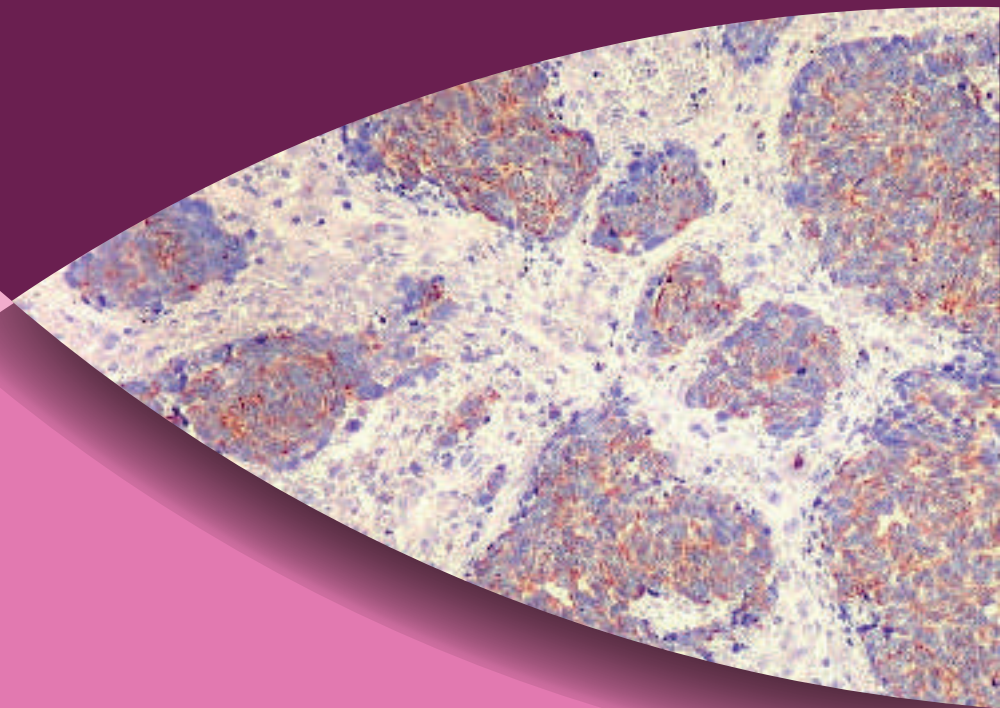


Imuno-histoquímica

Painel de Próstata



O Câncer de Próstata

É a segunda maior causa de morte por câncer em homens no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de pele. Em 2018, foram 68.220 novos casos, um risco calculado em 66,12 a cada 100 mil homens.

É estimado que em 2012 foram diagnosticados 1,1 milhão de casos de câncer de próstata no mundo todo, e a incidência varia muito geograficamente, sendo mais incidente na Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos.

Na etiologia podemos destacar os fatores genéticos, étnicos e familiares, fatores de risco como: Idade, Síndrome Metabólica, Diabetes, Hipercolesterolemia, Obesidade e hábitos de dieta, como consumo excessivo de álcool.

Embora a maior parte dos indivíduos diagnosticados sejam assintomáticos, sintomas como queixas de retenção urinária, dor lombar e hematúria são comuns no câncer de próstata. Outros sinais mais como caquexia, sensibilidade óssea e edema de membros inferiores estão associadas a doença avançada.

Apesar da gravidade da doença, não existem estudos que demonstrem ações efetivas para a prevenção, muito embora, a adoção de hábitos saudáveis seja indicada, como alimentação saudável, peso corporal adequado, prática de atividade física, não fumar e evitar o consumo de bebidas alcóolicas.

A suspeição do diagnóstico é feita através da elevação do PSA no sangue, aliado a alteração no exame de toque retal, de forma que a partir desse momento é obrigatório o exame anatomopatológico de biópsia da próstata para confirmação diagnóstica.

Rastreamento de Câncer de Próstata

O INCA não recomenda a realização de rastreamento do Câncer de Próstata de forma generalizada, com exames de PSA e Toque Retal. Estes devem ser realizados na presença de sintomas, como Alteração da Frequência e Padrões Urinários, Hematúria Visível e/ou Disfunção Erétil.

A realização do rastreamento deve ser personalizada, em discussão entre médico e paciente, e para grupos de risco, balanceando os prós e contras da realização. Essas medidas são recomendadas também pela ACS - American Cancer Society, WHO -World Health Organization e AUA - American Urological Association, embora com alguma variação entre elas.

Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico do câncer de próstata é feito apenas com o exame anatomopatológico de biópsia do tecido prostático.

A indicação da biópsia é baseada no histórico clínico, sinais e sintomas e histórico familiar, com base nos fatores de risco associados e pelos resultados de exames.

O exame de toque retal pode identificar áreas endurecidas ou irregulares. O exame de PSA no sangue entre 4 e 10 ng/ml (resultado limítrofe) indica chance de 25% de presença de câncer. O PSA acima de 10 ng/ml aumenta a chance para 50%. Na presença de alteração do PSA, podem ser solicitados outros exames para confirmação, como ultrassom, ultrassom transretal e a biópsia.

Biópsia de Próstata

A técnica mais comum para obtenção de amostras de biópsia da próstata é a transretal guiada por ultrassom ou por ressonância magnética.

A National Comprehensive Cancer Network, recomenda em seu guideline que biópsia seja realizada na presença de PSA acima de 3ng/ml ou exame de toque retal altamente suspeito.

Diferentes protocolos podem ser usados para a coleta das biópsias, podendo ser de 6 regiões, 10, 12, 18 ou mesmo 20 ou mais regiões, sendo as maiores amostragens indicadas para casos de pacientes com alta suspeita e que tiveram resultados negativos em biópsias anteriores.

A American Urological Association recomenda ao menos 12 fragmentos ao invés da biópsia sextante, com 6 fragmentos, devido ao aumento da sensibilidade diagnóstica, melhor concordância com prostatectomia subsequente e redução da repetição de biópsias.

É indicado que fragmentos de regiões distintas sejam enviados em frascos separados, assegurando assim a adequação da biópsia, estratificação de risco, melhor análise anatomopatológica e, principalmente, oferecendo suporte à decisão do plano terapêutico.

Exame Anatomopatológico

O exame anatomopatológico permite a análise microscópica do tecido prostático, possibilitando a diferenciação entre o tecido normal e lesões inflamatórias, benignas, pré-cancerígenas ou cancerígenas.

Embora as lesões benignas (HPB ou Prostatite) e o adenocarcinoma sejam de identificação mais fácil, as lesões pré-cancerígenas (PIN ou ASAP) podem gerar dúvidas em relação ao exato momento da evolução da doença.

A PIN - Prostatic Intraepithelial Neoplasia ou Neoplasia Prostática Intraepitelial é caracterizada pela manutenção da arquitetura glandular, mas o epitélio tem núcleo aumentado e hiper cromático, presença de nucléolos proeminentes e aumentados, menor número de células basais, aglomeração celular e aparência celular achatada, papilar ou cribiforme.

É uma lesão pré-cancerígena. Cerca de 21% das PINs são cânceres. Possui duas apresentações, de alto e baixo grau, sendo necessário o exame imuno-histoquímico para a diferenciação entre a lesão de alto grau e o adenocarcinoma de próstata, discutido abaixo.

A ASAP - Atypical Small Acinar Proliferation ou Proliferação Atípica de Pequenos Ácinos, é uma lesão sugestiva, mas não diagnóstica, de câncer. De 17 a 70% do ASAP são subsequentemente diagnosticados como adenocarcinoma. A ASAP é caracterizada pela morfologia carcinomatosa com alteração da arquitetura glandular, perda das células basais e/ou aumento no núcleo e nucléolos celulares, em quantidade e/ou intensidade insuficiente para concluir inequivocamente a presença de adenocarcinoma. Para a definição diagnóstica é necessário o exame imuno-histoquímico.

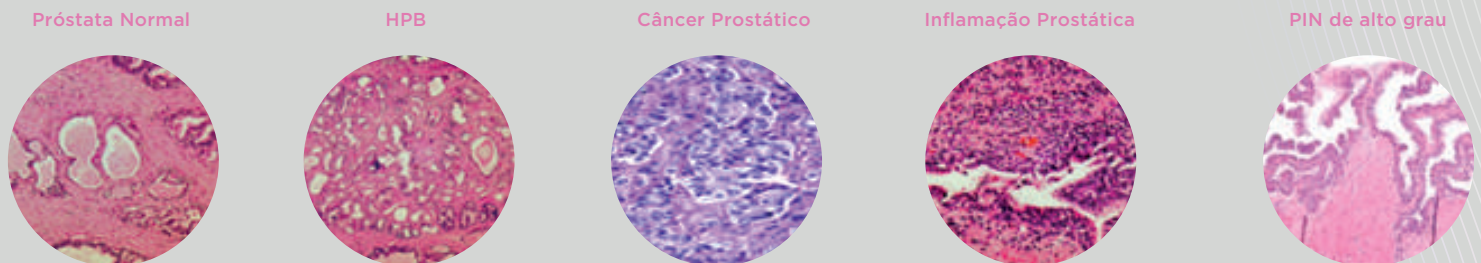


Figura 1 - Microscopia - Próstata Normal; Hiperplasia Prostática Benigna (HPB); Câncer de Próstata, Inflamação Prostática; Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) de Alto Grau.

O **Adenocarcinoma de Próstata** é caracterizado microscopicamente por padrão de crescimento infiltrativo, ausência de células basais, atipia nuclear com alargamento e predominância nucleolar. A presença de ao menos 20 glândulas características é utilizada como um dos critérios para o diagnóstico, embora o critério diagnóstico de número de glândulas isoladamente não é obrigatório devido as diversas variações morfológicas desta neoplasia.

Classificação de Gleason

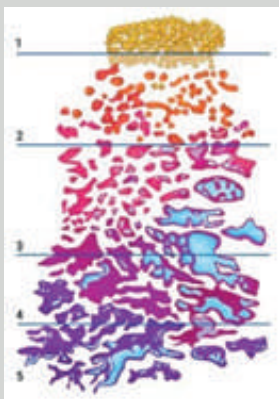
Em conjunto com a TNM, a classificação de Gleason é utilizada para a determinação do comportamento biológico do câncer de próstata e é baseado na avaliação histológica.

Embora tenha sido desenvolvido em amostras de prostatectomia, é possível estimar seu resultado a partir de amostras de biópsias.

A graduação é feita de 1 a 5, do menos ao mais maligno, sendo que a graduação 1 significa um padrão quase normal e o 5 a ausência de qualquer padrão glandular. Por ser, de certa forma, subjetivo, o resultado é dependente da habilidade e experiência do patologista. Ainda assim, é efetivo na avaliação prognóstica da doença.

A pontuação final é feita somando-se a nota do padrão predominante e do padrão secundário, ficando a contagem final entre 2 e 10, por exemplo: 4+3=7. Sendo que 1 a 6 correspondem a lesão de baixo grau, 7 indica lesão de grau moderado e 8 a 10 indica lesão de alto grau.

Gleason's Pattern Scale



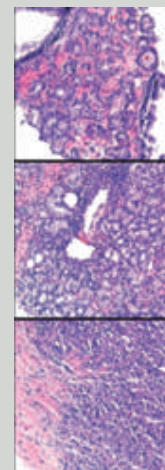
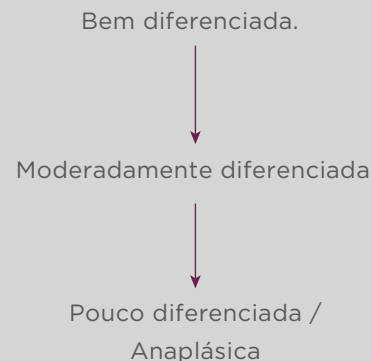
Glândulas pequenas e uniformes

Maior espaço estromal entre as glândulas

Infiltração celular distinta das glândulas para a margem.

Poucas glândulas, com massas irregulares de células neoplásicas

Glândulas ausentes ou escassas.



Grade 3

Grade 4

Grade 5

Figura 2 - Escala de Gleason

Análise de grupo de risco

Após análise cuidadosa do comportamento biológico de diversos cânceres de próstata, observou-se a necessidade de um refinamento na consagrada escala de Gleason. Dessa forma, em 2014 a Organização Mundial de Saúde em conjunto com Sociedade Internacional de Patologia Urológica realizaram um consenso para normatizar esse refinamento diagnóstico, e deste ponto em diante surgiu a análise do grupo de risco.

Esta análise compõe a quantificação dos mesmos critérios implicados na escala de Gleason, porém, a depender da combinação dos padrões o tumor será enquadrado dentro de um dos cinco grupos existentes. E tal classificação possui uma íntima relação com comportamento da neoplasia e auxiliam o médico assistente na decisão de qual tratamento é o mais indicado para o paciente.

NOVA ESCALAS DE DEFINIÇÃO HISTOLÓGICA		
Grupo	Gleason	Características
Grau 1	≤6	Apenas glândulas individuais bem formadas e discretas
Grau 2	3+4=7	Glândulas predominante bem formadas com menor componente de glândulas mal formadas/ fundidas/ cribriformes
Grau 3	4+3=7	Glândulas predominante mal formadas / fundidas / cribriformes com menor componente de glândulas bem formadas*
Grau 4	4+4=8 3+5=8 5+3=8	Apenas glândulas mal formadas / fundidas / cribriformes ou Glândulas predominantemente bem formadas e componentes menor sem glândulas** ou Predominantemente falta de glândulas e menor componente de glândulas bem formadas**
Grau 5	9-10	Falta formação de glândulas (ou com necrose) com ou sem glândulas mal formadas / fundidas/ cribriformes*

*Para casos com > 95% de glândulas mal formadas / fundidas / cribriformes ou falta de glândulas em um núcleo ou na PR, o componente de <5% de glândulas bem formadas não é considerado na classificação.

**Glândula mal formadas / fundidas / cribriformes podem ser um componente mais secundário.

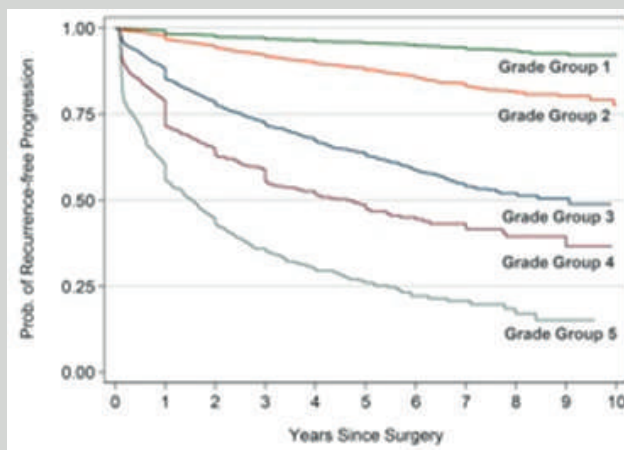


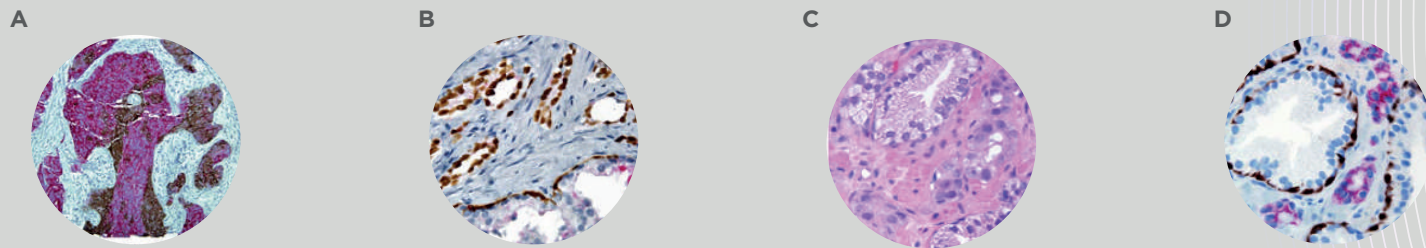
Figura 3 - Curva de Kaplan-Meier, de acordo com os grupos prognósticos 1 a 5, mostrando sobrevida de 5 anos livre de progressão bioquímica

Imuno-Histoquímica

Embora a presença ou ausência de células basais seja determinante para o diagnóstico correto das lesões de próstata, sua visualização pode ser difícil na microscopia comum, já que sua aparência pode variar substancialmente e células excretoras, fibroblastos estromais e pequenas células tumorais distorcidas podem mimetizar sua aparência.

Marcadores de células basais como o P63 e 34 β E12 são bastante específicos, auxiliando na identificação destas e na definição diagnóstica do câncer de próstata. A utilização dos dois marcadores aumenta a sensibilidade do teste e auxilia na identificação da expressão difusa aberrante de p63 em casos de adenocarcinoma acinar.

O marcador Racemase (P504S), também pode ser utilizado, visto que a a-Methylacyl-CoA-racemase (AMACR) está superexpressada na maioria dos casos de câncer de próstata, possuindo uma sensibilidade de 82 a 100%.



A - Marcação não específica para 34 β E12 em células não basais (marrom), AMACR positiva em células tumorais (vermelho)

B - Adenocarcinoma (parte superior) com marcação nuclear aberrante para p63.

C - Pequenos focos de células cancerígenas (AMACR - vermelho) entre células glandulares benignas.

D - Tumor positivo para AMACR (vermelho), negativo para 34 β E12 e positivo para P63 (marrom).

Referências

- CARTER, H. Ballentine et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. American Urological Association. 2013.
- CHODAK, G. W. Prostate Cancer. Medscape. Dez. 2019. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1967731-print>. Acesso em abr. 2020.
- MILLER, A. Screening: evidence and practice. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-048744/en/>. Acesso em 13 de abr. 2019.
- HOFFMAN, R. M. Screening for prostate cancer. UpToDate. Mar. 2020.
- SANDA, Martin G. et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. American Urological Association. 2017.
- TANEJA, S. T. et al. Optimal Techniques of Prostate Biopsy and Specimen Handling. American Urological Association. 2015. Disponível em: <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-biopsy-and-specimen-handling>. Acesso em abr. 2020.
- MAGI-GALLUZZI, C. Prostate cancer: diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. Modern Pathology, 31, S12-S21; 2018
- EPSTEIN, J. I. et al. Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Prostate. Report From the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. Am J Surg Pathol; 38:e6-e19, 2014
- Evans, A. J. a-Methylacyl CoA racemase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies. J Clin Pathol, 56:892-897, 2003
- EPSTEIN, J. I. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, Vol 40, N 2, Fev 2016.

SAIBA MAIS:

✉ sac.patologia@dbdiagnosticos.com.br
☎ (15) 3226.8847