 100 mil habitantes valor.⁽¹⁾ Em Belo Horizonte, capital do Estado, são esperados 880 novos casos para o biênio citado.

Nos estágios iniciais, esta neoplasia, raramente produz sintomas. Entretanto, nos estágios avançados, o paciente se queixa

1. Instituto Metropolitano de Ensino Superior, Ipatinga, MG, Brasil.

2. Departamento de Biotecnologia, Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares, SP, Brasil.

Data de submissão: 24/02/2017 – Data de aceite: 17/04/2017

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Maria Helena Bellini

Avenida Professor Lineu Prestes, 2.242 – Cidade Universitária/Butantã

CEP: 05508-000 – São Paulo, SP, Brasil

Tel: (11) 31339706 – E-mail mbmarumo@ipen.br

de dificuldade para urinar, jato urinário fraco e sensação de não esvaziamento completo da bexiga.⁽⁴⁾

Quando a doença é detectada precocemente, por exames clínicos e laboratoriais de rotina, como, por exemplo, o toque retal e a dosagem do antígeno prostático específico (PSA), a patologia é curável em 80% dos casos. Entretanto, o diagnóstico da doença, muitas vezes, acontece quando o câncer já se disseminou para outros órgãos, o que dificulta seu tratamento.⁽⁵⁾

Segundo Rodrigues e Sales,⁽⁶⁾ a etiologia do CaP é indeterminada, mas sabe-se que alguns fatores influenciam em seu desenvolvimento. São vários os fatores postulados para sua promoção e seu início, sendo a idade um fator de risco tanto para a incidência, quanto para a mortalidade. Outro fator de risco relevante é o histórico familiar. Verificou-se um aumento de 1,5 vez do risco da doença quando um parente de primeiro grau é acometido pelo câncer, e de cinco vezes quando dois ou mais foram afetados. Nestas situações, o tumor aparece de forma precoce, em alguns casos até em idades inferiores a 50 anos.^(7,8)

A propedêutica para investigação de CaP inclui a dosagem do PSA sérico e a biópsia guiada por ultrassonografia transretal (USTR).⁽⁹⁾

O PSA é o marcador tumoral mais utilizado no rastreamento da neoplasia prostática, com impacto significativo nos quesitos morbidade e mortalidade. Atualmente, são considerados alterados os valores de PSA acima de 2,5ng/mL. É válido ressaltar que o exame possui alta sensibilidade e baixa especificidade, pois outras causas podem elevar os valores do antígeno, como prostatite e hiperplasia prostática benigna, além da neoplasia prostática.⁽¹⁰⁾

O PSA, isoladamente, não tem valor diagnóstico, e 80% dos casos são diagnosticados e posteriormente confirmados pelo anatomopatológico quando se associa o toque retal.⁽¹¹⁾

Por meio do exame anatomopatológico do material obtido pela biópsia, é possível determinar o escore de Gleason, sendo este um dos critérios mais importantes para se estabelecer o estadiamento, o prognóstico da doença e também auxiliar na escolha da terapia mais adequada. É importante ressaltar que quanto mais indiferenciado o tumor, mais agressivo é seu comportamento. O escore de Gleason classifica os tumores como bem diferenciado (Gleason 2-4), moderadamente diferenciado (Gleason 5-6) e indiferenciado (8-10).⁽¹²⁾

Além dos exames já citados, a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) também podem ser utilizados na abordagem propedêutica e diagnóstica do CaP, mas eles possuem acurácia limitada, se comparados à biópsia.⁽¹³⁾

O estadiamento do tumor, a classificação histológica, a preferência e acessibilidade do paciente são fatores que determinam a escolha terapêutica.⁽¹⁴⁾

O objetivo deste estudo foi realizar análise clínica e epidemiológica de pacientes com CaP.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, descritivo, realizado com dados de prontuários de pacientes com diagnóstico de CaP, atendidos no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. Foram inclusos os prontuários com código C61 (neoplasia maligna de próstata)

de acordo com a Classificação Internacional de Doenças. O estudo foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, sob o protocolo 1.058.420.

As variáveis de interesse foram procedência, faixa etária, PSA total ao diagnóstico, escore de Gleason da biópsia, escore de Gleason da biópsia por categoria de risco, escore de Gleason da peça cirúrgica.

A variável procedência foi estratificada em cinco grupos: Ipatinga; Arredores de Ipatinga; Coronel Fabriciano; Timóteo; e outros. A variável faixa etária foi estratificada em quatro grupos: 41 a 50 anos; 51 a 60 anos; 61 a 70 anos; 71 a 80 anos. A variável PSA foi estratificada em cinco grupos: 0 a 4; 4,1 a 10; 10,1 a 20; 20,1 a 50; >50ng/mL. Finalmente, a variável escore de Gleason foi classificada em quatro grupos: 3 a 4 se tumor bem diferenciado; 5 a 6 se tumor intermediário; 7 se tumor de moderado a fracamente diferenciado; 8 a 10 se tumor de alto grau.

A análise estatística foi realizada pelo *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 19.0. Para verificar a correlação entre as variáveis, foram aplicados o teste de Pearson e o teste qui quadrado de independência. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerado significativo valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Os dados obtidos da análise dos 607 prontuários estão apresentados na tabela 1. Quanto à procedência, a maioria dos pacientes era das microrregiões de saúde compostas pelas cidades de Ipatinga e arredores (43,0% e 24,0%, respectivamente), Coronel Fabriciano (10%) e Timóteo (9,1%), municípios estes considerados mais populosos da região do Vale do Aço. O grupo estudado foi composto por pacientes entre 41 a 80 anos, dos quais 76,6% tinham entre 61 a 80 anos. Com relação ao PSA, que variou de 3,1ng/mL a 840,7ng/mL, e 50% dos pacientes apresentaram valores entre 4,1 a 10ng/mL. A análise do escore de Gleason da biópsia revelou que 321 pacientes, ou seja, metade da população estudada, apresentaram tumor intermediário. Finalmente, apenas 203 pacientes realizaram a prostatectomia. Desta população, observou-se que 61,58% apresentaram também um escore de Gleason entre 5 a 6, ou seja, tumor intermediário.

Realizou-se, inicialmente, a avaliação da correlação entre as faixas etárias e os níveis de PSA sérico total dos pacientes. A figura 1 apresenta o resultado desta análise, aplicando-se o teste de correlação de Pearson. Observou-se a existência de correlação significativa e positiva ($R^2=0,9319$).

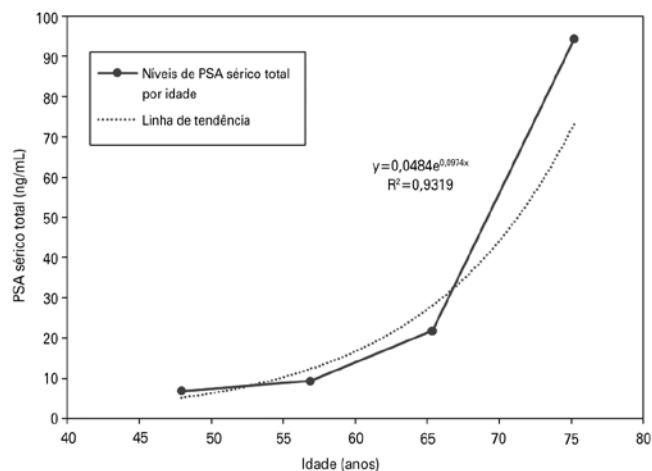
Para verificação da associação entre o nível de PSA sérico total e os valores de Gleason da biópsia, aplicou-se o teste não paramétrico qui quadrado, e encontrou-se uma associação significativa ($p < 0,05$) (Tabela 2).

O escore de Gleason mais frequente, tanto na biópsia, quanto na peça cirúrgica, foi 6. Os dados da tabela 3 e 4 mostram a concordância entre os valores de escore de Gleason da biópsia com o da peça cirúrgica em 148 pacientes (72,9%). Dentre os valores discordantes, em 33 pacientes (16,3%) houve subgradação e, em 22 (10,8%), supergradação.

Tabela 1. Variáveis analisadas

| Variável | n (%) |
|-------------------------------------|------------|
| Faixa etária | |
| 41-50 | 15 (2,5) |
| 51-60 | 127 (20,9) |
| 61-70 | 236 (38,9) |
| 71-80 | 229 (37,7) |
| Procedência | |
| Ipatinga | 261 (43,0) |
| Arredores de Ipatinga | 146 (24,0) |
| Coronel Fabriciano | 61 (10,0) |
| Timóteo | 55 (9,1) |
| Outros | 84 (13,8) |
| PSA (ng/mL) | |
| 4,1-10 | 317 (52,2) |
| 10,1-20 | 93 (15,3) |
| 20,1-50 | 52 (8,6) |
| >50 | 61 (10,1) |
| Escore de Gleason da biópsia | |
| 3-4 | 3 (0,5) |
| 5-6 | 321 (52,9) |
| 7 | 188 (31,0) |
| 8-10 | 95 (15,5) |
| Escore de Gleason da peça cirúrgica | |
| 3-4 | 0 |
| 5-6 | 126 (62,0) |
| 7 | 70 (34,5) |
| 8-10 | 7 (3,50) |

Na variável "procedência, arredores de Ipatinga", os municípios são: Açucena, Belo Oriente, Braúnas, Bugre, Dom Cavati, Iapu, Ipaba, Joanésia, Mesquita, Naque, Periquito, Santana do Paraíso e São João do Oriente. Os municípios com menor representatividade, intitulados Outros, são: Antônio Dias, Córrego Novo, Dionísio Marliéria e Prego D'água. PSA: antígeno prostático específico.

**Figura 1.** Correlação de Pearson entre as faixas etárias e nível de antígeno prostático específico (PSA) (n=607).**Tabela 2.** Teste de qui quadrado de independência das variáveis escore de Gleason da biópsia e nível de PSA total (p<0,05)

| Escore de Gleason da biópsia | PSA (ng/mL) | | | | |
|------------------------------|-------------|--------|---------|---------|-----|
| | 0-4 | 4,1-10 | 10,1-20 | 20,1-50 | >50 |
| 3-4 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| 5-6 | 60 | 192 | 47 | 17 | 2 |
| 7 | 17 | 102 | 28 | 21 | 21 |
| 8-10 | 7 | 17 | 13 | 37 | 37 |

DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos brasileiros são escassos, especialmente em regiões distantes dos grandes centros. Neste estudo, que envolveu pacientes atendidos em uma unidade de oncologia do Hospital Marcio Cunha, em Ipatinga (MG), as maiores incidências de casos foram provenientes das cidades mais populosas, como Ipatinga. Jain et al.,⁽¹⁵⁾ em estudo epidemiológico de CaP na Índia, também encontraram maior número de casos nas cidades mais populosas daquele país. Corroborando este achado, no Brasil, no Estado do Maranhão, Ribeiro et al.⁽⁸⁾ encontraram maior incidência de CaP nas cidades mais populosas. Os autores atribuíram este fato ao maior número de pessoas residentes nessas áreas e, claramente, à existência de centros de oncologia nestas áreas.

Analisando-se a faixa etária, encontramos prevalência maior entre 61 e 80 anos. O envelhecimento é o fator de risco mais importante para CaP. Em homens com idade superior a 50 anos, a incidência deste tipo de câncer é de 30%, tendo aumento progressivo e significativo de 80% até os 80 anos.^(4,8,16) Fernandez et al.⁽¹⁷⁾ observaram perfil muito semelhante de incidência do CaP. Dini e Koff⁽¹⁸⁾ encontraram aumento na incidência de CaP em indivíduos acima de 70 anos.

O diagnóstico do CaP é por meio de exames como toque retal e dosagem sérica do PSA. O toque retal apresenta limitações, e a dosagem sérica de PSA é o marcador tumoral mais frequentemente utilizado.⁽¹⁹⁾

Neste estudo, a maioria dos pacientes (52,2%) apresentou níveis de PSA entre 4,1 e 10ng/mL. Os trabalhos de Ribeiro et al.⁽⁸⁾ e de Castro et al.⁽¹⁰⁾ concordam com estes achados. Estudos mais antigos, como o de Colberg et al.⁽²⁰⁾ e Krumholtz et al.,⁽²¹⁾ também corroboram nossos resultados.

Evidenciou-se, pelo teste de Pearson, alta associação positiva entre idade e nível de PSA total no diagnóstico. Isto porque, com o aumento da idade, há elevação do nível de PSA. Este achado é corroborado pelos trabalhos de Dini e Koff,⁽¹⁸⁾ no sul do país, e por Ribeiro et al.,⁽⁸⁾ no Nordeste brasileiro.

Ao avaliarmos a distribuição do estadiamento do material obtido por biópsia da próstata, verificamos que a maioria delas apresentava escores de Gleason de 6 e 7. Tal achado foi corroborado por Barayan et al.,⁽²²⁾ Ribeiro et al.⁽⁸⁾ e Martin et al.⁽¹⁴⁾.

A análise de associação entre os escores de Gleason, obtidos da biópsia, e os níveis de PSA total revelou significância (p≤0,05), ou seja, o grau de indiferenciação do CaP pode ser correlacionado com níveis séricos de PSA.⁽⁸⁾

Tabela 3. Escore de Gleason da biópsia e escore de Gleason da peça cirúrgica (n=203 pacientes)

| Gleason da peça* | Tumor bem diferenciado | Tumor intermediário | Tumor de moderado a fracamente diferenciado | Tumor de alto grau |
|---|------------------------|---------------------|---|--------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Tumor bem diferenciado | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumor intermediário | 0 | 107 (85,6) | 30 (42,8) | 1 (14,3) |
| Tumor de moderado a fracamente diferenciado | 0 | 18 (14,4) | 37 (11,4) | 2 (28,5) |
| Tumor de alto grau | 0 | 0 (0,0) | 4 (5,7) | 4 (57,1) |

*Escore de Gleason: 3 a 4 se tumor bem diferenciado; 5 a 6 se tumor intermediário; 7 se tumor de moderado a fracamente diferenciado; 8 a 10 se tumor de alto grau.

Tabela 4. Concordância entre o escore de Gleason da biópsia e o da peça cirúrgica (n=203 pacientes)

| Resultado | n (%) |
|---------------|------------|
| Concordância | 148 (72,9) |
| Subgradação | 33 (16,3) |
| Supergradação | 22 (10,8) |

A comparação dos escores de Gleason da biópsia com os da peça cirúrgica mostrou alta concordância em 72,9% pacientes. Ribeiro et al.⁽⁸⁾ e Moreira et al.⁽²³⁾ encontraram valores semelhantes. Por outro lado, Thickman et al.⁽²⁴⁾ e Rajinikanth et al.⁽²⁵⁾ não encontraram tal nível de associação.

CONCLUSÃO

Em nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo epidemiológico de CaP na região do Vale do Aço. Foram encontradas associações entre níveis séricos de PSA e idade dos pacientes e escores da biópsia, além de concordância significativa entre os valores de escore de Gleason da biópsia com o da peça cirúrgica. Os dados e associações descritos podem contribuir com programas para o desenvolvimento de ações de controle do CaP na microrregião do Vale do Aço.

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Brasília: INCA; 2014. [citado 2015 Jun 21]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidadeweb/pages/Modelo06/consultar.xhtml?jsessionid=43855FF8DE176B B1AA6D016D6C36E86A#panelResultado>
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001;37(8):S4-66.
- Srougi M, Piovesan AC, Ribeiro LA, Colombo JR, Nesrallah A. Doenças da próstata. *Rev Med*. 2008;87(3):166-77.
- Gonçalves IR, Padovani C, Popim RC. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(4):1337-42.
- El Barouki MP. Rastreamento do câncer de próstata em homens acima de 50 anos através do exame diagnóstico de PSA. *Rev Eletr Gestão Saúde*. 2012;3(2):704-16.
- Rodrigues R, Sales CA. Aspectos epidemiológicos e diagnósticos do carcinoma prostático. *Rev Saúde Pesq*. 2013;6(1):131-40.
- Dantas EL, Sá FH, Carvalho SM, Arruda AP, Ribeiro EM, Ribeiro EM. Genética do câncer hereditário. *Rev Bras Cancerol*. 2009;55(3):263-9.
- Ribeiro PV, Silva RR, Santos KK, Loureiro FH, Costa PF, Uruçu LM, et al. Análise clínica e epidemiológica de 348 casos de adenocarcinoma prostático atendidos em um centro oncológico de referência no Maranhão, Brasil. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(4):513-21.
- Garcia Hernandez T, Vicedo Gonzalez A, Pastor Peidro J, Lopez Torrecilla J, Rosello Ferrando J, Brualla Congalez L, et al. Feasibility of the use of PET/CT with ¹⁸F-colina to increase the dose in traprostáticas lesions in radiotherapy of prostate cancer treatment. In: III Joint Congresso Spanish Societies of Medical Physics and Radiation Protection, 2013 Jun 18-21. Caceces.
- Castro HA, Iared W, Shigueoka DC, Mourão JE, Ajzen S. Contribuição da densidade do PSA para prever o câncer da próstata em pacientes com valores de PSA entre 2, 6 e 10, 0 ng/ml. *Radiol Bras*. 2011;44(4):205-9.
- Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). Câncer de próstata localizado: tratamento [Internet]. São Paulo: AMB; 2006. [citado 2014 Jun 21]. (Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina). Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/cancer-de-prostata-localizado-tratamento.pdf
- Kryvenko ON, Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(10):1140-52.
- Lima CA, da Silva AM, Kuwano AY, Rangel MR, Macedo-Lima M. Trends in prostate cancer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city. *Rev Assoc Méd Bras*. 2013;59(1):15-20.
- Martins AC, Reis RB, Suaid HJ, Maciel LM, Cologna AJ, Falconi RA. Screening for carcinoma of the prostate in volunteers. *Int Braz J Urol*. 2000;26(5):516-22.
- Jain S, Saxena S, Kumar A. Epidemiology of prostate cancer in India. *Meta Gene*. 2014;2:596-605.
- Foster CS, Ke Y. Stem cells in prostatic epithelia. *Rev Int J Pathol*. 1997;78(5):311-29.
- Fernández L, Galan Y, Jiménez R, Gutiérrez A, Guerra M, Perada MC, et al. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de cáncer de próstata. *Rev Cubana Salud Pública*. 2005;31(3):174-81.
- Dini LI, Koff WJ. Perfil do câncer de próstata no hospital de clínicas de Porto Alegre. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(1):28-31.
- Gomes R, Rebello LE, Araújo FC, Nascimento EF. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(1):235-46.
- Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ. Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng./ml. *J Urol*. 1993;149(3):507-9.
- Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for

- prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology*. 2002;60(3):469-73; discussion 473-4.
22. Barayan GA, Brimo F, Bégin LR, Hanley JA, Liu Z, Kassouf W, et al. Factors influencing disease progression of prostate cancer under active surveillance: a McGill University Health Center cohort. *BJU Int*. 2014;114(6b):E99-104.
 23. Moreira MV, Souza VC, Lima BG, Oliveira EL, Moura AC, Cruz CM. Comparação do escore de Gleason da biópsia prostática com o da peça cirúrgica em pacientes com câncer de próstata. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2012; 10(5):367-71.
 24. Thickman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol*. 1996;156(1):110-3.
 25. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*. 2008;72(1):177-82.