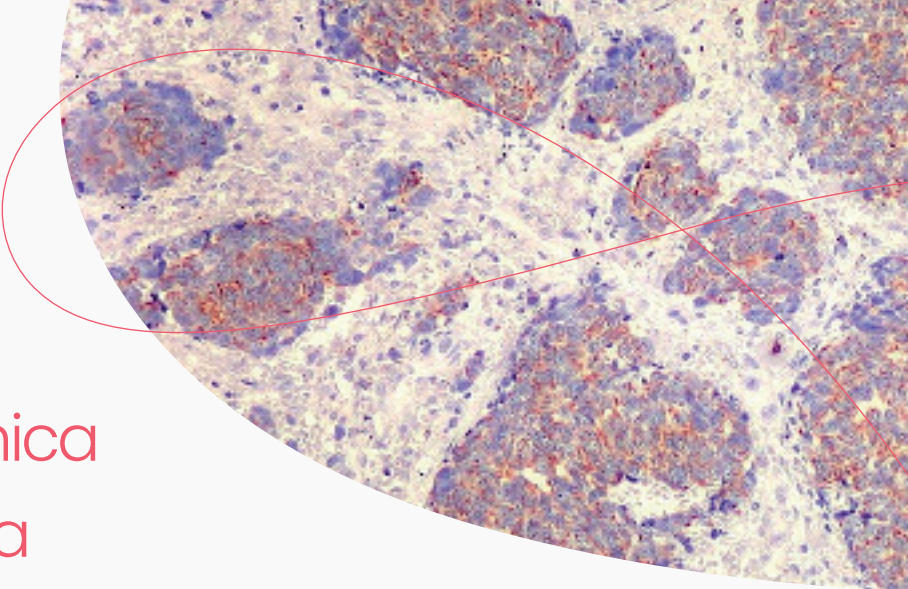




Imuno-histoquímica

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.

Dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), apontam 1,4 milhão de novos casos no mundo todo no ano de 2020. A incidência varia muito geograficamente, sendo maior na Austrália, na Nova Zelândia e nos 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 como: caquexia, sensibilidade óssea e edema de membros inferiores, estão associadas à 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 pela elevação do PSA no sangue, aliado à 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 os 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 fundamenta-se no histórico clínico, nos sinais e sintomas e no histórico familiar, com base nos fatores de risco associados e nos 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 a 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 em vez da biópsia sextante, com 6 fragmentos, devido ao aumento da sensibilidade diagnóstica, da melhor concordância com prostatectomia subsequente e da redução da repetição de biópsias.

É indicado que fragmentos de regiões distintas sejam enviados em frascos separados, assegurando assim 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 as 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 hipercromático, 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. Tem 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.

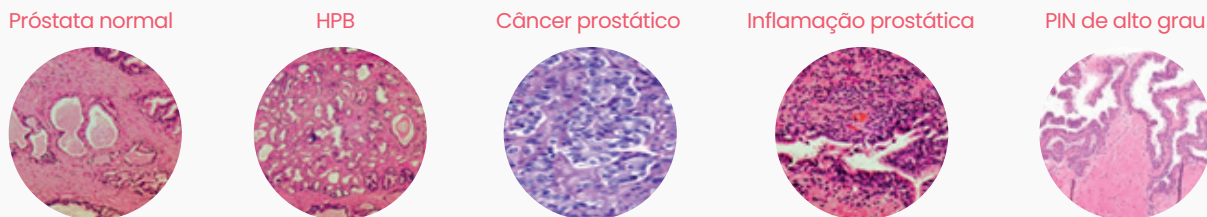


Figura 1 – Microscopia – Próstata normal; hiperplasia prostática benigna (HPB); câncer de próstata, inflamação prostática; neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grau.

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 às diversas variações morfológicas dessa 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 baseada na avaliação histológica.

Embora tenha sido desenvolvida em amostras de prostatectomia, é possível estimar seu resultado pelas 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 a do padrão secundário, ficando a contagem final entre 2 e 10, por exemplo: $4 + 3 = 7$. Sendo que 1 a 6 correspondem à lesão de baixo grau, 7 indica lesão de grau moderado e 8 a 10 indica lesão de alto grau.

TNM: sistema de estadiamento de tumores baseada no Tamanho (T), no comprometimento linfonodal (N) e na presença de Metástase a distância (M).

Escala do Padrão Gleason

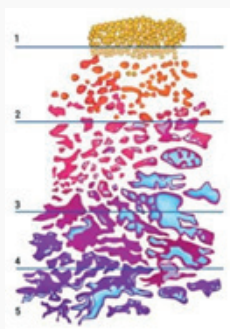


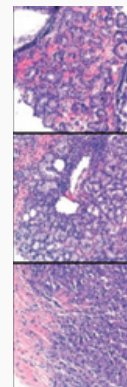
Figura 2 – Escala de Gleason.

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.

Bem diferenciada.

Moderadamente diferenciada

Pouco diferenciada/ Anaplásica



Grau 3

Grau 4

Grau 5

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 (OMS) em conjunto com a Sociedade Internacional de Patologia Urológica realizaram um consenso para normatizar esse refinamento diagnóstico. Desse ponto em diante, surgiu a análise do grupo de risco.

Essa 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 tem uma íntima relação com o comportamento da neoplasia e auxilia o médico assistente na decisão de qual tratamento é o mais indicado para o paciente.

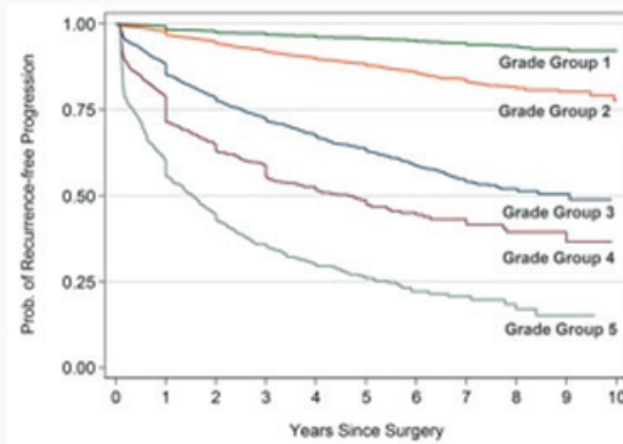


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier, de acordo com os grupos prognósticos 1 a 5, mostrando sobrevida de 5 anos livre de progressão bioquímica.

NOVAS 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 fomadas/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.		
**Glândulas mal formadas/fundidas/cribriformes podem ser um componente mais secundário.		

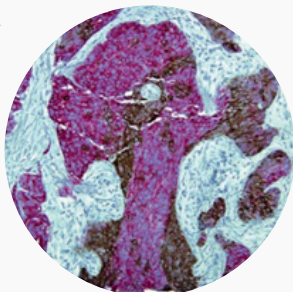
Imuno-histoquímica

Embora a presença ou a 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 34βE12, 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.

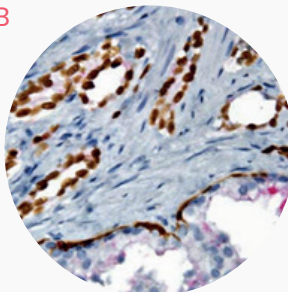
O marcador Racemase (P504S) também pode ser utilizado, visto que a α-Methylacyl-CoA-racemase (AMACR) está superexpressada na maioria dos casos de câncer de próstata, tendo uma sensibilidade de 82 a 100%.

A



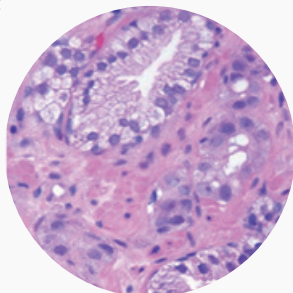
A – Marcação não específica para 34βE12 em células não basais (marrom), AMACR positiva em células tumorais (vermelho)

B



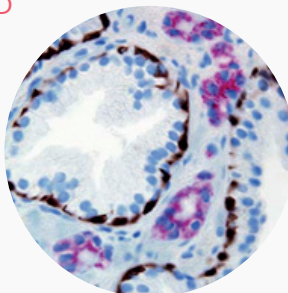
B – Adenocarcinoma (parte superior) com marcação nuclear aberrante para p63.

C



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

D



D – Tumor positivo para AMACR (vermelho), negativo para 34βE12 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.
- 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.
- 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, v. 40, n. 2, fev. 2016.
- vans, 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.
- HOFFMAN, R. M. Screening for prostate cancer. UpToDate. mar. 2020.
- MAGI-GALLUZZI, C. Prostate cancer: diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. Modern Pathology, 31, S12-S21; 2018.
- 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 abr. 2019.
- 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 <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-biopsy-and-specimen-handling>. Acesso em: abr. 2020.
- World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: março, 2021

Saiba mais

✉ sac.patologia@dbdiagnosticos.com.br
☎ 08006430376