

FRANCISCO RUDINEI PEGORETTO

**VALOR PROGNÓSTICO DA EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA
TECIDUAL DO C-ERBB-2, DA E-CADERINA E DO MIB-1 NO
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA CLINICAMENTE
LOCALIZADO**

CURITIBA

2008

FRANCISCO RUDINEI PEGORETTO

**VALOR PROGNÓSTICO DA EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA
TECIDUAL DO C-ERBB-2, DA E-CADERINA E DO MIB-1 NO
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA CLINICAMENTE
LOCALIZADO**

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau acadêmico de Doutor em Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tambara Filho

Coordenador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

CURITIBA

2008

*AOS MEUS AMORES, SANDRA, LUCAS E LARA.
AOS MEUS PAIS, GRACILIANO PEGORETTO E
GEMA BIANCHINI*

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Cirurgia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Ao PROF. DR. RENATO TAMBARA FILHO, meu orientador, principal incentivador e amigo. Minha referência pessoal de moral e ética.

Ao PROF. DR. JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS, coordenador do Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Pela oportunidade de evolução acadêmica.

A PROF^a. DR^a. REGINA DE PAULA XAVIER GOMES, pela incansável ajuda neste trabalho e pela presença constante na orientação patológica dos meus pacientes.

AO DR. ARI ADAMY JUNIOR, amigo e colaborador neste estudo.

A todos os amigos e professores que direta ou indiretamente participaram de minha formação urológica inicial, como o PROF. DR. JOÃO ATILA ROCHA, PROF. DR. RENATO TAMBARA FILHO, PROF. DR. LUIZ CARLOS DE ALMEIDA ROCHA, PROF. DR. AGENOR FERREIRA DA SILVA FILHO, DR. MILTON SCARAMUZZA, PROF. DR. LUIZ SÉRGIO SANTOS, DR. MILTON KUMAGAI.

A todo o grupo urológico do Hospital Sírio Libanês e do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, em especial ao PROF. DR. MIGUEL SROUGI, pelo grande estímulo a minha formação profissional e humana.

A todos os residentes de urologia que conviveram comigo durante os últimos anos. Serei sempre grato pelos ensinamentos deste convívio.

Aos pacientes dedico a minha luta por um “bem maior”.

“Fazer qualquer coisa completa, inteira, seja boa ou seja má; e, se nunca é inteiramente boa, muitas vezes não é inteiramente má, sim, fazer uma coisa completa causa-me, talvez, mais inveja do que outro qualquer sentimento. É como um filho: é imperfeita como todo o ente humano, mas é nossa como os filhos são”.

Fernando Pessoa

RESUMO

INTRODUÇÃO: O carcinoma prostático é uma doença biologicamente heterogênea, e essa condição é refletida pelo curso clínico da mesma. A busca por um biomarcador determinante de prognóstico e tratamento tem sido um grande desafio na medicina moderna. **OBJETIVOS:** Avaliar a expressão tecidual, através de estudo imunohistoquímico do c-erbB-2, da E-caderina e do MIB-1 no adenocarcinoma localizado de próstata. Correlacionar a expressão desses marcadores com fatores prognósticos habituais, como o PSA (Antígeno Prostático Específico), o escore de Gleason, o estadió clínico, o nomograma de D'Amico e o PSA-DT, e finalmente definir a importância desses marcadores para prever a recidiva tumoral. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram estudados 150 pacientes submetidos a prostatectomia radical com doença localizada (T1c a T2c). Os espécimes cirúrgicos eram devidamente preparados e avaliados quanto a expressão dos três marcadores. **RESULTADOS:** Dos 150 pacientes, 41 (27,3%) recidivaram num seguimento médio de $69,5 \pm 21,7$ meses. A recidiva estava relacionada de forma significativa com o PSA ($p=0,0004$), com o escore de Gleason ($p<0,0001$), com o estadió patológico ($p<0,0001$) e o grupo de risco definido por D'Amico ($p<0,0001$). A expressão tecidual foi de 48,7%, 74,7% e 60%, respectivamente para o c-erbB-2, para a E-caderina e para o MIB-1. O c-erbB-2 e a E-caderina correlacionaram-se apenas com o escore de Gleason, enquanto o MIB-1 correlacionou-se diretamente com o escore de Gleason, o estadió clínico e patológico, os grupos de risco e a recidiva tumoral. **CONCLUSÃO:** O MIB-1 mostrou-se um fator preditivo para a recidiva da doença, estando relacionado com o escore de Gleason, estadió e grupos de risco.

Palavras chave: Neoplasias prostáticas. Prognóstico. Marcadores tumorais. c-erbB-2. E-caderina. MIB-1

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate carcinoma is a biologically heterogeneous disease whose clinical course reflects such condition. The search for a biomarker to determine its prognosis and treatment has been a challenge in modern medicine. **OBJECTIVES:** To assess tissue expression through the immune-histochemical study of c-erbB-2, E-cadherin and MIB-1 in localized adenocarcinoma of the prostate. To correlate the expression of such markers as a prognostic factor like PSA (prostatic specific antigen), Gleason score, clinical staging, D'Amico nomogram and PSA-DT (PSA duplication time), and, finally, to define the importance of such markers in predicting tumor relapse. **MATERIAL AND METHODS:** One hundred and fifty patients with localized disease (T1c – T2c), who had been submitted to radical prostatectomy, were studied. Surgical specimens were duly prepared and assessed as for the three markers' expression. **RESULTS:** Of the 150 patients, 41 (27.3%) relapsed in a mean of 69.5 ± 21.7 months. The relapse was significantly related to the PSA ($p=0.0004$), the Gleason score ($p<0.0001$), pathological stage ($p<0.0001$) and the risk group defined by D'Amico ($p<0.0001$). Tissue expression was 48.7%, 74.7% and 60% respectively for c-erbB-2, E-cadherin and MIB-1. Both c-erbB-2 and E-cadherin correlated only with the Gleason score while the MIB-1 directly correlated with the Gleason score, the clinical and pathological stage, risk groups and tumor relapse. **CONCLUSION:** MIB-1 has shown to be a predictive factor for disease relapse being related to the Gleason score, disease stage and risk groups.

Key words: Prostate neoplasms. Prognostic. Tumor markers. c-erbB-2. E-cadherin. MIB-1

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	EXEMPLO DE SECÇÃO DA PRÓSTATA PARA EXAME MACROSCÓPICO E PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO....	27
FIGURA 2	PADRÕES DE GLEASON.....	28
FIGURA 3	CONTROLE DE C-ERBB-2 EM FRAGMENTO DE CARCINOMA DUCTAL MAMÁRIO FORTEMENTE POSITIVO, 600X.....	29
FIGURA 4	C-ERBB-2 EM ÁCINO NEOPLÁSICO (ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA ACINAR USUAL), 600X.....	30
FIGURA 5	CONTROLE DE E-CADERINA EM FRAGMENTO DE PELE (EPITÉLIO ESCAMOSO), 200X.....	31
FIGURA 6	CONTROLE INTERNO DE E-CADERINA EM FRAGMENTO DE EPITÉLIO GLANDULAR PROSTÁTICO, 200X.....	31
FIGURA 7	E-CADERINA EM ÁCINOS NEOPLÁSICOS (ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA ACINAR USUAL), 200X.....	32
FIGURA 8	CONTROLE DE MIB-1 EM FRAGMENTO DE LINFONODO (CENTRO GERMINATIVO), 600X.....	33
FIGURA 9	MIB-1 EM ÁCINOS NEOPLÁSICOS (ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA ACINAR USUAL), 200X.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR GRUPO DE PSA...	37
GRÁFICO 2	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES EM RELAÇÃO AO GRUPO RISCO.....	37
GRÁFICO 3	EXPRESSÃO DO MARCADOR C-ERBB-2.....	38
GRÁFICO 4	EXPRESSÃO DO MARCADOR E-CADERINA.....	39
GRÁFICO 5	EXPRESSÃO DO MARCADOR MIB-1.....	39
GRÁFICO 6	MARCADOR C-ERBB-2 EM RELAÇÃO A RECIDIVA.....	47
GRÁFICO 7	MARCADOR E-CADERINA EM RELAÇÃO A RECIDIVA.....	48
GRÁFICO 8	MARCADOR MIB-1 EM RELAÇÃO A RECIDIVA.....	48
GRÁFICO 9	MARCADOR C-ERBB-2 EM RELAÇÃO AO PSA – DT....	49
GRÁFICO 10	MARCADOR E-CADERINA EM RELAÇÃO AO PSA – DT.....	49
GRÁFICO 11	MARCADOR MIB-1 EM RELAÇÃO AO PSA – DT.....	50

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	GRUPOS DE RISCO CONFORME D'AMICO.....	34
QUADRO 2	AVALIAÇÃO DEMOGRÁFICA DOS PACIENTES ESTUDADOS.....	36
QUADRO 3	AVALIAÇÃO DOS DADOS EM RELAÇÃO AO MARCADOR C-ERBB-2.....	40
QUADRO 4	AVALIAÇÃO DOS DADOS EM RELAÇÃO AO MARCADOR E- CADERINA.....	42
QUADRO 5	AVALIAÇÃO DOS DADOS EM RELAÇÃO AO MARCADOR MIB-1.....	44
QUADRO 6	EVOLUÇÃO CLÍNICA.....	46

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	OBJETIVOS.....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	TOQUE RETAL.....	15
2.2	PSA.....	16
2.3	ESCORE DE GLEASON.....	17
2.4	NOMOGRAMAS.....	18
2.5	DEFINIÇÃO DE RECIDIVA.....	19
2.6	TEMPO DE DUPLICAÇÃO DE PSA (PSA-DT)	20
2.7	MARCADORES IMUNOISTOQUÍMICOS.....	21
2.7.1	C-ERBB-2.....	21
2.7.2	E-CADERINA.....	22
2.7.3	MIB-1.....	23
3	MATERIAL E MÉTODO	26
3.1	SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	26
3.2	ANÁLISE HISTOLÓGICA.....	28
3.3	ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA.....	29
3.4	ESTRATIFICAÇÃO DOS PACIENTES.....	34
3.5	SEGUIMENTO.....	34
3.6	ESTUDO ESTATÍSTICO.....	35
4	RESULTADOS	36

4.1	AVALIAÇÃO DEMOGRÁFICA.....	36
4.2	EXPRESSÃO DOS MARCADORES.....	38
4.3	ANÁLISE DOS MARCADORES.....	40
4.3.1	C-ERBB-2.....	40
4.3.2	E-CADERINA.....	42
4.3.3	MIB-1.....	44
4.4	EVOLUÇÃO CLÍNICA.....	46
5	DISCUSSÃO.....	51
6	CONCLUSÕES.....	61
	REFERÊNCIAS.....	62
	APÊNDICES.....	74
	ANEXOS.....	83

Pegoretto, Francisco Rudinei

Valor prognóstico da expressão imuno-histoquímica tecidual do c-erbB-2, da E-caderina e do MIB-1 no adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado / Francisco Rudinei Pegoretto. – Curitiba, 2008.

86f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tambara Filho.

Tese (Doutorado) – Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

1.Neoplasias prostáticas. 2.Prognóstico. 3.Marcadores tumorais
4. c-erbB-2. 5.E-caderina. 6.MIB-1. I.Título. NLM : WJ 752

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia maligna visceral mais comum no homem desde 1984 (JEMAL *et al.*, 2004). O risco de desenvolver a doença ao longo de toda a vida é de 17,6% para homens brancos e de 20,6% para homens negros (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2004). Aproximadamente 680.000 casos novos são diagnosticados por ano no mundo (PARKIN *et al.*, 2005). Nos EUA, 234.460 casos foram diagnosticados em 2006, com 27.350 óbitos relacionados, sendo a segunda neoplasia em causa de morte no sexo masculino (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2006, JEMAL *et al.*, 2006).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2006) previu 47.280 novos casos em 2006, número que corresponde a um risco estimado de 51 casos novos a cada 100 mil homens, sendo o tumor não cutâneo mais freqüente em todas as regiões do País (BRASIL-INCA, 2006).

O pico de diagnósticos de câncer de próstata foi em 1992, aproximadamente 5 anos após a introdução do antígeno prostático específico (PSA) como exame de *screening* nos Estados Unidos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2004).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia estão a predisposição genética observada de forma esporádica, familiar ou hereditária (CARTER *et al.*, 1993), processos inflamatório-infecciosos como prostatites, sífilis, papilomavírus e herpes (DE MARZO *et al.*, 1999a), e ainda fatores hormonais. A incidência desses tumores tem íntima relação com idade, dieta, raça e fatores ambientais (MCCULLOUGH, 1988; SHAND *et al.*, 2006).

O diagnóstico precoce tem sido a principal arma na defesa contra essa doença. O PSA, o toque retal e o ultra-som transretal com biópsia fazem parte do arsenal para diagnóstico do câncer de próstata.

Parâmetros pré-operatórios isolados apresentam pouca habilidade de predizer a verdadeira extensão da doença. Nomogramas como os de Partin, Kattan e D'Amico, têm sido construídos para aumentar a capacidade de predizer o real estadiopatológico e prognóstico (PARTIN *et al.*, 1997; KATTAN *et al.*, 1998; D'AMICO *et al.*, 2001b). Apesar da utilidade dos nomogramas, nem todos os pacientes com excelente

prognóstico permanecem livres de recidiva bioquímica e, por outro lado, nem todos com invasão de vesícula seminal ou margens comprometidas desenvolvem recidiva bioquímica no mesmo período.

Outros fatores adicionais têm sido estudados quanto ao prognóstico, incluindo número de fragmentos positivos na biópsia, porcentagem de tumor nos fragmentos, envolvimento de vesícula seminal e infiltração perineural. A extensão do tumor na biópsia está relacionado ao volume tumoral e ao comprometimento de margem na peça cirúrgica (BISMAR *et al.*, 2003). A invasão de vesícula seminal sugere pior prognóstico na maioria dos casos (TERRIS *et al.*, 1997; GUILLONNEAU *et al.*, 1997). Existe muita controvérsia em relação ao valor da infiltração perineural e não há dados suficientes que justifiquem seu uso como preditor de resultado após o tratamento cirúrgico (O'MALLEY *et al.*, 2002).

O carcinoma de próstata é uma doença biologicamente heterogênea, e essa condição é refletida pelo curso clínico da mesma (STAPLETON *et al.*, 1998). O tratamento deve depender de uma estimativa acurada do potencial biológico do tumor. As neoplasias agressivas, que progridem rapidamente, devem ser distinguidas daquelas lesões indolentes, que não afetam o prognóstico do paciente independente do tratamento realizado (VIS *et al.*, 2000).

A busca por um fator determinante prognóstico ideal do câncer de próstata, que permita inclusive a decisão do paciente sobre o tipo de tratamento a escolher, tem sido um dos grandes desafios da medicina. Pacientes com doença localizada (T1-T2) apresentam recidiva em 15 a 30% dos casos (POUND *et al.*, 1999; ROEHL *et al.*, 2004). Quando conseguirmos identificar variáveis biológicas que nos auxiliem na indicação de terapias adjuvantes provavelmente reduziremos os índices de recorrência tumoral.

Nos últimos anos tem crescido o número de trabalhos que buscam a identificação de novos indicadores prognósticos em meio a marcadores de proliferação celular, marcadores relacionados a angiogênese, proto-oncogenes, moléculas de adesão e substâncias envolvidas com a apoptose. Dentre os diversos antígenos celulares o MIB-1 tem se destacado como marcador de proliferação celular presente em casos de pior evolução (FENELEY *et al.*, 1996). Além do MIB-1, o proto-oncogen

c-erbB-2, de extrema importância na evolução e tratamento do carcinoma mamário também parece ter algum significado no carcinoma de próstata (SIGNORETTI *et al.*, 2000), assim como a E-caderina que, quando perdida, parece auxiliar o processo de invasão neoplásica (DE MARZO *et al.*, 1999b).

1.1 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo:

1- Analisar, por estudo imuno-histoquímico, a expressão tecidual dos seguintes marcadores em pacientes com adenocarcinoma de próstata:

- A- c-erbB-2
- B- E-caderina
- C- MIB-1

2- Correlacionar a expressão desses marcadores com os fatores prognósticos usados em neoplasia prostática:

- A- PSA
- B- Gleason
- C- Estadio clínico
- D- Nomograma de D'Amico.
- E- Tempo de duplicação do PSA (PSA-DT)

3- Definir a importância desses marcadores para prever a recidiva tumoral.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A descoberta de novos marcadores tumorais e sua utilização clínica está vinculada ao conhecimento de fatores clínicos e laboratoriais já consagrados. Nesse sentido consideraremos os benefícios trazidos anteriormente ao diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer de próstata.

2.1 TOQUE RETAL

O toque retal é parte integrante de estadiamento clínico (TNM) e utilizado amplamente em nomogramas para a avaliação de extensão extraprostática e do prognóstico (PARTIN *et al.*, 2001). O sistema TNM foi inicialmente adotado em 1975 pelo AJCC (American Joint Committee for Cancer) (WALLACE *et al.*, 1975). Um novo TNM foi adotado em 1992 pelo AJCC e pelo UICC (International Union Against Cancer) sendo posteriormente modificado em 1997 com a finalidade de reduzir a subdivisão do estadio T2 de três categorias (T2a, T2b e T2c) para duas categorias (T2a e T2b) (SCHRODER *et al.*, 1992; FLEMMING *et al.*, 1997). Muitos questionamentos foram criados a partir dessa modificação alegando-se que a capacidade de distinção das categorias do estadio T2 era melhor no TNM de 1992. Com isso houve nova mudança no TNM de 2002, voltando a ser semelhante ao TNM de 1992 (GREENE *et al.*, 2002) (Anexo 1).

A sensibilidade e especificidade do toque retal foram avaliadas em largas séries nas quais todos os exames e o tratamento cirúrgico foram feitos pelo mesmo cirurgião, com avaliação por um único patologista (PARTIN *et al.*, 1993). Nessa série, em 565 pacientes com toque retal sugerindo doença confinada (T2), encontrou-se 52% de doença restrita a glândula, 31% com infiltração capsular e 17% com envolvimento de vesícula seminal ou de linfonodos. Dos 36 pacientes em que o toque retal sugeria doença extraprostática, 36% tinham infiltração capsular, e 45% tinham envolvimento de vesícula seminal ou de linfonodos. Isso representou uma sensibilidade de 52% e

uma especificidade de 81% para o toque retal, isoladamente, prever doença órgão confinada. A associação do toque retal a outros fatores prognósticos aumenta a sensibilidade para definir a sobrevida doença específica.

Outro importante fator a ser considerado é que alguns pacientes com câncer de próstata apresentam PSA menor que 4.0 ng/ml e o diagnóstico é feito exclusivamente pelo toque retal.

2.2 PSA

O PSA é uma glicoproteína produzida pelo epitélio prostático e encontrada em altas concentrações no fluido seminal, apresentando a função de liquefazer o coágulo seminal (POLLEN *et al.*, 1984). O PSA foi identificado no tecido humano em 1970 (ABLIN *et al.*, 1970), purificado e caracterizado em 1979 (WANG *et al.*, 1979) e detectado no soro em 1980 (PAPSIDERO *et al.*, 1980).

Desde o início de seu uso na prática clínica em 1988, o PSA tem sido muito útil para a detecção, estadiamento e acompanhamento dos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata. Enquanto a maioria dos tumores de próstata eram diagnosticados com toque retal alterado e PSA elevado até o início dos anos 90, hoje muitos pacientes apresentam doença não palpável (estadio T1c), com PSA entre 2,5 a 10 ng/ml. Isso contribuiu de forma significativa para a diminuição da mortalidade pelo câncer de próstata (POUND *et al.*, 1999 e POLASCİK *et al.*, 1999).

O PSA tem sido usado no rastreamento do câncer de próstata e é responsável, em grande parte, pelo aumento da detecção da doença (MAKINEN *et al.*, 2003). Tem sido questionado se um valor de PSA maior ou igual a 2,5 ng/ml deveria ser considerado anormal, uma vez que foram publicados trabalhos que encontraram uma incidência de câncer entre 22% e 25% em homens com valores de PSA entre 2,5 e 4.0 ng/ml (BABAIAN *et al.*, 2001; CATALONA *et al.*, 1997).

O nível sérico do PSA parece ajudar no estadiamento. Em alguns estudos o PSA está relacionado com o estadio patológico e o volume tumoral. Nos pacientes com PSA menor que 4.0 ng/ml, 80% têm doença órgão confinada na análise patológica,

contra 66% dos pacientes com PSA entre 4.0 e 10.0 ng/ml. Mais de 50% dos pacientes com PSA maior que 10.0 ng/ml tem doença extraprostática. Ainda, 20% dos pacientes com PSA maior que 20 ng/ml e 75% dos pacientes com PSA maior que 50 ng/ml apresentam envolvimento linfonodal pélvico (STAMEY *et al.*, 1999; NOLDUS *et al.*, 1998, CATALONA *et al.*, 1997).

Recentemente um estudo mostrou que quando o PSA aumenta mais que 2,0 ng/ml no ano anterior ao diagnóstico do câncer de próstata há aumento do risco de morte pela doença após o tratamento cirúrgico (D'AMICO *et al.*, 2004; D'AMICO *et al.*, 2006).

Dados do PSA, incluindo PSA total, cinética do PSA (PSA velocidade e tempo de duplicação do PSA), PSA densidade (PSA sérico dividido pelo volume prostático) e frações do PSA (livre ou complexo), têm significativa associação com a agressividade desse carcinoma (CARTER *et al.*, 1997; CATALONA *et al.*, 1998; D'AMICO *et al.*, 2004; THOMPSON *et al.*, 2004).

A dosagem seriada do PSA é o método mais efetivo de monitorar a recorrência tumoral após tratamento local curativo. Após prostatectomia radical, a maioria dos homens apresenta declínio rápido do PSA até níveis indetectáveis. O nível elevado ou aumento gradativo do PSA após o tratamento cirúrgico sugere persistência ou recorrência tumoral (POLASCIK *et al.*, 1999).

2.3 ESCORE DE GLEASON

O escore de Gleason é atualmente um dos sistemas de graduação tumoral mais preciso na patologia oncológica. Embora proposto no final da década de 60, seu reconhecimento e uso como método de graduação histológica do câncer de próstata deu-se na década de 90.

O sistema Gleason foi desenvolvido por Donald F. Gleason em um período de 15 anos com o apoio de um grupo de pesquisa urológica americano (VACURG – Veterans Administrative Cooperative Urological Research Group). Durante esse

período foram analisados 5000 pacientes com câncer de próstata com seguimento clínico longo, utilizando a sobrevida como critério prognóstico (GLEASON, 1974).

O sistema baseia-se em padrões histológicos da neoplasia conforme a diferenciação glandular (formação ou não de ácinos) e a presença ou não de fusão de ácinos neoplásicos. Dessa forma Gleason definiu 5 padrões histológicos básicos distintos, onde o denominado 1 contém glândulas com melhor diferenciação e o 5 neoplasia indiferenciada. O escore de Gleason é definido pela somatória do padrão predominante com o secundário. Quando a neoplasia apresenta padrão único soma-se novamente o valor do mesmo padrão. Eventualmente pode aparecer um terceiro padrão histológico que deve ser citado quando for mais alto que os dois predominantes (PAN *et al.*, 2000; STAMEY *et al.*, 1999).

Existe uma boa reprodutibilidade da graduação de Gleason interobservadores, principalmente entre uropatologistas (ALLSBROOK *et al.*, 1999).

Vários estudos têm demonstrado correlação entre o escore de Gleason e o prognóstico. A presença de padrão de Gleason 4 ou 5 é praticamente preditivo de pior evolução (MELLINGER, 1977; SOGANI *et al.*, 1985; EPSTEIN *et al.*, 1994; FERGUSON *et al.*, 1995). O escore de Gleason é um parâmetro de referência para todos os antigos e novos indicadores de prognóstico em câncer de próstata (EPSTEIN *et al.*, 1993; EPSTEIN *et al.*, 1994).

2.4 NOMOGRAMAS

Inúmeros nomogramas têm sido criados na tentativa de melhorar a precisão de resultados. Porém somente alguns desses foram devidamente validados e sua verdadeira utilidade ainda não está definida (ROSS *et al.*, 2001).

Análises multivariadas têm mostrado que níveis de PSA, escore de Gleason das biópsias e estadios T, este baseado em achados do toque retal, são fatores importantes para definir a extensão da doença e resultados após o tratamento do tumor primário (PARTIN *et al.*, 1997; CHATELARD *et al.*, 2002; HAMDY, 2001).

A maioria desses nomogramas são elaborados baseados em largas séries de pacientes submetidos a prostatectomia radical. Partin, usando níveis de PSA pré-operatórios, escore de Gleason da biópsia e estadiamento TNM, compilou uma tabela de probabilidade de extensão extracapsular do tumor, invasão de vesículas seminais e envolvimento ganglionar, com base em estudo inicial de 703 pacientes (PARTIN *et al.*, 1997). Posteriormente a precisão das tabelas de Partin foi validada em um estudo de 4.133 pacientes de três centros universitários norte-americanos. Os resultados mostraram que os nomogramas predizem corretamente o estadio patológico final em aproximadamente 70% dos casos (PARTIN *et al.*, 2001). Em 2007, Makarov *et al.*, revalidaram os dados dessa tabela em 5730 pacientes da mesma instituição (Johns Hopkins Hospital) tratados por prostatectomia radical, no período de 2000 à 2005.

Kattan desenvolveu um nomograma baseado nos valores de PSA, escore de Gleason e estadio patológico para prognosticar a sobrevida de cinco anos livre de recidiva bioquímica (KATTAN *et al.*, 1998). Esse nomograma foi validado em três continentes e tem sido útil na avaliação do prognóstico e também para evitar tratamentos locais desnecessários (GRAEFEN *et al.*, 2002).

Em 2001 D'Amico *et al* sugeriram a estratificação dos pacientes em baixo-risco (estadio T1c ou T2a, PSA de 10 ng/ml ou menos, e escore de Gleason 6 ou menos), intermediário-risco (estadio T2b ou PSA entre 10 e 20 ng/ml ou escore de Gleason 7), e alto-risco (estadio T2c ou PSA maior que 20 ng/ml ou escore de Gleason 8 ou maior). Com isso D'Amico conseguiu demonstrar que a sobrevida livre de doença em 10 anos, nos pacientes submetidos a prostatectomia radical, é estatisticamente diferente entre os três grupos; 83% para o grupo de baixo-risco, 46% para o grupo de intermediário, e 29% para o grupo de alto-risco (D'AMICO *et al.*, 2001b).

2.5 DEFINIÇÃO DE RECIDIVA

Aproximadamente um terço dos pacientes submetidos a prostatectomia radical apresentará PSA detectável no seguimento de 10 anos (POUND *et al.*, 1999; HAN *et al.*, 2003). No entanto existem diferentes definições para a recidiva bioquímica. De

maneira geral o valor sérico entre 0,2 a 0,4 ng/ml é usado como ponto de corte para auxiliar nessa situação. Revisão extensa da literatura foi realizada em 2007 e a definição mais encontrada foi a presença de PSA maior que 0,2 ng/ml, confirmado e realizado no mínimo 6 semanas após a cirurgia. A clara definição de recidiva bioquímica é fundamental para padronizar comparações entre séries publicadas, definir o momento de falha de tratamento e início de terapia de resgate (COOKSON *et al.*, 2007).

2.6 TEMPO DE DUPLICAÇÃO DE PSA (PSA-DT)

O conceito de tempo de duplicação de PSA (PSA-DT) vem ganhando importância como fator prognóstico, sendo considerado um elemento preditivo mais específico para a avaliação de risco de recorrência clínica, evolução para doença metastática e morte por câncer de próstata (FREEDLAND *et al.*, 2005; D'AMICO *et al.*, 2006; FREEDLAND *et al.*, 2006a).

O PSA-DT é calculado através da fórmula: $\text{Log}_e 2 (0,693) \times \text{tempo linear} / \log_e (\text{PSA final}) - \log_e (\text{PSA inicial})$.

Estudos recentes com portadores de câncer de próstata apresentando recidiva bioquímica após prostatectomia radical ou radioterapia mostraram que quanto menor o PSA-DT maior a mortalidade pelo câncer. Isso é mais evidente quando o PSA-DT é menor ou igual a 3 meses (D'AMICO *et al.*, 2006; FREEDLAND *et al.*, 2006b). Em 2006 Freedland estudou a importância do PSA-DT em 379 pacientes com recidiva após prostatectomia radical e estratificou o PSA-DT em 4 grupos (menor que 3 meses; entre 3 e 8,9 meses; entre 9 e 14,9 e maior que 15 meses). Esse estudo demonstrou que o PSA-DT, o momento da recorrência e o escore de Gleason são fatores significativos para determinar a sobrevida câncer específica.

Em uma série da Mayo Clinic, metástases eram detectadas aos 5 e 10 anos de seguimento, respectivamente, em 10% e 29% dos pacientes com PSA-DT de 12 meses ou menos, contra 0% e 17% dos pacientes com PSA-DT maior que 12 meses (WARD *et al.*, 2004). Da mesma maneira, Okotie *et al.* (2004) identificaram que pacientes com

PSA-DT menor que 6 meses e PSA maior que 10 ng/ml tem maior possibilidade de identificação de lesões metastáticas em estudos radiológicos na recidiva.

Parece existir uma associação entre o tempo da recidiva bioquímica e PSA-DT com o estadio, escore de Gleason e a mortalidade específica em câncer de próstata. De forma que é bastante razoável a incorporação do PSA-DT para definir a estratégia de terapia numa recidiva bioquímica (GOLUBOFF *et al.*, 1997; D'AMICO *et al.*, 2004).

2.7 MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS

2.7.1 c-erbB-2

O proto-oncogene c-erbB-2 está localizado no cromossomo 17q11-q21 (POPESCU *et al.*, 1989) e codifica uma proteína receptora transmembrana semelhante ao receptor do fator de crescimento epidérmico (BARGMANN *et al.*, 1986). A superexpressão do produto do oncogene c-erbB-2 em células NIH/3T3 em cultura induz transformação maligna (SCHMITT, 1999).

A proteína c-erbB-2 está normalmente presente entre a quarta e nona semanas gestacionais em tecidos epiteliais e não epiteliais fetais (QUIRKE *et al.*, 1989; MIOSGE *et al.*, 1997).

O c-erbB-2 foi inicialmente identificado através de experimentos de transfecção com DNA de neuroglioblastomas de ratos submetidos a carcinogênese química induzida por ethylnitrosourea (SHIH *et al.*, 1981).

A amplificação do gene c-erbB-2, levando à superexpressão, tem sido encontrada em 25 a 30% das neoplasias mamárias e ovarianas. A presença de superexpressão dessa oncoproteína é associada a pior prognóstico nessas malignidades (PRESS *et al.*, 1997; BERCHUCK *et al.*, 1990).

O achado do c-erbB-2 envolvendo o câncer de mama foi uma das principais descobertas na aplicação de técnicas de biologia molecular em neoplasias humanas. Quase que imediatamente iniciaram-se especulações a respeito do câncer de próstata

pelas semelhanças em relação à hormonioterapia e outros fatores fisiológicos (PEGRAM *et al.*, 1999).

O anticorpo anti-c-erbB-2, trastuzumab (Herceptin; Genetech, South San Francisco, CA), tem se mostrado altamente efetivo no tratamento do câncer de mama metastático nos pacientes que apresentam superexpressão do gene c-erbB-2 (PEGRAM *et al.*, 1999; SLAMON *et al.*, 2001; SEIDMAN *et al.*, 2001).

O c-erbB-2 tem sido estudado extensivamente no câncer de próstata, porém seu significado permanece indefinido (SCHER *et al.*, 2000; ELO; VISAKORPI, 2001). Alguns autores têm reportado aumento da expressão do gene tanto em lesões pré-malignas como em neoplasias invasoras (MYERS *et al.*, 1994; SIGNORETTI *et al.*, 2000).

Ross *et al.* e Kaltz-Wittmer *et al.* encontraram superexpressão em até 40% dos casos de câncer de próstata (ROSS *et al.*, 1997; KALTZ-WITTMER *et al.*, 2000), enquanto outros não encontraram quaisquer alterações (MOROTE *et al.*, 1999; LATIL *et al.*, 1994). O c-erbB-2 pode estar envolvido com a progressão do câncer de próstata para hormônio independência (SCHER *et al.*, 2000; SIGNORETTI *et al.*, 2000).

A determinação do c-erbB-2 por imuno-histoquímica tem grande vantagem sobre o estudo de produtos de outros genes, pois na quase totalidade dos casos a presença de coloração de membrana está associada a real amplificação do gene (SCHMITT, 1999).

2.7.2 E-caderina

Para as células tumorais invadirem os tecidos adjacentes e formarem metástases à distância elas devem ter a habilidade de formar interações transientes, ora com as proteínas da matriz extracelular, ora com as outras células, como células do estroma, células endoteliais e plaquetas. Entre as moléculas de adesão célula-célula alteradas estão as caderinas e as CAMs (*cell adhesion molecules*), proteínas pertencentes à superfamília das imunoglobulinas; entre as moléculas que regulam as interações entre células e a matriz extracelular estão as integrinas (HOOD; CHERESH, 2002; WYCKOFF *et al.*, 2000).

As caderinas são moléculas de adesão dependentes de Ca^{++} que medeiam a interação homotípica célula-célula, inicialmente identificadas nas junções aderentes (adherens junctions). As caderinas são uma superfamília de pelo menos 30 diferentes moléculas, cuja expressão é controlada tempo-espacialmente (HANAHAN; WEINBERG, 2000).

A molécula de E-caderina que é expressada por células epiteliais é a que se encontra mais freqüentemente alterada em tumores. Diferentes estudos revelaram que a E-caderina é freqüentemente inativada durante o desenvolvimento de carcinomas humanos, incluindo carcinomas de mama, cólon, próstata, estômago, fígado, esôfago, pele, rim e pulmão, e está associada à invasão e formação de metástases em linfonodos e à distância (TOMITA, 2000).

Estudos prévios têm mostrado que a expressão da E-caderina está reduzida em grande parte dos cânceres de próstata, principalmente em tumores mais indiferenciados. A expressão da E-caderina correlaciona-se inversamente com o grau tumoral, estadio, metástases, recorrência e sobrevida no câncer de próstata (ROSS *et al.*, 1994; DE MARZO *et al.*, 1999b; WU *et al.*, 2003; WHEELLOCK *et al.*, 2003).

2.7.3 MIB-1

A taxa de crescimento tumoral é determinada pelo balanço entre a proliferação celular e apoptose em uma população de células neoplásicas (BORRE *et al.*, 1998a). A proliferação celular é fundamental em diversas doenças prostáticas desde a hiperplasia até a neoplasia, sendo que determinando a proporção de células em divisão, um índice de proliferação pode ser estimado, contribuindo para a análise da agressividade desse grupo celular (FENELEY *et al.*, 1996).

A análise da captação da bromodeoxiuridina (BrdUrd), um análogo da timina, sempre foi aceito como marcador da proliferação celular. Entretanto, a técnica é complexa requerendo incubação em tecido fresco. Cher em 1995, analisou a utilização da proteína nuclear Ki-67, visualizada com o antígeno MIB-1, no câncer de próstata comparando com o já aceito BrdUrd e mostraram que o Ki-67 pode ser utilizado para

medir a taxa de proliferação celular com resultados semelhantes mas com menores problemas técnicos (CHER *et al.*, 1995). Cattoretti *et al.* confirmaram o valor do emprego dos anticorpos monoclonais MIB-1 e MIB-3 para a identificação de porções recombinantes de Ki-67 em cortes histológicos de espécimes embebidos em parafina. Essa pesquisa garantiu a possibilidade de estudos retrospectivos de material em parafina armazenados por até cerca de 60 anos (CATTORETTI *et al.*, 1992).

O MIB-1 é uma proteína nuclear com peso molecular que oscila entre 345 e 395 kDa, que se expressa nas células nas fases G1,S,G2 e M da divisão celular, não aparecendo na fase G0. Ao final da fase M ela é rapidamente metabolizada mostrando uma estimativa acurada do estado proliferativo da célula tumoral. O valor do MIB-1 é expresso na porcentagem de células em divisão em um grupo celular (OJEA CALVO *et al.*, 2004).

Vários autores demonstraram as diferenças na expressão do MIB-1 no tecido prostático benigno e maligno (MUCCI *et al.*, 2000; ANANTHANARAYANAM *et al.*, 2006; TAMBOLI *et al.*,1996; CLAUDIO *et al.*, 2002; VOEKL-JOHNSON *et al.*, 2000).

Para Claudio *et al.*, (2002) a expressão do Ki-67 foi a maior variável associada a risco de carcinoma, sendo que como único fator no diagnóstico do câncer de próstata apresentou sensibilidade de 69% com taxa de falso-positivo de 14%.

Feneley *et al.* (1996) observaram que em lesões epiteliais benignas a porcentagem de células que está em divisão é significativamente menor que na neoplasia intra-epitelial e no adenocarcinoma, mostrando atividade proliferativa somente na camada basal. Já os pacientes com adenocarcinoma apresentaram índices de Ki-67 maiores, com uma atividade significativamente menor nas neoplasias da zona de transição em comparação com a zona periférica, o que é condizente com a menor agressividade tumoral da primeira. As neoplasias intra-epiteliais apresentaram valor de Ki-67 intermediário entre lesão benigna e adenocarcinoma, mostrando a progressão da proliferação com a alteração do parênquima prostático.

Rudolph *et al.* e Ananthanarayanam *et al.* compararam também diferentes índices de proliferação de acordo com a agressividade tumoral, demonstrando um aumento da expressão do Ki-67 das lesões bem diferenciadas até as mais

indiferenciadas. (RUDOLPH *et al.*, 1993; ANANTHANARAYANAM *et al.*, 2006). O segundo autor observou também que uma mudança da proliferação da camada basal para o lúmen ocorre precocemente na transição para neoplasia, além de constatar que o índice de proliferação é maior nos tecidos normais de pacientes com foco de adenocarcinoma do que em pacientes sem câncer. Esses dados mostram que o Ki-67 poderia ser utilizado também para estratificação dos pacientes com maior risco de desenvolver neoplasia (ANANTHANARAYANAM *et al.*, 2006).

Mucci *et al.*, (2000) obtiveram resultados semelhantes em relação ao Ki-67 como marcador de proliferação celular e observaram que tanto o material obtido por biópsia prostática como o material analisado após prostatectomia radical apresentaram os mesmos índices de proliferação, demonstrando que a análise pré-operatória pode ser feita para avaliar a agressividade tumoral.

A validade do Ki-67 como fator prognóstico foi avaliada em pacientes submetidos a conduta expectante, prostatectomia radical e radioterapia.

3 MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos no HC- UFPR e está de acordo com as normas nacionais e internacionais vigentes (Res. 196/96 CNS-MS e demais resoluções).

3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram estudados 150 casos de pacientes portadores de neoplasia prostática submetidos a prostatectomia radical na Santa Casa de Misericórdia de Curitiba no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2004. Os pacientes que fizeram uso de hormonioterapia prévia não foram incluídos no estudo.

Todos os pacientes do estudo apresentavam diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, padrão acinar usual, com estadiamento clínico pré-operatório entre T1c e T2c. A história clínica, o exame físico geral e urológico e os exames laboratoriais (avaliação hematológica geral e específica com PSA) foram analisados sistematicamente pelo mesmo observador.

A avaliação do ultra-som transretal e a realização da biópsia foram feitas pelo mesmo profissional. A biópsia transretal foi feita de maneira sextante até o ano 2002 e, a partir dessa data, de modo ampliado com amostras de regiões laterais e de zona de transição com 12 ou 14 amostras.

Os pacientes realizaram exames de estadiamento pré-operatório com cintilografia óssea, raio X de tórax e tomografia computadorizada ou ressonância magnética de pélvis, conforme a necessidade.

Os pacientes foram estadiados conforme a última atualização proposta pela União Internacional Contra o Câncer, TNM (GREENE *et al.*, 2002)(Anexo 1).

Após a confirmação do diagnóstico por biópsia esperou-se 4 a 6 semanas para a realização do tratamento cirúrgico. Neste período os pacientes realizavam o estadiamento radiológico e a avaliação pré-anestésica.

3.2 ANÁLISE HISTOLÓGICA

Os blocos foram submetidos a cortes de 4 μ m de espessura com micrótomo rotativo (American Optical Instruments®) e corados pelo método de hematoxilina e eosina (HE) (Anexo 2). Os preparados histológicos foram então revisados para confirmação do tipo histológico da neoplasia e do escore de Gleason (figura 2); a lâmina com melhor representatividade da neoplasia foi selecionada para estudo imunohistoquímico. O microscópio utilizado para o estudo foi da marca Nikon®, modelo Eclipse E-400. Todas as lâminas foram avaliadas por um mesmo uropatologista.

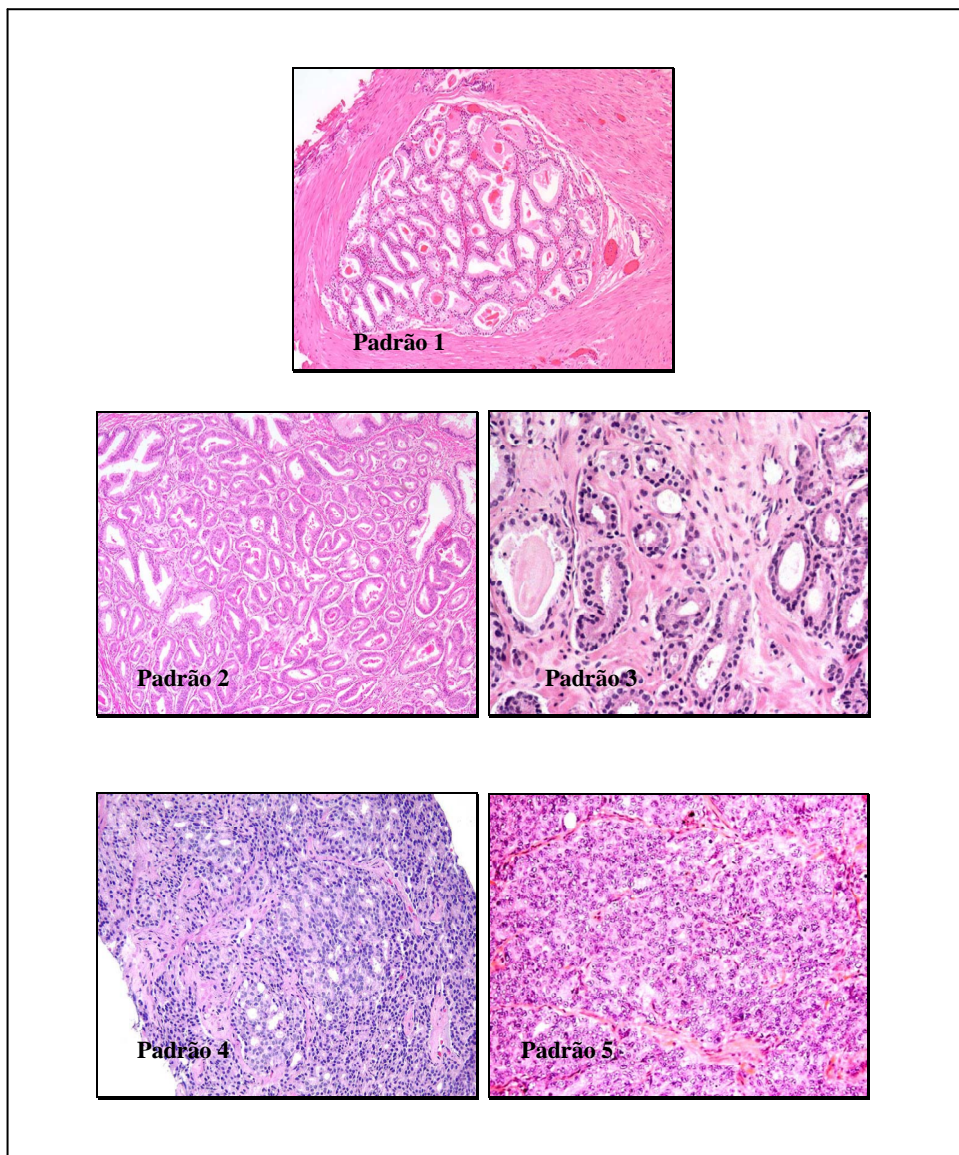


FIGURA 2 – PADRÕES DE GLEASON

3.3 ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA

Do material selecionado na avaliação histológica foram feitas três novas lâminas para imuno-histoquímica com os anticorpos c-erbB-2, E-caderina e MIB-1. Os cortes em parafina foram submetidos a recuperação antigênica em banho-maria com tampão citrato a 10mmol/L em pH 6,0 para posterior processamento imuno-histoquímico (Anexo 2).

c-erbB-2

Foi utilizado anticorpo policlonal, Dako®, clone A0485, em diluição de 1:400.

Para garantir a veracidade da coloração foram realizados controles. Como controle externo positivo foi utilizado fragmento de adenocarcinoma mamário com epitélio neoplásico fortemente positivo para c-erbB-2 (figura 3). O estroma prostático e vasos sanguíneos serviram como controle interno negativo.

A expressão do antígeno foi considerada positiva quando mais de 10% das células neoplásicas apresentaram coloração de membrana positiva (SCHMITT, 1999; SIGNORETTI *et al.*, 2000) (figura 4).



FIGURA 3 – CONTROLE DE C-ERBB-2 EM FRAGMENTO DE CARCINOMA DUCTAL MAMÁRIO FORTEMENTE POSITIVO, 600X

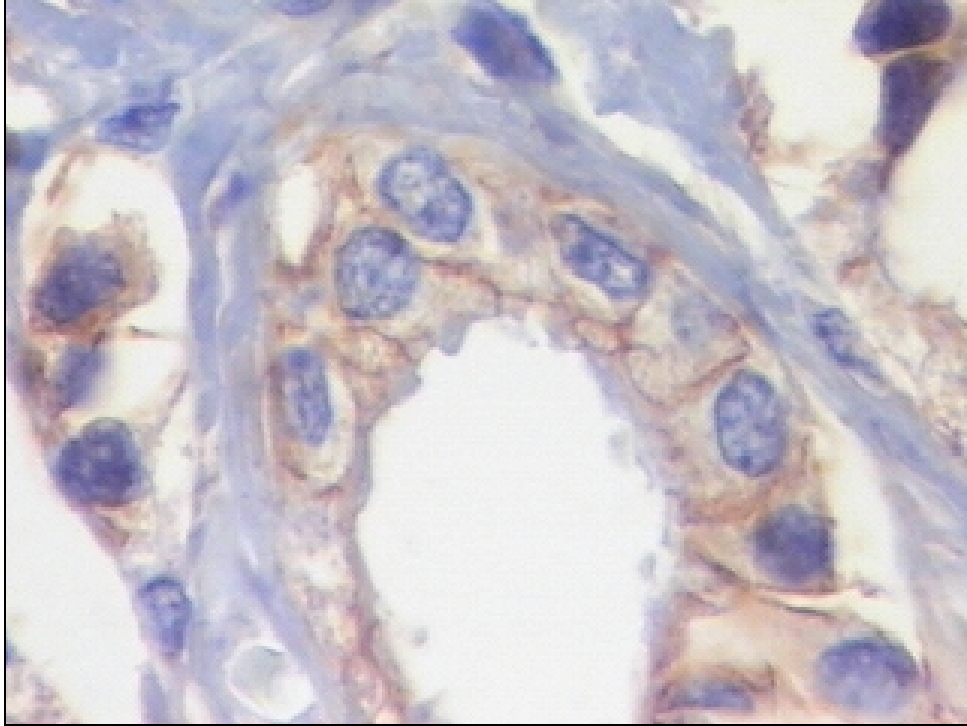


FIGURA 4 – C-ERBB-2 EM ÁCINO NEOPLÁSICO (ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA ACINAR USUAL), 600X

E-CADERINA

Foi utilizado anticorpo clone NCH-38, Dako®, Ca, em diluição 1:200.

Como controle externo positivo foi utilizado fragmento de pele cujo epitélio escamoso se cora fortemente a E-caderina (figura 5). O próprio epitélio glandular normal da próstata, quando presente, serviu como controle interno positivo (figura 6).

A expressão do antígeno foi considerada positiva quando ao menos 30% das glândulas neoplásicas apresentasse coloração de membrana positiva (DE MARZO *et al.*, 1999b) (figura 7).

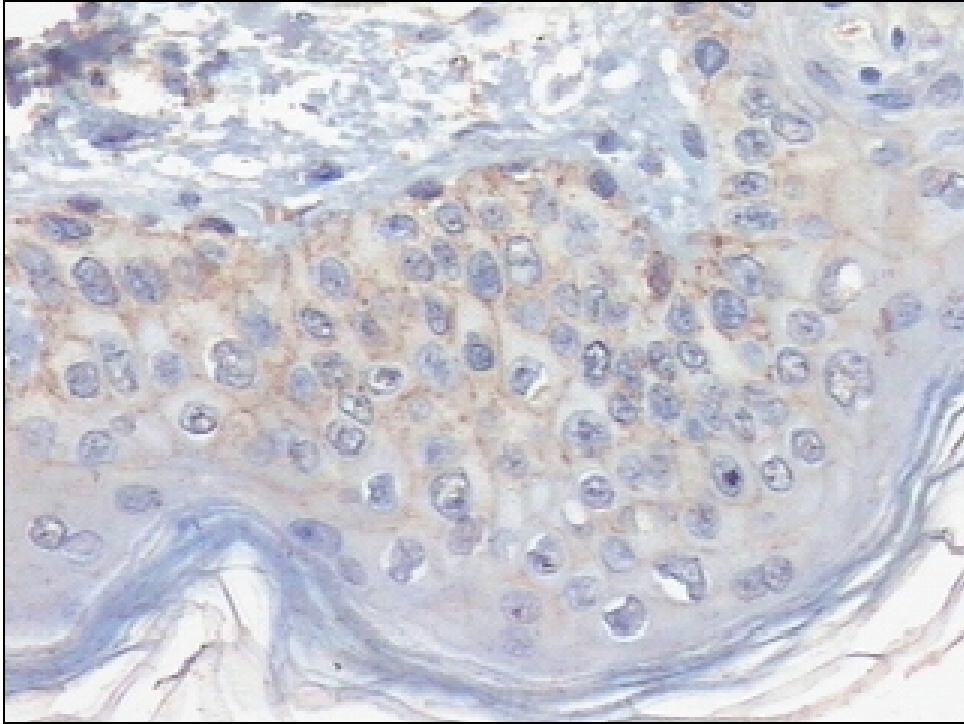


FIGURA 5 – CONTROLE DE E-CADERINA EM FRAGMENTO DE PELE (EPITÉLIO ESCAMOSO), 200X

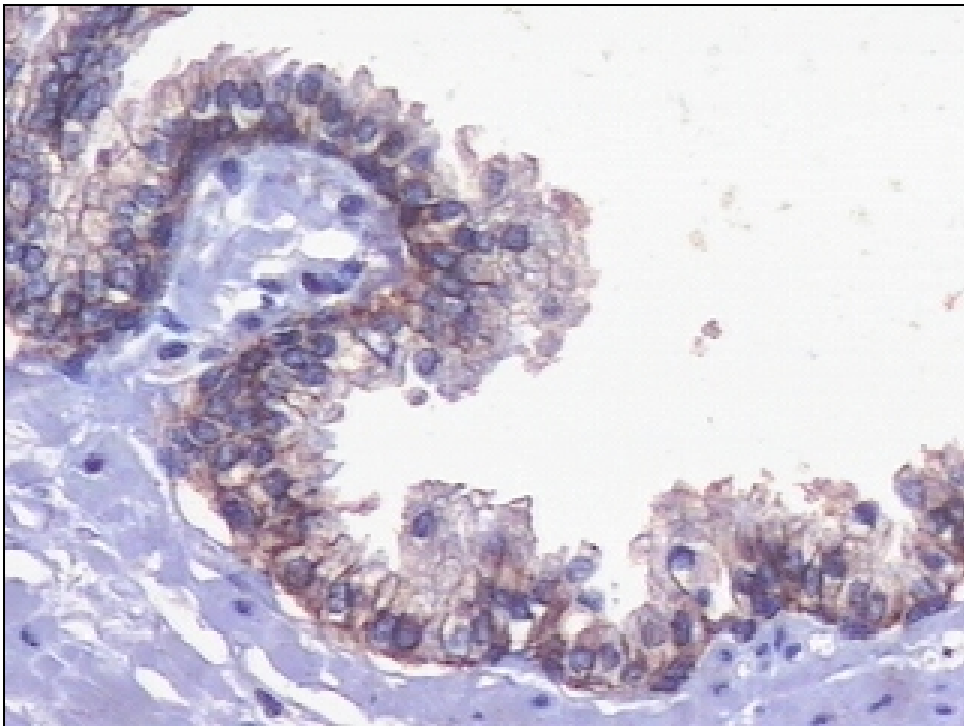


FIGURA 6 – CONTROLE INTERNO DE E-CADERINA EM FRAGMENTO DE EPITÉLIO GLANDULAR PROSTÁTICO, 200X

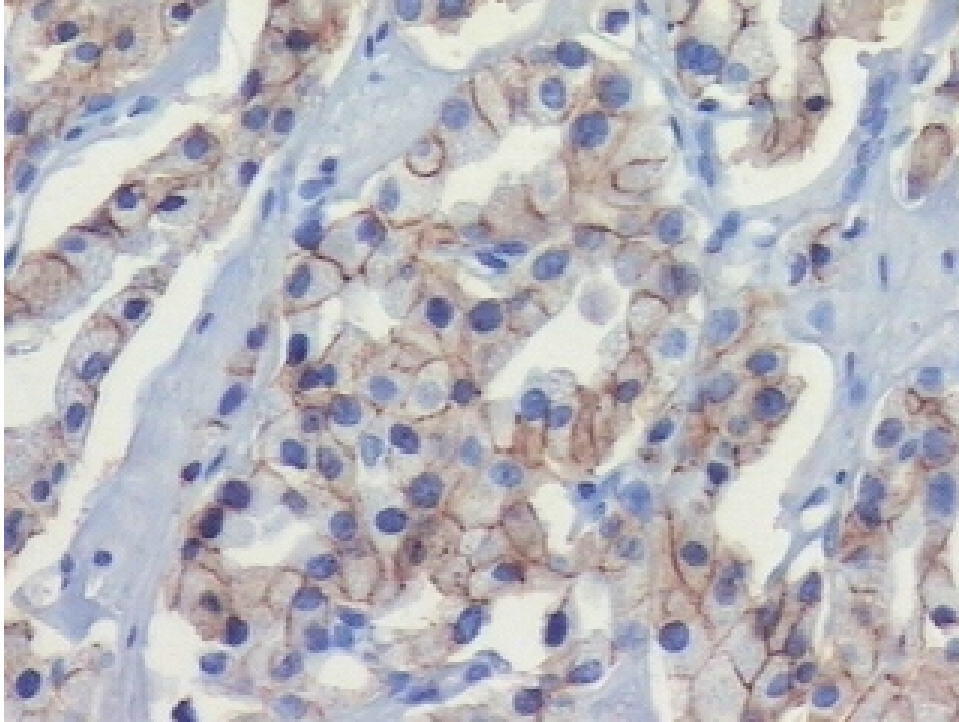


FIGURA 7 – E-CADERINA EM ÁCINOS NEOPLÁSICOS (ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA ACINAR USUAL), 200X

MIB-1

Foi utilizado anticorpo Ki-67, clone MIB-1, Dako®, Ca, em diluição 1:50.

Como controle externo positivo foi utilizado fragmento de linfonodo onde as células do centro germinativo coram-se fortemente pelo anticorpo (figura 8). O epitélio glandular normal da próstata serviu como controle interno negativo.

A expressão do antígeno foi considerada positiva quando ao menos 3% das células neoplásicas apresentasse coloração nuclear positiva (SEBO, 2002) (figura 9).

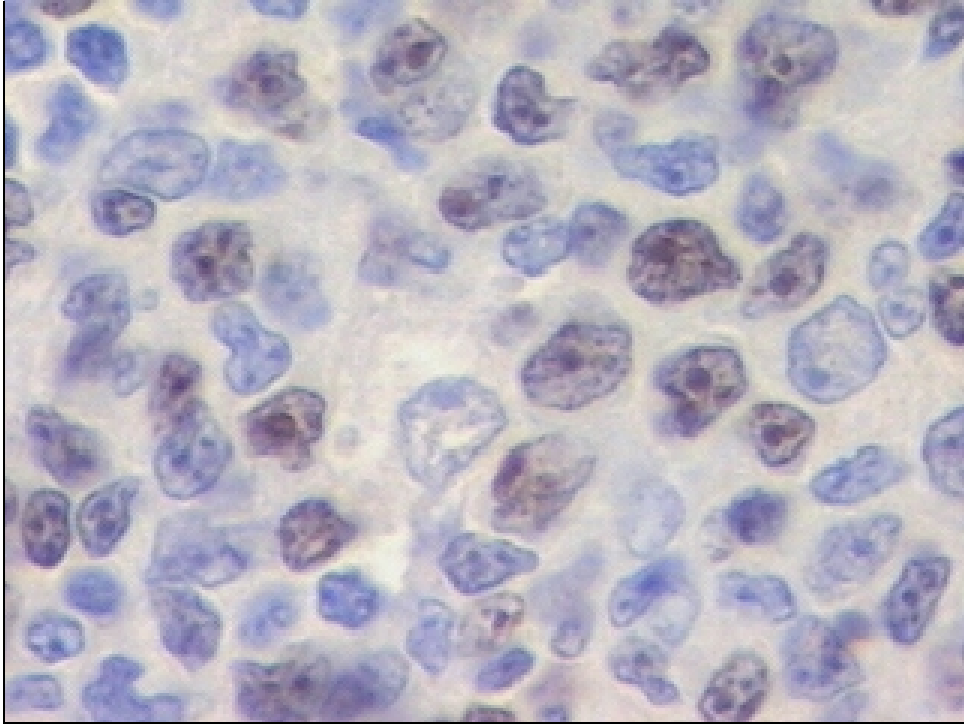


FIGURA 8 – CONTROLE DE MIB-1 EM FRAGMENTO DE LINFONODO (CENTRO GERMINATIVO), 600X

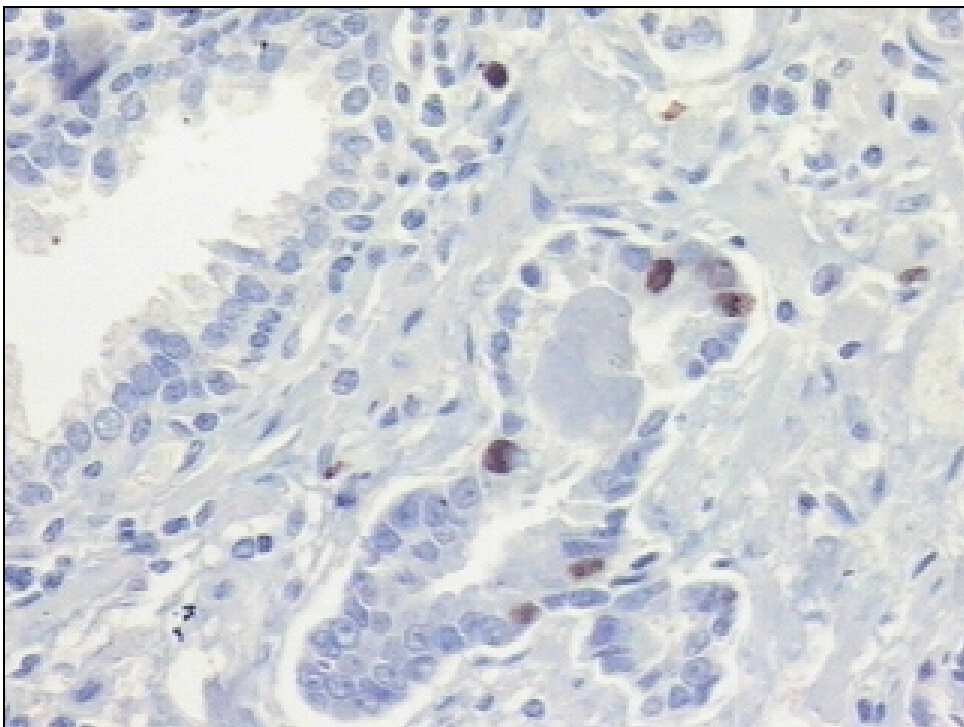


FIGURA 9 – MIB-1 EM ÁCINOS NEOPLÁSICOS (ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA ACINAR USUAL), 200X

3.4 ESTRATIFICAÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes foram estratificados por grupos de risco conforme definido por D'Amico (D'AMICO *et al.*, 2001b) (Quadro 1):

GRUPO DE RISCO	PSA (pré-operatório)	Escore de Gleason (biópsia)	Estadio Clínico - T (pré-operatório)
BAIXO RISCO	Até 10ng/ml	Até 6	T1c ou T2a
RISCO INTERMEDIÁRIO	10 a 20 ng/ml	7	T2b
ALTO RISCO	> 20 ng/ml	8 ou maior	T2c

QUADRO 1 – GRUPOS DE RISCO CONFORME D'AMICO.

3.5 SEGUIMENTO

Todos os pacientes foram seguidos de 4 em 4 meses nos primeiros dois anos e semestralmente do 3º até o 5º ano. Essas revisões foram realizadas através de exame clínico, exame urológico (toque retal) e avaliação hematológica (hemograma, creatinina, fosfatase alcalina e PSA). Após o 5º ano os pacientes eram orientados a realizar apenas o exame de PSA anualmente. Avaliação radiológica foi feita apenas em pacientes que apresentaram recidiva bioquímica ou progressão tumoral mensurável. Utilizou-se como critério de recidiva a elevação do antígeno prostático específico (PSA) para nível maior ou igual a 0,2 ng/ml. Apenas um paciente apresentou recidiva neoplásica sem elevação do PSA, diagnosticada através de tomografia e biópsia de doença linfonodal extensa em retroperitônio.

Em 36 dos 41 pacientes que apresentaram recidiva foi possível calcular o PSA-DT (tempo de duplicação do PSA). Os cálculos foram feitos através do portal do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (<http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>).

3.6 ESTUDO ESTATÍSTICO

Recorreu-se à análise descritiva dos dados através de tabelas, quadros e gráficos. Para a comprovação do objetivo desse trabalho foram utilizados os testes paramétrico “t de Student” e os não-paramétricos “Mann-Whitney”, “Comparação entre duas Proporções” (através do *software* “*Primer of Biostatistics*”), “Qui-Quadrado” e “Exato de Fisher” (CDC- Epi-Info, 1997). O nível de significância (probabilidade de significância) adotado foi menor que 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO DEMOGRÁFICA

Foram avaliados 150 pacientes com câncer de próstata, com idade média de $61,7 \pm 7,4$ anos, variando de 42,0 a 77,0 anos; e maior concentração para a faixa etária de 60 a 69 anos (47,3%) (Quadro 2).

DADOS	NÚMERO (n = 150)	%	DADOS	NÚMERO (n = 150)	%
FAIXA ETÁRIA (anos)			ESTADIO CLÍNICO		
• Até 49	07	4,7	• T1c	38	25,3
• 50 a 59	47	31,3	• T2a	62	41,4
• 60 a 69	71	47,3	• T2b	44	29,3
• 70 e mais	25	16,7	• T2c	06	4,0
• Média \pm desvio padrão	$61,7 \pm 7,4$		ESTADIO PATOLÓGICO		
• Mínima e máxima	42,0 e 77,0		• pT2a	47	31,3
PSA (ng/dl)			• pT2b	28	18,7
• Menor que 4,0	16	10,7	• pT2c	18	12,0
• 4,0 a 9,9	88	58,7	• pT3a	49	32,7
• 10,0 a 19,9	39	26,0	• pT3b	08	5,3
• 20,0 ou maior	07	4,6	GRUPO DE RISCO		
• Média \pm desvio padrão	$8,8 \pm 5,2$		• Baixo	72	48,0
• Mínima e máxima	2,3 e 34,0		• Intermediário	67	44,7
• Mediana	7,6		• Alto	11	7,3
ESCORE DE GLEASON PRÉ			ESCORE DE GLEASON PÓS		
• Até 6	129	86,0	• Até 6	99	66,0
• 7	20	13,3	• 7	44	29,3
• 8 e mais	01	0,7	• 8 e mais	07	4,7
• Média \pm desvio padrão	$5,7 \pm 0,9$		• Média \pm desvio padrão	$6,3 \pm 0,7$	
• Mínima e máxima	3,0 e 8,0		• Mínima e máxima	5,0 e 9,0	
MARCADORES			TEMPO DE SEGUIMENTO (meses)		
• C-ERBB-2	73	48,7	• Média \pm desvio padrão	$69,5 \pm 21,7$	
• Caderina-E	112	74,7	• Mínima e máxima	33,3 e 125,2	
• MIB-1	60	40,0	• Mediana	70,7	

QUADRO 2 – AVALIAÇÃO DEMOGRÁFICA DOS PACIENTES ESTUDADOS

O PSA dos pacientes foi de $8,8 \pm 5,2$ ng/dl (mediana de 7,6) variando de 2,3 a 34,0 ng/dl, sendo que a maioria dos pacientes (58,7%) tinham PSA variando entre 4,0 e 9,9 ng/dl (Gráfico 1).

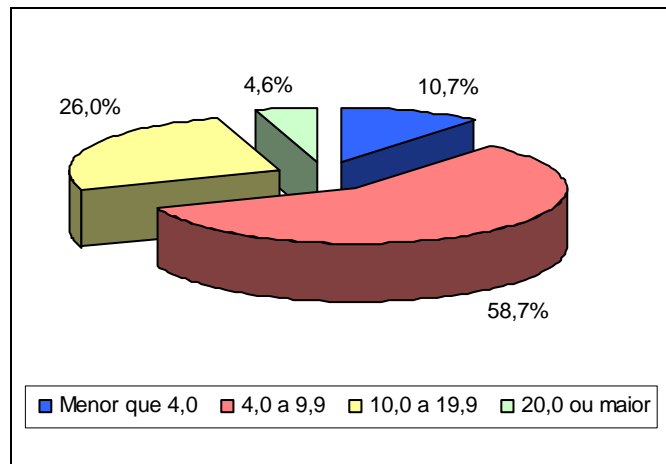


GRÁFICO 1 -DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES
POR GRUPO DE PSA

FONTE: Quadro 2

Foi observada maior proporção de escore de Gleason até 6, tanto na avaliação pré-operatória (86,0%) como na pós-operatória (66,0%).

Em relação ao estadio clínico observou-se predomínio para T2a (41,4%) e para o estadio patológico, pT3a (32,7%).

A maioria dos pacientes submetidos à cirurgia pertenciam ao grupo de baixo risco de D'Amico (48,0%) (Gráfico 2).

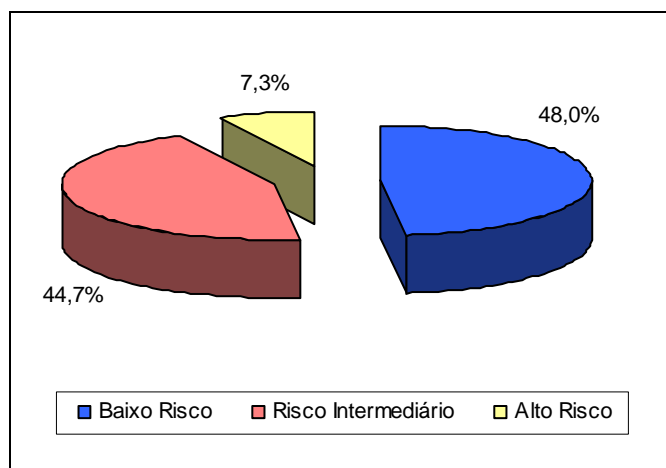


GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES
EM RELAÇÃO AO GRUPO RISCO

FONTE: Quadro 2

Os pacientes foram seguidos por 33,3 a 125,2 meses, com mediana de 70,7 meses.

4.2 EXPRESSÃO DOS MARCADORES

c-erbB-2

No marcador c-erbB-2 observa-se uma distribuição homogênea, de modo geral, ou seja, a proporção de expressão negativa e positiva não apresentam diferença significativa ($p=0,738$) (Gráfico 3).

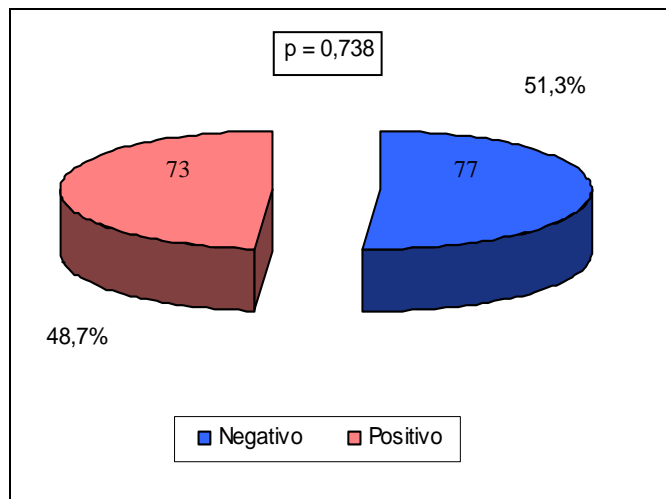


GRÁFICO 3 - EXPRESSÃO DO MARCADOR C-ERBB-2

FONTE: Tabela 1 – Apêndice 2

E-caderina

No marcador E-caderina observa-se, de modo geral, maior proporção de expressão positiva (74,7%) ($p<0,0001$) (Gráfico 4).

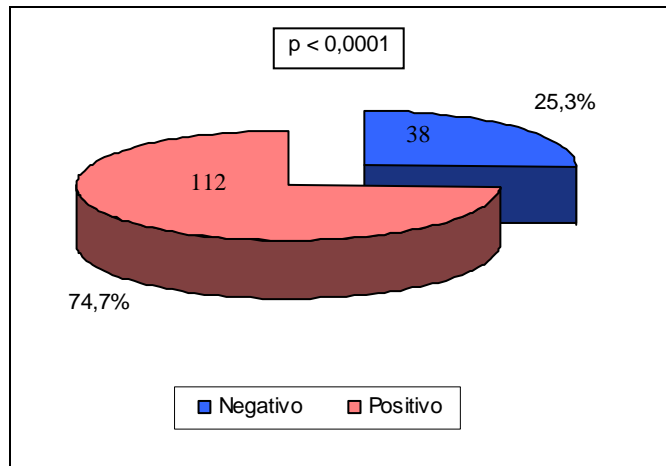


GRÁFICO 4 - EXPRESSÃO DO MARCADOR E-CADERINA

FONTE: Tabela 2 – Apêndice 2

MIB-1

No marcador MIB-1 observa-se, de modo geral, maior proporção de expressão negativa (60,0%) ($p < 0,0001$) (Gráfico 5).

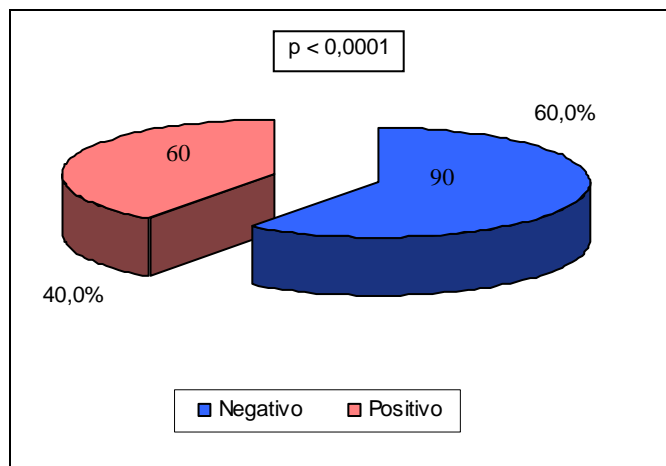


GRÁFICO 5 - EXPRESSÃO DO MARCADOR MIB-1

FONTE: Tabela 3 - Apêndice 2

4.3 ANÁLISE DOS MARCADORES

4.3.1 c-erbB-2

A relação do marcador c-erbB-2 com os demais dados encontra-se no quadro 3.

DADOS	NEGATIVO (n = 77)		POSITIVO (n = 73)		TOTAL (n = 150)		VALOR DE p ⁽¹⁾
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
PSA							0,792
• Menor que 4,0	07	9,1	09	12,3	16	10,7	
• 4,0 a 9,9	48	62,3	40	54,8	88	58,7	
• 10,0 a 19,9	19	24,7	20	27,4	39	26,0	
• 20,0 ou maior	03	3,9	04	5,5	07	4,6	
ESCORE DE GLEASON PRÉ							0,618
• Até 6	66	85,7	63	86,3	129	86,0	
• 7	10	13,0	10	13,7	20	13,3	
• 8 e mais	01	1,3	-	-	01	0,7	
ESCORE DE GLEASON PÓS							0,005
• Até 6	58	75,3	41	56,2	99	66,0	
• 7	19	24,7	25	34,2	44	29,3	
• 8 e mais	-	-	07	9,6	07	4,7	
ESTADIO CLÍNICO							0,951
• T1c	20	26,0	18	24,7	38	25,3	
• T2a	33	42,8	29	39,7	62	41,4	
• T2b	21	27,3	23	31,5	44	29,3	
• T2c	03	3,9	03	4,1	06	4,0	
ESTADIO PATOLÓGICO							0,648
• pT2a	27	35,0	20	27,4	47	31,3	
• pT2b	13	16,9	15	20,5	28	18,7	
• pT2c	11	14,3	07	9,6	18	12,0	
• pT3a	22	28,6	27	37,0	49	32,7	
• pT3b	04	5,2	04	5,5	08	5,3	
PSA - DT (meses)							0,478
• Menor que 10	09	45,0	10	62,5	19	52,8	
• 10 ou mais	11	55,0	06	37,5	17	47,2	
GRUPO DE RISCO							0,311
• Baixo	40	51,9	32	43,8	72	48,0	
• Intermediário	30	39,0	37	50,7	67	44,7	
• Alto	07	9,1	04	5,5	11	7,3	
EVOLUÇÃO CLÍNICA							0,868
• Controlado	55	71,4	54	74,0	109	72,7	
• Recidiva	22	28,6	19	26,0	41	27,3	
OUTROS MARCADORES							0,259
• E-caderina	61	79,2	51	69,9	112	74,7	
• MIB-1	28	36,4	32	43,8	60	40,0	0,443

QUADRO 3 - AVALIAÇÃO DOS DADOS EM RELAÇÃO AO MARCADOR C-ERBB-2

Qui-Quadrado. (1)

Na avaliação do c-erbB-2 foi observada diferença significativa para o escore de Gleason da peça cirúrgica, demonstrando que os pacientes com marcador positivo, apresentaram escore mais alto ($p=0,005$). As demais comparações não apresentaram diferenças significativas.

4.3.2 E-caderina

A relação do marcador E-caderina com os demais dados está no quadro 4.

DADOS	NEGATIVO (n = 38)		POSITIVO (n = 112)		TOTAL (n = 150)		VALOR DE p ⁽¹⁾
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
PSA							0,802
• Menor que 4,0	03	7,9	13	11,6	16	10,7	
• 4,0 a 9,9	24	63,2	64	57,1	88	58,7	
• 10,0 a 19,9	10	26,3	29	25,9	39	26,0	
• 20,0 ou maior	01	2,6	06	5,4	07	4,6	
ESCORE DE GLEASON PRÉ							0,657
• Até 6	34	89,5	95	84,8	129	86,0	
• 7	03	7,9	17	15,2	20	13,3	
• 8 e mais	01	2,6	-	-	01	0,7	
ESCORE DE GLEASON PÓS							0,051
• Até 6	19	50,0	80	71,4	99	66,0	
• 7	16	42,1	28	25,0	44	29,3	
• 8 e mais	03	7,9	04	3,6	07	4,7	
ESTADIO CLÍNICO							0,542
• T1c	09	23,7	29	25,9	38	25,3	
• T2a	16	42,1	46	41,1	62	41,4	
• T2b	10	26,3	34	30,4	44	29,3	
• T2c	03	7,9	03	2,6	06	4,0	
ESTADIO PATOLÓGICO							0,068
• pT2a	13	34,2	34	30,4	47	31,3	
• pT2b	06	15,8	22	19,6	28	18,7	
• pT2c	-	-	18	16,1	18	12,0	
• pT3a	17	44,7	32	28,6	49	32,7	
• pT3b	02	5,3	06	5,3	08	5,3	
PSA - DT (meses)	10	26,3	26	23,2	36	24,0	
• Menor que 10	07	70,0	12	46,2	19	52,8	0,182 ⁽²⁾
• 10 ou mais	03	30,0	14	53,8	17	47,2	
GRUPO DE RISCO							0,663
• Baixo	17	44,7	55	49,1	72	48,0	
• Intermediário	17	44,7	50	44,6	67	44,7	
• Alto	04	10,6	07	6,3	11	7,3	
EVOLUÇÃO CLÍNICA							0,373
• Controlado	25	65,8	84	75,0	109	72,7	
• Recidiva	13	34,2	28	25,0	41	27,3	
OUTROS MARCADORES							
• C-ERBB-2	22	57,9	51	45,5	73	48,7	0,259
• MIB-1	27	71,1	33	29,5	60	40,0	<0,0001

QUADRO 4 - AVALIAÇÃO DOS DADOS EM RELAÇÃO AO MARCADOR E-CADERINA

(1) Qui-Quadrado; (2) Fisher.

Na avaliação do marcador E-caderina foi observada diferença significativa apenas para o marcador MIB-1, demonstrando que os pacientes com marcador negativo, apresentaram maior proporção de MIB-1 positivo (71,1%) ($p < 0,0001$).

As demais comparações não apresentaram diferenças significativas.

Ressalta-se que os pacientes com expressão positiva apresentaram escore de Gleason pós mais baixo, ou seja, até 6 (71,4%) e estadió patológico entre pT2b e pT2c (35,7%) ($p = 0,068$); no entanto são probabilidades limítrofes que indicam uma tendência.

4.3.3 MIB-1

A relação do marcador MIB-1 com os demais dados encontra-se no quadro 5.

DADOS	NEGATIVO (n = 90)		POSITIVO (n = 60)		TOTAL (n = 150)		VALOR DE p ⁽¹⁾
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
PSA							0,366
• Menor que 4,0	10	11,1	06	10,0	16	10,7	
• 4,0 a 9,9	55	61,1	33	55,0	88	58,7	
• 10,0 a 19,9	23	25,6	16	26,7	39	26,0	
• 20,0 ou maior	02	2,2	05	8,3	07	4,6	
ESCORE DE GLEASON PRÉ							0,313
• Até 6	80	88,9	49	81,7	129	86,0	
• 7	10	11,1	10	16,7	20	13,3	
• 8 e mais	-	-	01	1,6	01	0,7	
ESCORE DE GLEASON PÓS							<0,0001
• Até 6	72	80,0	27	45,0	99	66,0	
• 7	17	18,9	27	45,0	44	29,3	
• 8 e mais	01	1,1	06	10,0	07	4,7	
ESTADIO CLÍNICO							0,760
• T1c	24	26,7	14	23,3	38	25,3	
• T2a	39	43,3	23	38,4	62	41,4	
• T2b	24	26,7	20	33,3	44	29,3	
• T2c	03	3,3	03	5,0	06	4,0	
ESTADIO PATOLÓGICO							<0,0001
• pT2a	35	38,9	12	20,0	47	31,3	
• pT2b	19	21,1	09	15,0	28	18,7	
• pT2c	16	17,8	02	3,3	18	12,0	
• pT3a	17	18,9	32	53,4	49	32,7	
• pT3b	03	3,3	05	8,3	08	5,3	
PSA - DT (meses)							0,657
• Menor que 10	08	61,5	11	47,8	19	52,8	
• 10 ou mais	05	38,5	12	52,2	17	47,2	
GRUPO DE RISCO							0,070
• Baixo	50	55,6	22	36,7	72	48,0	
• Intermediário	35	38,9	32	53,3	67	44,7	
• Alto	05	5,5	06	10,0	11	7,3	
EVOLUÇÃO CLÍNICA							0,0002
• Controlado	76	84,4	33	55,0	109	72,7	
• Recidiva	14	15,6	27	45,0	41	27,3	
OUTROS MARCADORES							0,443
• C-ERBB-2	41	45,6	32	53,3	73	48,7	
• E- caderina	79	87,8	33	55,0	112	74,7	<0,0001

QUADRO 5 - AVALIAÇÃO DOS DADOS EM RELAÇÃO AO MARCADOR MIB-1

(1) Qui-Quadrado; (2) Fisher.

Na avaliação do marcador MIB-1 foram observadas as seguintes diferenças significativas:

Os pacientes com expressão positiva apresentaram escore de Gleason pós mais alto ($p < 0,0001$), estadió patológico pT3a (53,4%) ($p < 0,0001$) e grupo de risco entre intermediário e alto ($p = 0,070$) (probabilidade limítrofe, indicando uma tendência);

Expressão negativa do marcador foi observada em maior proporção nos pacientes controlados ($p = 0,0002$) e em maior proporção de pacientes com E-caderina positiva ($p < 0,0001$). As demais variáveis analisadas não apresentaram diferenças significativas.

4.4 EVOLUÇÃO CLÍNICA

A evolução clínica dos pacientes, sem recidiva e com recidiva na vigência do estudo, encontra-se no quadro 6.

DADOS	SEM RECIDIVA (n = 109)		COM RECIDIVA (n = 41)		TOTAL (n = 150)		VALOR DE p ⁽¹⁾
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
FAIXA ETÁRIA (anos)							0,615
• Até 49	06	5,5	01	2,4	07	4,7	
• 50 a 59	32	29,4	15	36,6	47	31,3	
• 60 a 69	51	46,8	20	48,8	71	47,3	
• 70 e mais	20	18,3	05	12,2	25	16,7	
PSA							0,0004
• Menor que 4,0	14	12,9	02	4,9	16	10,7	
• 4,0 a 9,9	70	64,2	18	43,9	88	58,7	
• 10,0 a 19,9	24	22,0	15	36,6	39	26,0	
• 20,0 ou maior	01	0,9	06	14,6	07	4,6	
ESCORE DE GLEASON PRÉ							0,0004
• Até 6	101	92,7	28	68,3	129	86,0	
• 7	08	7,3	12	29,3	20	13,3	
• 8 e mais	-	-	01	2,4	01	0,7	
ESCORE DE GLEASON PÓS							<0,0001
• Até 6	89	81,7	10	24,4	99	66,0	
• 7	17	15,6	27	65,8	44	29,3	
• 8 e mais	03	2,7	04	9,8	07	4,7	
ESTADIO CLÍNICO							0,001
• T1c	35	32,1	03	7,3	38	25,3	
• T2a	46	42,2	16	39,0	62	41,4	
• T2b	26	23,9	18	43,9	44	29,3	
• T2c	02	1,8	04	9,8	06	4,0	
ESTADIO PATOLÓGICO							<0,0001
• pT2a	43	39,5	04	9,8	47	31,3	
• pT2b	22	20,2	06	14,6	28	18,7	
• pT2c	13	11,9	05	12,2	18	12,0	
• pT3a	30	27,5	19	46,3	49	32,7	
• pT3b	01	0,9	07	17,1	08	5,3	
GRUPO DE RISCO							<0,0001
• Baixo	65	59,6	07	17,1	72	48,0	
• Intermediário	41	37,6	26	63,4	67	44,7	
• Alto	03	2,8	08	19,5	11	7,3	
MARCADORES							
• C-ERBB-2	54	49,5	19	46,3	73	48,7	0,868
• E-Caderina	84	77,1	28	68,3	112	74,7	0,373
• MIB-1	33	30,3	27	65,9	60	40,0	0,0002

QUADRO 6 - EVOLUÇÃO CLÍNICA

(1) Qui-Quadrado.

Na comparação entre os grupos sem recidiva e com recidiva foram observadas as seguintes diferenças significativas:

Os pacientes com recidiva apresentaram PSA mais elevado ($p=0,0004$), escore de Gleason mais alto tanto na avaliação pré-operatória ($p=0,0004$) como na avaliação da peça cirúrgica ($p<0,0001$), estadió clínico mais alto ao diagnóstico ($p=0,001$), estadió patológico também mais elevado ($p<0,0001$) e grupo de risco entre intermediário e alto ($p<0,0001$). O marcador MIB-1 teve sua expressão significativamente maior nesse grupo ($p=0,0002$).

As demais variáveis analisadas não apresentaram diferenças significativas.

A expressão dos três marcadores em relação à evolução clínica pode ser vista nos gráficos 6, 7 e 8.

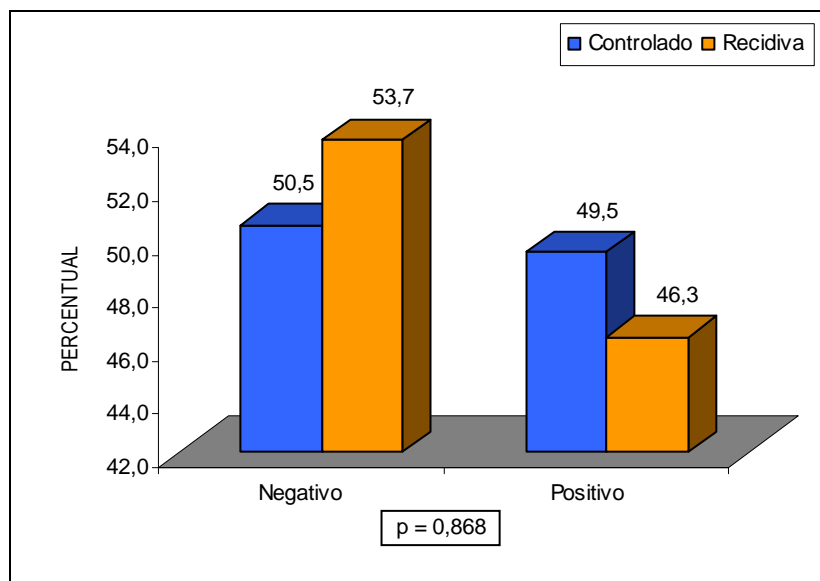


GRÁFICO 6 - MARCADOR C-ERBB-2 EM RELAÇÃO A RECIDIVA

FONTE: Quadro 6

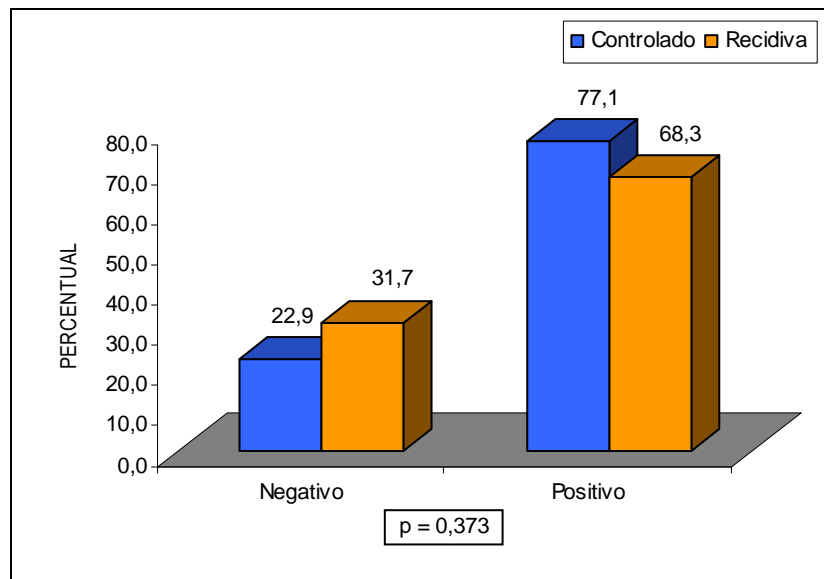


GRÁFICO 7 - MARCADOR E-CADERINA EM RELAÇÃO A RECIDIVA

FONTE: Quadro 6

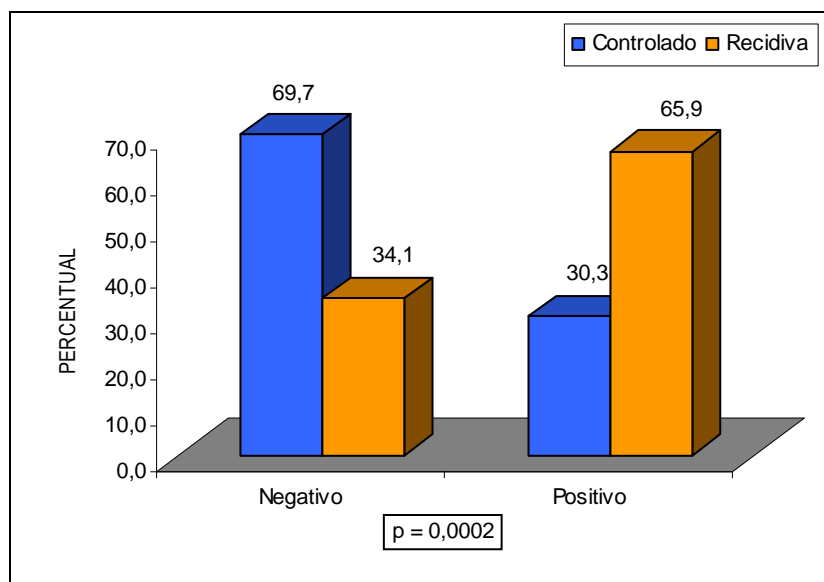


GRÁFICO 8 - MARCADOR MIB-1 EM RELAÇÃO A RECIDIVA

FONTE: Quadro 6

Para a avaliação do PSA - DT procedeu-se ao corte em dois subgrupos: menos de 10 meses e 10 meses e mais. Em razão do número reduzido de casos (36) não foi

possível proceder a análise estatística na maioria das variáveis descritas (distribuição de frequência), mas entre aquelas em que tal análise foi possível não foi observada diferença significativa (Gráficos 9, 10 e 11).

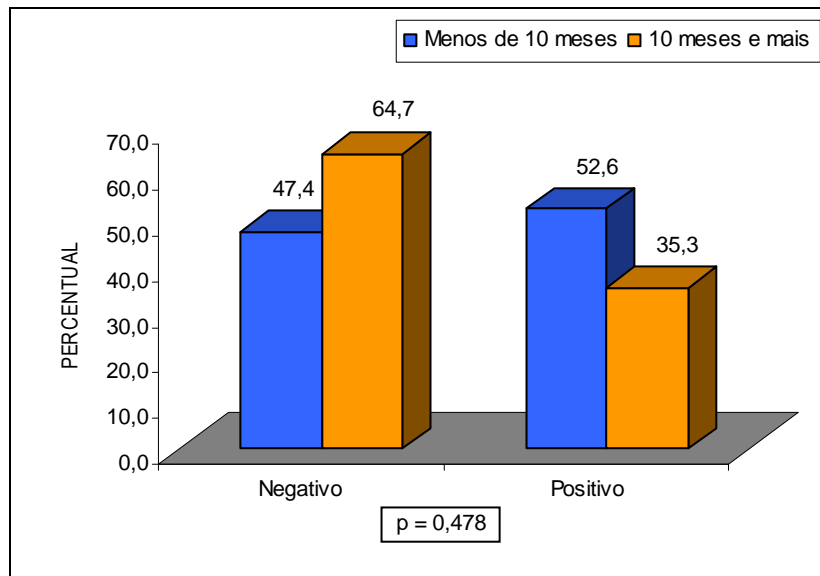


GRÁFICO 9 - MARCADOR C-ERBB-2 EM RELAÇÃO AO PSA - DT

FONTE: Apêndice 2

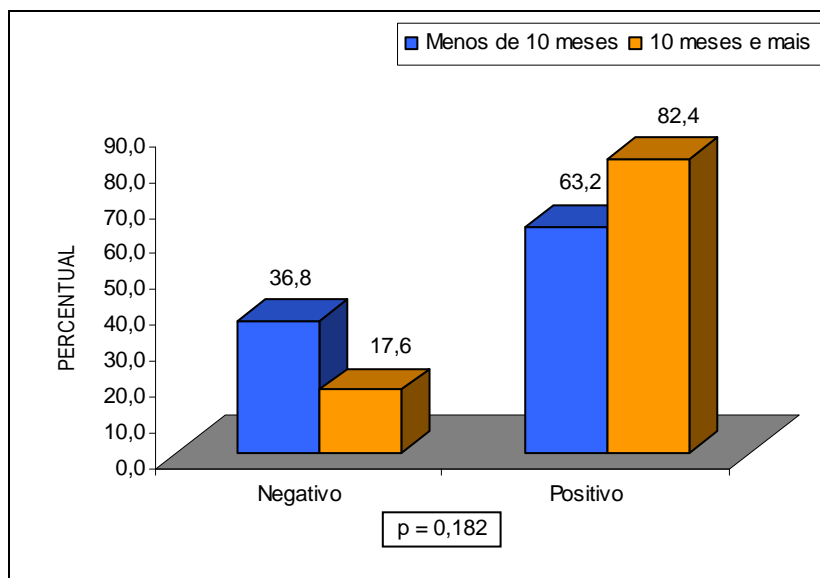


GRÁFICO 10 - MARCADOR E-CADERINA EM RELAÇÃO AO PSA - DT

FONTE: Apêndice 2

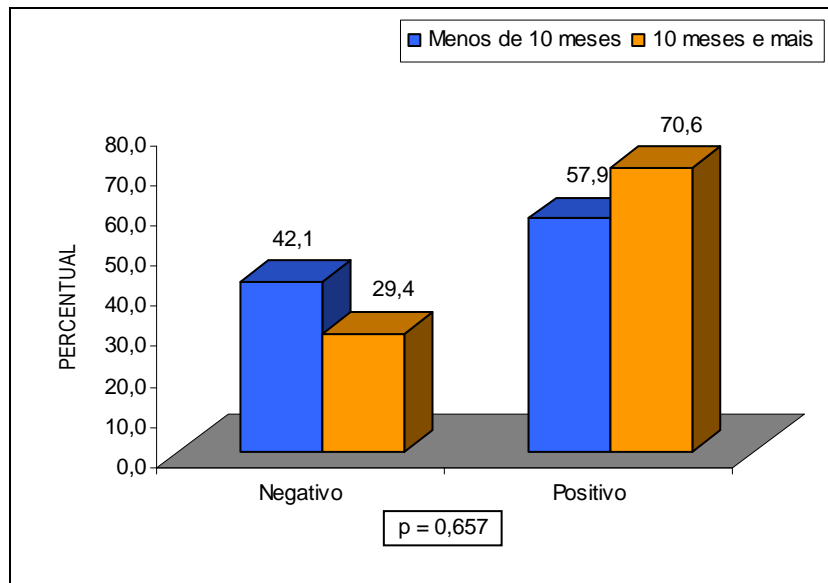


GRÁFICO 11 - MARCADOR MIB-1 EM RELAÇÃO AO PSA – DT

FONTE: Apêndice 2

5 DISCUSSÃO

Os dados gerais dos pacientes estudados referentes a idade, PSA, escore de Gleason, estadiamento clínico e patológico estiveram em conformidade com dados diversos de literatura (D'AMICO *et al.*, 2006; FREEDLAND *et al.*, 2005; KATTAN *et al.*, 1998; PARTIN *et al.*, 2001; MAKAROV *et al.*, 2007).

Neste estudo o seguimento dos pacientes variou de 33,3 a 125,2 meses, com média de $69,5 \pm 21,7$ meses.

c-erbB-2

A superexpressão do c-erbB-2 foi encontrada em 73 dos 150 (48,6%) pacientes estudados. Observa-se expressão imuno-histoquímica do c-erbB-2 em 0 a 87% dos carcinomas de próstata, com média, na maioria dos estudos, de 25 e 40%. (OJEA CALVO *et al.*, 2004; SANCHEZ *et al.*, 2002; JORDA *et al.*, 2002; SAVINAINEN *et al.*, 2002; FOSSA *et al.*, 2002).

Não foi possível encontrar relação entre a superexpressão do c-erbB-2 com o valor sérico do PSA, o estadio clínico, estadio patológico, PSA-DT ou com os grupos de risco conforme proposto por D'Amico. Calvo *et al.*, em 2003, estudaram 75 casos de neoplasia prostática tratados por prostatectomia radical com expressão c-erbB-2 em 52% dos casos. Não encontraram relação com idade, níveis de PSA, estadio patológico ou escore de Gleason. Mellon (1992) e Gu (1996) também não encontraram relação entre a expressão do c-erbB-2, o grau histológico e o estadio clínico (MELLON *et al.*, 1992; GU *et al.*, 1996). Lara, em 2002, encontrou em 8% dos pacientes (5/62) a superexpressão do c-erbB-2 e não encontrou correlação com escore de Gleason e idade (LARA *et al.*, 2002).

Encontramos relação estatisticamente significativa entre a expressão do c-erbB-2 e o escore de Gleason definitivo, ou seja do espécime cirúrgico, mostrando que o c-erbB-2 correlaciona-se com tumores mais agressivos. Fraile *et al.*, em 2005, estudaram 32 peças cirúrgicas de prostatectomia radical e encontrou 44% dos casos com superexpressão do c-erbB-2. Nesse estudo houve correlação entre a expressão do c-

erbB-2, o escore de Gleason e o estadio clínico; no entanto, sugeriu-se a necessidade de padronizar a técnica de imuno-histoquímica. Em 2002 Jorda *et al.*, avaliaram 216 espécimes cirúrgicos de prostatectomia radical, onde 33 (15%) foram positivos para o c-erbB-2; mesmo sendo minoria, 97% desses casos estavam relacionados ao Gleason grau 7 ou maior. Sadasivan *et al.*, em 1993 encontraram correlação entre a expressão do c-erbB-2 e o grau tumoral e o estadio patológico.

Não houve significativa diferença entre os pacientes que apresentaram expressão em relação à recidiva, já que a pesquisa de c-erbB-2 foi positiva em 46,3% dos pacientes com recidiva da doença e em 49,5% daqueles sem recidiva na vigência do estudo. Di Lorenzo *et al.*, em 2002, avaliaram 74 casos de neoplasia prostática, sendo 29 pacientes tratados com prostatectomia radical (grupo 1), 29 tratados com análogos LHRH no pré-operatório (grupo2) e 16 com doença hormônio-refratária (grupo 3). A expressão do c-erbB-2 foi encontrada em 37,9% do grupo 1, 34,5% do grupo 2 e 56,3% do grupo 3. Dos 58 pacientes tratados com prostatectomia radical não houve significância estatística na correlação do c-erbB-2 e relapso bioquímico. Kohuko, em 1993, analisou 52 pacientes com câncer de próstata em diferentes estadios clínicos em relação ao c-erbB-2, e definiu que sua expressão poderia ser um importante parâmetro de sobrevida, assim como Morote *et al.*, em 1999, que encontrou relação entre a expressão do c-erbB-2 com o pior prognóstico do tumor. A presença da expressão do c-erbB-2 duplicava a possibilidade de mortalidade relacionada à neoplasia prostática. Por outro lado, não houve correlação entre a expressão da oncoproteína c-erbB-2 com o escore de Gleason e a extensão da doença; entretanto, identificou-se que mesmo pacientes com grau de Gleason baixo e com superexpressão do c-erbB-2 poderiam ter má evolução. Não foi visto diferença entre pacientes com ou sem doença metastática. Observou-se que os altos índices de PSA estavam relacionados com a expressão dessa oncoproteína (KOHUKO, *et al.*, 1993). Fox *et al.*, em 1994, avaliaram 45 pacientes com câncer de próstata em estadio T1a e encontraram a expressão do c-erbB-2 em 36% dos casos; a presença da expressão do c-erbB-2 aumentou em 4,2 vezes o risco de óbito. Em 2002 Fossa *et al.*, estudaram 112 pacientes submetidos a radioterapia com intenção curativa e encontraram que a expressão do c-erbB-2 é um relevante fator prognóstico para os pacientes com câncer

localizado. Esse estudo sugeriu que essa oncoproteína pode ser fator independente associado à sobrevida livre de progressão clínica e sobrevida doença-específica.

Neste estudo não se conseguiu determinar que o c-erbB-2 seja um fator prognóstico independente ($p=0,868$). Talvez a presença de poucos pacientes com pior prognóstico tenha interferido de forma significativa nos resultados, tendo em vista que muitos estudos relacionam a expressão tecidual do c-erbB-2 com doença metastática e doença hormônio-refratária. Múltiplos estudos clínicos sugeriram que o aumento da agressividade do câncer de próstata pode ser estimulada pelo c-erbB-2 na ausência de andrógenos, principalmente quando pacientes hormônio-refratários são avaliados (MORRIS *et al.*, 2002; SHI *et al.*, 2001; SIGNORETTI *et al.*, 2000; OSMAN *et al.*, 2001).

Arai *et al.*, (1997) avaliaram 71 pacientes com c-erbB-2 sérico através de imuno-radiometria. Dos 71 pacientes, 33 apresentavam doença avançada (D2). A elevação do c-erbB-2 foi observada em 30% dos pacientes em estadio D2, em 42% dos pacientes com progressão tumoral e em 82,4% dos pacientes considerados terminais. Comprovou-se uma clara associação entre doença avançada e a expressão do c-erbB-2, ou seja, a circulação dessa oncoproteína está presente em eventos tardios. Osman *et al.*, em 2001 encontraram números similares, com presença da proteína em 20% (9/45) dos pacientes não tratados, 68% (23/34) dos pacientes com doença localizada após tratamento hormonal e em 80% (16/20) dos pacientes já castrados com doença metastática. Esses resultados são consistentes em mostrar que a expressão do c-erbB-2 aumenta em pacientes andrógeno-independentes. Kohuko *et al.*, em 1993, sugeriram que o prognóstico dos pacientes em estadio D2 com imuno-histoquímica positiva para o c-erbB-2 é significativamente pior do que os pacientes com imuno-histoquímica negativa .

Nesta pesquisa tentou-se identificar se havia relação entre a expressão do c-erbB-2 com o PSA-DT, nos pacientes com recidiva; porém não houve diferença significativa da expressão desse marcador nos pacientes com PSA-DT maior ou menor que 10 meses ($P=0,478$).

O exato papel do c-erbB-2 em estudos clínicos de câncer de próstata é incerto, mas a utilidade no prognóstico deve ser explorado em todos os estágios desta doença

(SADASIVAN *et al.*, 1993). Uma forte expressão do c-erbB-2 em pacientes com doença localizada ou com doença linfonodal poderia selecionar pacientes para tratamentos protocolares como a terapia alvo (FENDLY *et al.*, 1990; LARA *et al.*, 2004; MORRIS *et al.*, 2002).

A heterogenicidade dos resultados da literatura podem estar relacionados à seleção dos pacientes, tratamentos e técnicas imuno-histoquímicas empregadas (SANCHEZ *et al.*, 2002; FRAILE *et al.*, 2005).

E-caderina

A ausência da expressão da E-caderina foi encontrada em 38 dos 150 (25,3%) pacientes estudados. A análise univariada e multivariada não encontrou relação entre os parâmetros avaliados. No entanto, os pacientes com expressão positiva apresentaram escore de Gleason na peça cirúrgica mais baixo ($p=0,051$) e estadiopatológico entre T2b e T2c ($p=0,068$). Esses resultados são probabilidades limítrofes e indicam uma tendência. Estudo semelhante realizado por Brewster *et al.* (1999), avaliaram a expressão da E-caderina em 76 pacientes tratados por prostatectomia radical. Foram considerados parâmetros pré-operatórios (PSA e escore de Gleason) e parâmetros pós-operatórios (estadiopatológico e margem). Vinte e três pacientes (30%) tiveram recorrência. A expressão aberrante de E-caderina foi observada em 12% das biópsias e 49% das peças cirúrgicas, porém, não se encontrou relação entre a expressão da E-caderina e a recorrência. Também, Köksal *et al.*, (2002) analisaram a expressão da E-caderina em 58 espécimes cirúrgicos de pacientes submetidos a prostatectomia radical, todos com margens negativas. A diminuição da E-caderina foi observada em 64% e 83%, respectivamente, nos pacientes com estadiopatológico T2 e T3a, e em 89% e 68%, respectivamente, nos pacientes com Gleason >7 e <7 . Mesmo que esses resultados não sejam estatisticamente significantes ($P>0.05$), a E-caderina pode ser um preditor de recorrência após o tratamento cirúrgico. Da mesma maneira, Arisan *et al.*, (2004) avaliaram 44 pacientes tratados com prostatectomia radical correlacionando a expressão da E-caderina com estadiopatológico e escore de

Gleason. A análise estatística não identificou significativa associação ($P>0,05$) entre esse biomarcador, o estadiopatológico e o escore de Gleason.

Rubin *et al.*, (2001) estudaram sistematicamente a presença de alteração na expressão da E-caderina em tecido prostático normal, na neoplasia intra-epitelial prostática (PIN), no carcinoma localizado da próstata e na doença metastática hormônio-refratária. Foram analisados 1220 casos onde a expressão normal da E-caderina foi identificada em 87% dos pacientes com doença benigna, 80% em pacientes com PIN, 82% nos pacientes com carcinoma prostático localizado e em 90% dos pacientes com doença hormônio-refratária. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a expressão da E-caderina com margens cirúrgicas positivas, escore de Gleason, extensão extra-prostática ou invasão de vesícula seminal. Houve associação estatisticamente significativa entre expressão aberrante da E-caderina e volume tumoral.

De maneira contrária, De Marzo *et al.*, (1999b) estudaram 76 casos de neoplasia prostática e encontraram relação entre a redução da expressão da E-caderina na peça cirúrgica com o maior escore de Gleason e avançado estadiopatológico. Esse estudo sugeriu importante papel da avaliação imuno-histoquímica da E-caderina, principalmente para pacientes com doença órgão confinada, porém com doença mais agressiva. Assim como Richmond *et al.*, (1997) que avaliaram a expressão da E-caderina em 99 pacientes com câncer de próstata localizado, localmente avançado e metastático. A expressão anormal da E-caderina foi encontrada em 56% dos pacientes e estava significativamente relacionada com o escore de Gleason e a extensão para tecido ósseo. A análise univariada mostrou menor sobrevida relacionada nos pacientes com expressão anormal da E-caderina ($P=0,0003$). A análise multivariada mostrou que o valor prognóstico da expressão aberrante da E-caderina é independente do grau tumoral. Esse estudo sugere que a análise da expressão imuno-histoquímica da E-caderina pode ser útil na avaliação clínica. Em 2006, Rao *et al.*, verificaram que a expressão da E-caderina está inversamente relacionada com fatores prognósticos convencionais em câncer de próstata, como estadiopatológico e margem cirúrgica.

A E-caderina, neste trabalho, não teve relação com o risco de recidiva; houve expressão do marcador em 77,1% dos pacientes sem recidiva e em 68,3% dos

pacientes que apresentaram recidiva da doença. Ao contrário, Van Oort *et al.*, em 2007, determinaram o valor da perda da expressão da E-caderina como fator prognóstico para 65 pacientes portadores de câncer de próstata, que foram submetidos a prostatectomia radical ou ressecção transuretral de próstata, com longo período de seguimento. Nesse estudo houve uma significativa diferença na sobrevida específica de 5 anos nos pacientes com expressão normal (79,2%) ou aberrante (26,8%) da E-caderina ($P < 0,0001$).

Em 2006, Ray *et al.*, avaliaram a expressão da E-caderina em pacientes com recidiva após prostatectomia radical, candidatos a radioterapia de salvamento. Dos 37 casos analisados 25 mostraram expressão aberrante da E-caderina. A sobrevida livre de falha bioquímica em 2 anos era de 55% para os pacientes com expressão aberrante da E-caderina comparados com 92% dos pacientes com expressão normal da E-caderina. A análise multivariada confirmou que a expressão aberrante da E-caderina estava associada a falha na terapia de salvamento, portanto estes pacientes poderiam ser tratados com terapia sistêmica. Nesse estudo também fora identificada significativa associação entre invasão de vesícula seminal e maior valor sérico do PSA pré radioterapia, com relação à expressão aberrante da E-caderina.

Umbas *et al.*, (1994) identificaram que a expressão aberrante da E-caderina estava associada com maior grau tumoral, maior estágio e aumento do risco de recidiva pós prostatectomia radical. Em 2003 Wu *et al.*, analisaram a expressão da E-caderina em 70 peças cirúrgicas com estadiopatológico T2. A expressão aberrante de E-caderina foi notada em 39 casos (55,7%). Os pacientes tinham seguimento médio de 36,5 meses, e 21 pacientes (30%) apresentaram relapso bioquímico. A expressão aberrante da E-caderina contribuiu como um fator independente para recidiva ($P = 0,005$).

Não se encontrou neste estudo relação entre o PSA-DT com a expressão da E-caderina, ou seja não houve diferença significativa da expressão quando o PSA-DT foi maior ou menor que 10 meses, na recidiva ($p = 0,182$).

Na avaliação do Marcador E-caderina foi observada diferença significativa apenas para o marcador MIB-1, demonstrando que os pacientes com marcador negativo, apresentaram maior proporção de MIB-1 positivo (71,1%) ($p < 0,0001$).

MIB-1

A expressão do MIB-1 neste estudo foi de 40% em relação ao número global dos pacientes.

A expressão do MIB-1 foi significativa em relação ao escore de Gleason da peça cirúrgica e ao estadió patológico. Em 1996, Bettencourt *et al.*, publicaram uma casuística de 180 pacientes submetidos a prostatectomia radical como tratamento em câncer de próstata localizado. Os pacientes foram divididos de acordo com a expressão do MIB-1, com o ponto de corte em 25%. Houve associação significativa entre MIB-1 e sobrevida livre de recorrência em 5 anos. Em comparação com o escore de Gleason, o MIB-1 auxiliou na avaliação prognóstica dos pacientes com escore entre 3 e 6, mas não acrescentando informação nos pacientes com Gleason maior que 7. O autor concluiu que os fatores prognósticos atuais levam a um subestadiamento da doença e falham em definir que subgrupo de pacientes tem maior risco para recorrência. Sugere, então, que o índice de proliferação MIB-1 pode ser utilizado para prever sobrevida de forma mais acurada, principalmente nos pacientes com risco baixo ou intermediário.

Borre *et al.*, (1998b) analisaram 221 pacientes com diagnóstico de neoplasia prostática por ressecção transuretral e tratamento expectante. O MIB-1 médio foi de 10.3%, sendo esse o ponto de corte utilizado. O índice de proliferação foi significativamente relacionado ao grau tumoral, estadió clínico e presença de metástases. Em análise multivariada, levando-se em consideração essas variáveis, o MIB-1 foi fator prognóstico independente para sobrevida doença específica e sobrevida global.

Em avaliação retrospectiva de pacientes diagnosticados com câncer de próstata, mas sem tratamento com intenção curativa. Stattin *et al.*, (1997) relataram haver relação significativa entre Ki-67, grau e estadió tumoral. O melhor valor para prever sobrevida foi de 3%, sendo que nos pacientes com índice de proliferação maior que 3% a sobrevida foi a metade em comparação aos com menor que 3%. A importância do Ki-67 em prever a sobrevida permaneceu significativa mesmo em

análise multivariada. Pacientes com índice maior que 3% e tumores moderadamente diferenciados apresentaram pior prognóstico que os pacientes com Ki-67 menor que 3 e tumores indiferenciados, demonstrando a importância do Ki-67 como fator prognóstico associado aos já tradicionais grau tumoral e estadio clínico.

Bubendorf *et al.*, em 1996 avaliaram a expressão do Ki-67 em peças de pacientes submetidos a prostatectomia radical. Foi observado que o Ki-67 não esteve associado a estadio patológico e escore de Gleason. Em análise multivariada, apenas tumores localmente avançados e Ki-67 foram fatores independentes para progressão tumoral, com risco relativo de 3.6 para doença localmente avançada e 2.5 para Ki-67, concluindo que o Ki-67 é um fator prognóstico importante com potencial para utilização na prática clínica.

Neste trabalho houve associação entre a expressão do MIB-1 e a estratificação por grupos de risco, conforme proposto por D'Amico, encontrando-se maior expressão do MIB-1 nos grupos de risco intermediário e alto risco ($p=0,070$).

Os pacientes que apresentaram recidiva expressaram o MIB-1 em 65,9% dos casos enquanto aqueles sem recidiva na vigência do estudo tiveram expressão em apenas 30,3% ($p=0,0002$).

Sebo *et al.*, em 2002 analisaram 454 pacientes com tratamento cirúrgico para câncer de próstata localizado. Escore de Gleason, MIB-1 e invasão perineural foram significativamente associados a progressão. O autor observou que o aumento em uma unidade no índice de proliferação em escala logarítmica aumentou o risco de progressão tumoral em 64%, concluindo que o MIB-1 e invasão perineural devem ser incluídos em associação com fatores tradicionais em todas as avaliações prognósticas .

Cowen *et al.*, em 2002 analisaram 106 pacientes tratados com radioterapia externa para câncer de próstata. O MIB-1 médio foi de 3,2%, com valor significativamente maior nos pacientes com tumores T3/T4, Gleason de 7 a 10 e com falha bioquímica. O MIB-1 permaneceu como fator prognóstico independente para recidiva bioquímica em análise multivariada, independente se o diagnóstico tinha sido realizado por biópsia ou ressecção transuretral. Nos pacientes com índice de proliferação maior que 3,5% a taxa de recidiva foi de 67% em comparação a 24% nos pacientes com valores abaixo de 3,5%. Não houve correlação entre os valores de MIB-

1 e a presença de metástases a distância. O autor argumenta que para a utilização do MIB-1 como fator prognóstico na prática clínica torna-se necessário a uniformização do método, com definição de um ponto de corte a ser utilizado e redução da variação entre observadores.

De forma diferente, Coetzee *et al.*, em 1997 também analisaram o Ki-67 como fator prognóstico, sendo que o ponto de corte utilizado foi de 1%. Não houve qualquer diferença no Ki-67 entre os grupos que recidivaram ou não no pós-operatório (Ki-67 médio de 0.824 x 0.704). O trabalho não conseguiu correlacionar o índice de proliferação com estadio clínico e escore de Gleason, sendo o último fator prognóstico mais importante para recidiva bioquímica. O autor concluiu que o Ki-67 não está relacionado com agressividade tumoral em nenhuma forma. Vis *et al.*, em 2002 em análise de 92 pacientes observaram que Ki-67 maior que 10% foi significativo para recorrência em análise univariada, não atingindo significância estatística para prever morte relacionada a doença. A probabilidade de permanecer livre de recidiva bioquímica em 5 e 10 anos foi de 75% para Ki-67 baixo e 52 e 42% para Ki-67 elevado. No entanto, em análise multivariada o escore de Gleason foi o fator prognóstico mais importante para sobrevida doença específica, sendo que o Ki-67 não se mostrou fator prognóstico independente. A justificativa do autor para o índice de proliferação não ser significativo é pelo fato da neoplasia de próstata apresentar crescimento relativamente lento, com outros fatores determinando agressividade tumoral e desfecho da doença.

Taftachi *et al.*, em 2005 avaliaram o Ki-67 em peça cirúrgica de 114 pacientes. O autor considerou que a determinação do potencial metastático da lesão através da atividade proliferativa antes do tratamento definitivo seria valioso para orientar a decisão terapêutica adequada. O Ki-67 estava aumentado nos pacientes que apresentaram progressão da doença, correlacionado ao Gleason, estadio e sobrevida livre de recorrência. No entanto, o Ki-67 não se mostrou variável independente para prever a probabilidade de recidiva. Ojea Calvo *et al.*, em 2004 observaram que o Ki-67 nas biópsias pré-operatórias estava aumentado nos pacientes que apresentaram recidiva bioquímica, entretanto acrescentando pouco aos fatores prognósticos clássicos (PSA, Gleason e Estadio) questionando sua utilização na prática clínica.

O MIB-1 tem se mostrado fator preditivo para desfecho da doença em diversos trabalhos, no entanto, naqueles em que se apresenta como fator prognóstico independente, o mesmo não é melhor que os fatores habituais na maioria dos estudos. Mesmo assim, o índice de proliferação calculado pelo MIB-1 pode ser utilizado em associação com PSA, Gleason e estadió tumoral para aumentar a acurácia da avaliação clínica pré tratamento no que diz respeito a evolução da doença, como identificado em nosso estudo.

Mesmo o MIB-1 estando relacionado com a recidiva neste estudo, não se conseguiu encontrar associação com o PSA-DT ($p=0,657$).

Dados relevantes encontrados nesta pesquisa demonstram que os pacientes com recidiva apresentaram PSA mais elevado ($p=0,0004$), escore de Gleason mais alto tanto na avaliação pré-operatória ($p=0,0004$) como na avaliação da peça cirúrgica ($p<0,0001$), estadió clínico mais alto ao diagnóstico ($p=0,001$), estadió patológico também mais elevado ($p<0,0001$) e grupo de risco entre intermediário e alto ($p<0,0001$).

6 CONCLUSÕES

- 1- A expressão tecidual por imuno-histoquímica revelou que o c-erbB-2 apresenta uma distribuição homogênea, a E-caderina maior proporção de expressão positiva e o MIB-1 maior proporção negativa.

- 2- A correlação da expressão dos marcadores foi a seguinte:
 - A- PSA : Não houve correlação com nenhum dos marcadores.
 - B- Escore de Gleason: O c-erbB-2 mostrou correlação quando avaliado a peça cirúrgica ($p=0,005$). A E-caderina apresentou tendência a se correlacionar também com a peça cirúrgica ($p=0,051$). O MIB-1 mostrou a melhor correlação com a peça cirúrgica($p<0,0001$).
 - C- Estadio Clínico: Não houve correlação com nenhum dos marcadores.
 - D- Nomograma de D'Amico: O MIB-1 identificou uma tendência à correlação($p=0,070$). Os demais marcadores não demonstraram correlação.
 - E- PSA-DT: Não houve correlação com nenhum dos marcadores.

- 3- O único marcador capaz de prever a recidiva tumoral foi o MIB-1($p= 0,0002$).

REFERÊNCIAS

ABLIN, R.J. *et al.* Precipitating antigens of the normal human prostate. **J. Reprod. Fertil.**, Colchester, v. 22, p.573–574, 1970.

ALLSBROOK, W.C. *et al.* The Gleason grading system: an overview. **J. Urol. Pathol.**, London, v.10, p.141–157, 1999.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2006. **Cancer facts and figures 2006**. Atlanta, 2002.

ANANTHANARAYANAM V. *et al.* Alteration of proliferation and apoptotic markers in normal and premalignant tissue associated with prostate cancer. **BMC Cancer**, London, v.6, p.73, 2006.

ARAI, Y.; YOSHIKI, T.; YOSHIDA, O. c-erbB-2 oncoprotein: a potential biomarker of advanced prostate cancer. **Prostate**, New York, v.30, p.195-201, 1997.

ARISAN, S. *et al.* E cadherin immunohistochemistry for prostate cancer early diagnosis and monitoring of illness. **J.Cell Mol. Biol.**, London, v.3, p. 89-93, 2004.

BABAIAN, R.J. *et al.* The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. **J. Urol.**, Baltimore, v.165, p.757-760, 2001.

BARGMANN, C.I.; HUNG, M-C.; WEINBERG, R.A. Multiple independent activations of the new oncogene by a point mutation altering the transmembrane domain of p185. **Cell**, Cambridge, v.45, p.649-657, 1986.

BERCHUCK, A. *et al.* Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. **Cancer Res.**, Baltimore, v.50, p.4087-4091, 1990.

BETTENCOURT, M.C. *et al.* Ki-67 expression is a prognostic marker of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.156, p.1064-1068, 1996.

BISMAR, T.A. *et al.* Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. **Am. J. Surg. Pathol.**, Philadelphia, v.27, p.432, 2003.

BORRE, M. *et al.* Tumor cell proliferation and survival in patients with prostate cancer followed expectantly. **J. Urol.**, Baltimore, v.159, p.1609-1614, 1998a.

BORRE, M. *et al.* Immunohistochemical Bcl-2 and Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly. **Prostate Cancer Prostatic Dis.**, London, v.5, p.268-275, 1998b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006. **Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

BREWSTER, S. F. *et al.* Preoperative p53, bcl-2, CD44 and E-cadherin immunohistochemistry as predictors of biochemical relapse after radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.161, p. 1238-1243, 1999.

BUBENDORF, L. *et al.* Ki-67 labeling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. **J. Pathol.**, Edinburgh, v.178, p.437-441, 1996.

CALVO, B.F. *et al.* Human epidermal receptor-2 expression in prostate cancer. **Clin. Cancer Res.**, Philadelphia, v.9, 1087-1097, 2003.

CARTER, B.S. *et al.* Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. **J. Urol.**, Baltimore, v.150, p.797-802, 1993.

CARTER, H.B. *et al.* Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. **Urology**, Ridgewood, v.49, p.379-384, 1997.

CATALONA, W.J. *et al.* Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. **JAMA**, Chicago, v.279, p.1542-1547, 1998.

CATALONA, W.J.; SMITH, D.S.; ORNSTEIN, D.K. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. **JAMA**, Chicago, v.277, p.1452-1455, 1997.

CATTORETTI G. *et al.* Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB-1 and MIB-3) detect proliferating cells in microwave- processed formalin- fixed paraffin sections. **J. Pathol.**, Edinburgh, v.168, p.357-363, 1992.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **INFO, Version 6.04B**: a word processing, database and statistics program for public health. Geneva, 1997.

CHATELARD, P.P. *et al.* Standards, options and recommendations for the management of prostate cancer: therapeutic decision criteria. **Bull Cancer**, Paris, v.89, p.619-634, 2002.

CHER, M.L. *et al.* Cellular proliferation in prostatic adenocarcinoma as assessed by bromodeoxyuridine uptake and Ki-67 and PCNA expression. **Prostate**, New York, v.26, p.87-93, 1995.

CLAUDIO P.P. *et al.* Expression of cell-cycle-regulated proteins pRb2/p130, p107, p27^{kip1}, p53, mdm-2 and Ki-67 (MIB-1) in prostatic gland adenocarcinoma. **Clin. Cancer Res.**, Philadelphia, v.8, p.1808-1815, 2002.

COETZEE, L.J. *et al.* Proliferative index determination in prostatic carcinoma tissue: is there any additional prognostic value greater than that of Gleason score, ploidy and pathological stage? **J. Urol.**, Baltimore, v.157, p.214-218, 1997.

COOKSON, M.S. *et al.* Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel Report and Recommendations for a Standard in the Reporting of Surgical Outcomes. **J. Urol.**, Baltimore, v.177, p.540-545, 2007.

COWEN, D. *et al.* Ki-67 staining is an independent correlate of biochemical failure in prostate cancer treated with radiotherapy. **Clin. Cancer Res.**, Philadelphia, v.8, p.1148-1154, 2002.

D'AMICO AV. *et al.* Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. **J. Urol.**, Baltimore, v.166, p.2185-2188, 2001a.

D'AMICO, A. V. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of prostate. **Oncology**, Basel, v.15, p.1049-1059, 2001b.

D'AMICO, A.V. *et al.* Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.351, p.125, 2004.

D'AMICO AV. *et al.* Predictors of mortality after prostate-specific antigen failure. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Elmsford, v. 65, p.656-660, 2006.

DE MARZO, A.M. *et al.* Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: Implications for prostatic carcinogenesis. **Am. J. Pathol.**, Philadelphia, v.155, p.1985-1992, 1999a.

DE MARZO, A.M. *et al.* E-cadherin expression as a marker of tumor aggressiveness in routinely processed radical prostatectomy specimens. **Urology**, Ridgewood, v.53, p.707, 1999b.

DI LORENZO, G. *et al.* Expression of epidermal growth receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer. **Clin. Cancer Res.**, Philadelphia, v.8, p.3438-3444, 2002.

ELO, J.P.; VISAKORPI, T. Molecular genetics of prostate cancer. **Ann. Med.**, Barcelona, v.33, p.130-141, 2001.

EPSTEIN, J.I.; PIZOV, G.; WALSH, P.C. Correlation of pathologic findings with progression following radical retropubic prostatectomy. **Cancer**, Philadelphia, v.71, p.3582–3593, 1993.

EPSTEIN, J.I.; CARMICHAEL, M.J.; PARTIN, A.W. Small high grade adenocarcinomas of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for non-palpable disease: pathogenic and clinical implications. **J. Urol.**, Baltimore, v.151, p.1587–1592, 1994.

FENDLY, B.M. *et al.* The extracellular domain of Her2/neu is a potential immunogen for active specific immunotherapy of breast cancer. **J. Biol. Response Mod.**, v.9, p.449-455, 1990.

FENELEY, M.R. *et al.* Ki-67 in early prostate cancer and associated pathological lesions. **J. Clin. Pathol.**, Edinburgh, v.49, p.741-748, 1996.

FERGUSON, J. *et al.* Prostate-specific antigen detected prostate cancer: Pathological characteristics of ultrasound visible versus ultrasound invisible tumors. **Eur. Urol.**, Basel, v.27, p.8, 1995.

FLEMMING, I.D.; COOPER, I.S.; HEMSON, D.E. (Ed.). **American joint committee on cancer staging manual**. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1997. p. 219–222.

FOSSA, A. Independent prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in pN0 prostate cancer undergoing curative radiotherapy. **Int. J. Cancer**, New York, v.99, p.100-105, 2002

FOX, S.B. *et al.* Prognostic value of c-erbB-2 and epidermal growth factor receptor in stage A1(T1a) prostatic adenocarcinoma. **Br. J. Urol.**, London, v.74, p.214-220, 1994.

FRAILE, P.S.M. *et al.* Estudio de la expresión de cerbB-2 en el adenocarcinoma de la próstata. **Actas Urol. Esp.**, Madrid, v.29, p.64-69, 2005.

FREEDLAND, S.J. *et al.* Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. **JAMA**, Chicago, v.294, p.433–439, 2005.

FREEDLAND, S.J.; KRUPSKI, T.L.; MOUL, J.W. Update on outcomes research databases in prostate cancer 2006. **Curr. Opin. Urol.**, London, v.16, p.168-172, 2006a.

FREEDLAND, S.J. *et al.* Time to prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy and risk of prostate cancer specific mortality. **J. Urol.**, Baltimore, v.176, p.1404-1408, 2006b.

GLEASON, D. F.; MELLINGER, G.T.; VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. **J. Urol.**, Baltimore, v.111, p.58–64, 1974.

GOLUBOFF, E.T. *et al.* Pretreatment prostate specific antigen doubling times: use in patients before radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.158, p.1876, 1997.

GRAEFEN, M. *et al.* International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. **J. Clin. Oncol.**, Tokyo, v. 20, p.3206-3212, 2002.

GREENE, F. L. *et al.* **American Joint Committee on Cancer, manual for staging cancer.** 6th ed. Philadelphia: Springer- Verlag, 2002. p.337-346.

GU, K. *et al.* Overexpression of her-2/neu in human prostate cancer and benign hyperplasia. **Cancer Lett.**, Washington, v.99, p.185-189, 1996.

GUILLONNEAU, B. *et al.* Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. **Eur. Urol.**, Basel, v.32, p.160, 1997.

HAMDY, F.C. Prognostic and predictive factors in prostate cancer. **Treat. Rev.**, New York, v.27, p.43-51, 2001.

HAN, M. *et al.* Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.169, p.517–523, 2003.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R A. The hallmarks of cancer. **Cell**, Cambridge, v.100, p.57-70, 2000.

HOOD, J.D.; CHERESH, D.A. Role of integrins in cell invasion and migration. **Nature Rev.Cancer**, London, v.2, p.91-100, 2002.

JEMAL, A. *et al.* Annual report to the nation on status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. **Cancer**, Philadelphia, v.101, p.3-27, 2004.

JEMAL, A. *et al.* Cancer statistics, 2006. **CA - Cancer J. Clin.**, New York, v.56, p.106, 2006.

JORDA, M. *et al.* HER2 expression in prostatic cancer: a comparison with mammary carcinoma. **J. Urol.**, Baltimore, v.168, p.1412-1414, 2002.

KALTZ-WITTMER, C. *et al.* FISH analysis of gene aberrations (MYC, CCND1, ERBB2, RB, and AR) in advanced prostatic carcinomas before and after androgen deprivation therapy. **Lab. Invest.**, Baltimore, v. 80, p.1455-1464, 2000.

KATTAN, M.W. *et al.* A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v.90, p.766-771, 1998.

KOHUKO, M. *et al.* Immunohistochemical study of c-erbB-2 proto-oncogene product in prostatic cancer. **Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi**, Tokyo, v.84, p.1872-1878, 1993.

KÖKSAL, I.T. *et al.* Expression of E-cadherin in prostate cancer in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: correlation with pathological features. **Pathology**, Sidney, v.34, p.233-238, 2002.

LARA, P.N. *et al.* Trastuzumab plus docetaxel in HER-2/neu-positive prostate carcinoma: final results from the California Cancer Consortium Screening and Phase II Trial. **Cancer**, Philadelphia, v.100, p.2125-2131, 2004.

LARA, P.N.J.R. *et al.* HER-2/neu Is overexpressed Infrequently in patients with prostate carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v.94, p.2584-2589, 2002.

LATIL, A. *et al.* Oncogenese amplifications in early-stage human prostate carcinomas. **Int. J. Cancer**, New York, v.59, p.637-638, 1994.

MAKAROV, D.V. *et al.* Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy gleason score (partin tables) based on cases from 2000 to 2005. **Urology**, Ridgewood, v.69, p.1095-1101, 2007.

MAKINEN, T.; TAMMELA, T.L.; HAKAMA, M. Tumor characteristics in a population- based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen. **Clin. Cancer Res.**, Philadelphia, v.9, p.2435-2439, 2003.

MCCULLOUGH, D.L. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: SKINNER, D.G.; LIESKOVSKY, G. (Ed.). **Diagnosis and management of genitourinary cancer**. Philadelphia: WB Saunders, 1988. cap. 23, p. 405-416.

MELLINGER, G.T. Prognosis of prostatic carcinoma: recent results. **Cancer Res.**, Baltimore, v.60, p.61-72, 1977.

MELLON, K. *et al.* p53, c-erbB-2 and the epidermal-growth-factor receptor in the benign and malignant prostate. **J. Urol.**, Baltimore, v.147, p.496-499, 1992.

MIOSGE, N. *et al.* The oncoproteins c-erbB-2, c-fos and the tumour suppressor protein p53 in human embryos and fetuses. **Anat. Embryol.**, London, v.195, p.345-352, 1997.

MOROTE, J. *et al.* Prognostic value of immunohistochemical expression of the c-erbB-2 oncoprotein in metastatic prostate cancer. **Int. J. Cancer**, New York, v.84, p.421-425, 1999.

MORRIS, M.J.; REUTER, V.E.; KELLY, W.V. HER2 prolofing and targeting in prostate carcinoma, a phase II trial of trastuzumab alone and with paclitaxel. **Cancer**, Philadelphia, v.94, p.980-986, 2002.

MUCCI, N.R. *et al.* Expression of nuclear antigen Ki-67 in prostate cancer needle biopsy and radical prostatectomy specimens. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v.92, p.1941-1942, 2000.

MYERS, R.B. *et al.* Expression of p160erbB-3 and p185erbB-2 in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v.86, p.1140-1145, 1994.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Division of Cancer Control and Population Sciences. **Surveillance, epidemiology, and end results program, 1975-2001.** Bethesda, 2004.

NOLDUS, J. *et al.* The value of the ratio of free-to-total prostate specific antigen for staging purposes in previously untreated prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.159, p.2004, 1998.

OJEA CALVO, A. *et al.* Utilidad de la expresión de Ki-67 en las biopsias preoperatorias para predecir la recidiva bioquímica del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical. **Actas Urol. Esp.**, Madrid, v.28, p.650-660, 2004.

OKOTIE, O.T. *et al.* Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. **J. Urol.**, Baltimore, v.171, p.2260-2264, 2004.

O'MALLEY, K.J. *et al.* Influence of biopsy perineural invasion on long term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. **Urology**, Ridgewood, v.59, p.85, 2002.

OSMAN, I. *et al.* HER2/neu (p185neu) protein expression in the natural or treated history of prostate cancer. **Clin. Cancer Res.**, v.7, p.2643-2647, 2001.

PAN, C.C. *et al.* The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: A proposal to modify the Gleason grading system. **Am. J. Surg. Pathol.**, Philadelphia, v.24, p.563-569, 2000.

- PAPSIDERO, L.D. *et al.* Prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. **Cancer Res.**, Baltimore, v.40:2428–2432, 1980.
- PARKIN, D.M. *et al.* Global cancer statistics, 2002. **CA - Cancer J. Clin.**, New York, v.55, p.74, 2005.
- PARTIN, A.W. *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**, Chicago, v.277, p.1445-1451, 1997.
- PARTIN, A.W. *et al.* Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. **Urology**, Ridgewood, v.58, p.843–848, 2001.
- PARTIN, A.W. *et al.* The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.150, p.110-114, 1993.
- PEGRAM, M.D.; SLAMON, D.J. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemo-resistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. **Semin. Oncol.**, New York, v. 26, suppl. 12, p.89-95, 1999.
- POLASCIOK, T.J.; OESTERLING, J.E.; PARTIN, A.W. Prostate specific antigen: A decade of discovery—What we have learned and where we are going. **J. Urol.**, Baltimore, v.162, p.293–306, 1999.
- POLLEN, J.J.; DREILINGER, A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatases and prostate specific antigen in female periurethral glands. **Urology**, Ridgewood, v.23, p.303-304, 1984.
- POPESCU, N.C.; KING, C.R., KRAUS, M.H. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. **Genomics**, San Diego, v.4, p.362-366, 1989.
- POUND, C.R. *et al.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. **JAMA**, Chicago, v.281, p.1591, 1999.
- PRESS, M.F. *et al.* HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node negative breast carcinomas. **J. Clin. Oncol.**, Tokyo, v.15, p.2894-2904, 1997.
- QUIRKE, P. *et al.* Pattern of expression c-erbB-2 oncoprotein in human fetuses. **Br. J. Cancer**, London, v.60, p.64-69, 1989.
- RAO, D S. *et al.* An inverse relation between COX-2 and E-cadherin expression correlates with aggressive histologic features in prostate cancer. **Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.**, Hagerstown, v.14, p.375-383, 2006.

RAY, M.E, *et al.* E-cadherin protein expression predicts prostate cancer salvage radiotherapy outcomes. **J.Urol.**, Baltimore, v.176, p.1409-1414, 2006.

RICHMOND, P.J.M. *et al.* Aberrant E-cadherin and α -catenin expression in prostate cancer: correlation with patient survival. **Cancer Res.**, Baltimore, v.57, p.3189-3193, 1997.

ROEHL, K.A, *et al.* Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3.478 consecutive patients: long-term results. **J. Urol.**, Baltimore, v.172, p.910, 2004.

ROSS, J.S. *et al.* E-cadherin expression in prostatic carcinoma biopsies: correlation with tumor grade, DNA content, pathologic stage, and clinical outcome. **Mod. Pathol.**, Baltimore, v.7, p.835, 1994.

ROSS, J.S. *et al.* Prognostic significance of Her-2/neu gene amplification status by fluorescence in situ hybridization of prostate carcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v.79, p.2161-2170, 1997.

ROSS, P,L.; SCARDINO, P,T.; KATTAN, M.W. A catalog of prostate cancer nomograms. **J. Urol.**, Baltimore, v.162, p.1562-1568, 2001.

RUBIN, M.A. *et al.* Cadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology. **Hum. Pathol.**, Philadelphia, v.32, p.690-697, 2001.

RUDOLPH, P. *et al.* Determination of proliferation activity of prostate cancers by means of nuclear proliferation-associated formalin resistant Ki-S5 antigens. **Verh. Dtsch. Ges. Pathol.**, Berlin, v.77, p.98-102, 1993.

SADASIVAN, R. *et al.* Overexpression of HER-2/NEU may be an indicator of poor prognosis in prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.150, p.126-131, 1993.

SANCHEZ, K.M. *et al.* Evaluation of HER/neu expression in prostatic adenocarcinoma. **Cancer**, Philadelphia, v.95, p.1650-1655, 2002.

SAVINAINEN, K.J. *et al.* T: Expression and gene copy number analysis of HERBB2 oncogene in prostate cancer. **Am. J. Pathol.**, Philadelphia, v.160, p.339-345, 2002.

SCHER, H.I. HER2 in prostate cancer-a viable target or innocent bystander? **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v.92, p.1866-1868, 2000.

SCHMITT FC: Marcadores prognósticos em carcinoma mamário. IN: ALVES, V.A.F.; BACCHI, C.E., VASSALLO, J. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 1999. p.30.

SCHRODER F, *et al.* The TNM classification of prostate cancer. **Prostate**, New York, suppl.4, p.129, 1992.

SEBO, T.J. *et al.* Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. **Am. J. Surg. Pathol.**, Philadelphia, v.26, p.431-439, 2002.

SEIDMAN, A.D. *et al.* Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. **J. Clin. Oncol.**, Tokyo, v.19, p.2587-2595, 2001.

SHAND, R.L.; GELMANN, E.P. Molecular biology of prostate-cancer pathogenesis. **Curr. Opin. Urol.**, London, n.3, p.123-131, 2006.

SHI, Y, *et al.* 2/neu expression in prostate cancer: high level of expression associate with exposure to hormone therapy and androgen independent disease. **J. Urol.**, Baltimore, v.166, p.1514-159, 2001.

SHIH, C. *et al.* Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts. **Nature**, London, v.290, p.261-264, 1981.

SIGNORETTI, S. *et al.* Her-2-neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v.92, p.1918-1925, 2000.

SLAMON, D.J. *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.344, p.783-792, 2001.

SOGANI, P.C. *et al.* Gleason grading of prostate cancer: A predictor of survival. **Urology**, Ridgewood, v.25, p.223–227, 1985.

STAMEY, T.A.; MCNEAL, J.E.; YEMOTO, C.M. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. **JAMA**, Chicago, v.281, p.1395–1400, 1999.

STANTON, A.G. **Primer of biostatistics** .4th .ed. New York: McGraw Hill, 1997.

STAPLETON, A.M.F, *et al.* Assessment of the biologic markers p53, Ki-67 and apoptotic index as predictive indicators of prostate carcinoma after surgery. **Cancer**, Philadelphia, v.82, p.168-175, 1998.

STATTIN, P. *et al.* Cell proliferation assessed by Ki-67 immunoreactivity on formalin fixed tissues is a predictive factor for survival in prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.157, p.219-222, 1997.

TAFTACHI, R. *et al.* Proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) as an independent prognostic marker in patients after prostatectomy: a comparison of PCNA and Ki-67. **BJU Int.**, London, v.95, p.650-654, 2005.

TAMBOLI, P. *et al.* Comparative analysis of the nuclear proliferative index (Ki-67) in benign prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostatic carcinoma. **Mod. Pathol.**, Baltimore, v.9, p.1015-1019, 1996.

TERRIS, M. *et al.* Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. **J. Urol.**, Baltimore, v.157, p.204, 1997.

THOMPSON, I.M. *et al.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.350, p.2239–2246, 2004.

TOMITA, K. Cadherin switching in human prostate cancer progression. **Cancer Res.**, Baltimore, v.60, p.3650-3654, 2000.

UMBAS, R. *et al.* Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. **Cancer Res.**, Baltimore, v.54, p.3929, 1994.

VAN OORT, I.M. *et al.* The prognostic value of E-cadherin and the cadherin-associated molecules alpha-, beta-, gamma-catenin and p120ctn in prostate cancer specific survival: a long-term follow-up study. **Prostate**, New York, v.67, p.1432-1438, 2007.

VIS, A.N., *et al.* Prognostic value of cell cycle proteins p27^{kip1} and MIB-1, and the cell adhesion protein CD44s in surgically treated patients with prostate cancer. **J. Urol.**, Baltimore, v.164, p.2156-2161, 2000.

VOEKL-JOHNSON C. *et al.* Genomic instability-based transgenic models of prostate cancer. **Carcinogenesis**, Oxford, v.21, p.1623-1627, 2000.

WALLACE, D.; CHISOLM, G.; HENDRY, W. TNM classification for urological tumors (UICC)-1974. **Br. J. Urol.**, London, v.47, p.1, 1975.

WALSH. P.C.; LEPOR, H.; EGGLESTON, J.C. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. **Prostate**, New York, v.4, p.473–485, 1983.

WANG, M.C. *et al.* Purification of a human prostate specific antigen. **Invest. Urol.**, Baltimore, v.17, p.159–163, 1979.

WARD, J.F.; ZINCKE, H.; BERGSTRALH, E.J. Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. **J. Urol.**, Baltimore, v.172, p.2244–2248, 2004.

WHEELOCK, M.J.; JOHNSON, K. R. Cadherins as modulators of cellular phenotype. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.**, Palo Alto, v.19, p.207, 2003.

WU, T.T. *et al.* The role of p53, bcl-2 and E-cadherin expression in predicting biochemical relapse for organ confined prostate cancer in Taiwan. **J. Urol.**, Baltimore, v.170, p.78-81, 2003.

WYCKOFF, J.B. *et al.* A critical step in metastasis: In vivo analysis of intravasation at the primary tumor. **Cancer Res.**, Baltimore, v.60, p.2504-2511, 2000.

APÊNDICE 1 - BANCO DE DADOS UTILIZADO

APÊNDICE 1 - BANCO DE DADOS DOS PACIENTES AVALIADOS

continua

Nº	PAC	Idade	PSA	Gleason		Estadio		Risco	Data		Tempo Follow Up (meses)	PSA 2º mês	Último PSA	Evolução PSA	PSA-DT	Marcadores		
				Pré	Pós	Clínico Pré	Patológico Pós		Cirurgia	Follow Up						c-erbB-2	E-caderina	MIB-1
1	RPBL	66	18,0	3+3=6	3+3=6	T2b	pT2c	I	01/02/97	03/02	61,8	0,01	0,05	Cura	-	+	+	-
2	RL	59	6,1	2+2=4	3+4=7	T2b	pT2b	I	07/05/97	01/06	105,4	<0,04	0,17	Cura	-	+	+	-
3	ADF	71	11,3	3+3=6	3+3=6	T2b	pT2c	I	04/06/97	07/04	86,1	<0,04	<0,01	Cura	-	-	+	-
4	VE	58	7,2	3+4=7	4+3=7	T2a	pT3b	I	05/08/97	06/02	58,7	<0,1	10,20	Recidiva	9,9	+	+	-
5	TY	56	20,0	2+2=4	3+4=7	T2a	pT3b	I	19/09/97	01/08	125,2	0,1	1,39	Recidiva	10,2	+	+	+
6	VB	56	7,1	2+3=5	3+4=7	T2a	pT2c	B	01/10/97	06/04	81,2	0,01	0,42	Recidiva	7,8	+	+	-
7	ALN	66	9,9	2+2=4	3+5=8	T2b	pT2c	I	01/11/97	10/04	84,2	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	+
8	AK	67	15,5	2+2=4	3+4=7	T2b	pT3a	I	26/11/97	12/06	109,7	<0,04	0,04	Cura	-	+	-	+
9	ACC	67	7,9	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	01/01/98	12/04	84,2	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
10	ED	65	7,6	2+3=5	3+3=6	T2b	pT3a	I	01/02/98	09/07	116,6	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	+
11	GC	68	7,0	2+1=3	3+3=6	T2a	pT3a	B	01/02/98	09/07	116,6	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	+
12	CPR	68	34,0	3+3=6	2+3=5	T2b	pT2c	A	03/06/98	12/07	115,6	0,04	0,01	Recidiva	9,1	-	+	-
13	WG	68	9,6	3+4=7	3+5=8	T2a	pT3a	I	20/07/98	10/01	39,0	<0,04	0,06	Recidiva	NC	+	-	+
14	AAS	48	10,9	3+4=7	3+3=6	T2b	pT2c	I	08/07/98	06/07	108,3	0,01	0,64	Recidiva	17,5	-	+	-
15	MGA	60	5,5	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	03/07/98	08/06	98,4	0,01	0,01	Cura	-	-	+	-
16	LCB	51	4,6	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	01/07/98	03/05	81,2	<0,04	<0,04	Cura	-	+	-	+
17	EVA	57	6,7	3+3=6	3+4=7	T2b	pT2b	I	24/07/98	10/05	87,5	<0,04	0,97	Recidiva	4,6	+	-	+
18	RCL	64	5,0	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2c	B	22/10/98	04/07	102,8	<0,04	0,04	Cura	-	-	+	-
19	LLJ	42	11,0	2+3=5	3+3=6	T1c	pT3a	I	23/10/98	07/07	105,8	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
20	OBV	54	5,0	3+4=7	3+3=6	T2a	pT2c	I	05/11/98	12/07	110,4	<0,04	0,30	Recidiva	38,0	-	+	-
21	PAC	70	4,6	3+3=6	3+3=6	T2b	pT2b	I	06/11/98	11/07	109,4	<0,04	0,08	Cura	-	-	+	-
22	NFL	50	5,9	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	03/12/98	08/07	105,4	0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
23	JCS	52	3,9	2+2=4	3+3=6	T1c	pT3a	B	01/01/99	04/07	100,4	<0,04	<0,04	Cura	-	-	-	+
24	AZD	53	7,4	3+2=5	3+2=5	T1c	pT2a	B	19/01/99	06/07	101,8	0,01	0,02	Cura	-	+	+	-
25	EJ	64	7,6	2+2=4	3+4=7	T2a	pT2a	B	22/01/99	03/02	37,8	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
26	OFS	70	12,0	2+3=5	3+2=5	T2a	pt2c	I	22/02/99	06/06	88,5	<0,04	0,04	Cura	-	-	+	-
27	AVL	58	7,0	2+3=5	3+3=6	T2b	pT3a	I	01/03/99	07/05	77,1	<0,04	0,04	Cura	-	-	-	+
28	LASC	60	24,6	2+3=5	2+3=5	T2b	pT2a	A	15/03/99	12/07	106,1	0,17	<0,01	Recidiva	13,0	-	+	+
29	HM	70	7,0	3+4=7	3+4=7	T2b	pT3b	I	01/05/99	07/05	75,1	<0,04	1,50	Recidiva	10,1	-	+	-
30	HM	60	8,2	2+4=6	3+3=6	T2c	pT2c	A	23/06/99	04/07	94,6	<0,04	1,36	Recidiva	9,0	-	+	-
31	OM	64	8,0	2+3=5	3+3=6	T2b	pT2b	B	28/06/99	09/07	99,6	0	0,04	Cura	-	-	+	-
32	MM	64	10,0	2+3=5	3+3=6	T2c	pT3a	A	29/06/99	12/06	90,4	0,05	0,01	Cura	-	+	+	+
33	VC	71	14,0	2+3=5	2+3=5	T1c	pT2a	I	01/07/99	11/05	77,2	0,01	<0,04	Cura	-	-	-	+
34	DMS	63	11,3	3+3=6	3+4=7	T2b	pT2b	I	06/08/99	11/06	88,1	<0,04	0,83	Recidiva	3,5	+	+	-
35	JS	68	6,6	2+2=4	3+3=6	T2a	pT2a	B	24/08/99	04/07	92,6	0,04	0,04	Cura	-	+	+	-
36	RS	52	3,2	3+3=6	3+3=6	T2a	pT2b	B	22/09/99	02/07	89,6	0,01	<0,04	Cura	-	+	-	-
37	NB	69	4,4	2+3=5	3+3=6	T2b	pT2b	I	28/09/99	10/06	85,3	0,01	1,20	Recidiva	1,8	-	+	+

APÊNDICE 1 - BANCO DE DADOS DOS PACIENTES AVALIADOS

continua

Nº	PAC	Idade	PSA	Gleason		Estadio		Risco	Data		Tempo Follow Up (meses)	PSA 2° mês	Último PSA	Evolução PSA	PSA-DT	Marcadores		
				Pré	Pós	Clínico Pré	Patológico Pós		Cirurgia	Follow Up						c-erbB-2	E-caderina	MIB-1
38	APL	54	5,2	3+3=6	3+3=6	T1c	pT2c	B	26/10/99	06/05	68,2	<0,04	0,04	Cura	-	-	+	-
39	NM	67	9,7	2+2=4	4+4=8	T2b	pT3a	I	21/11/99	09/04	58,2	0,03	<0,01	Cura	-	+	+	+
40	ADV	74	11,0	2+3=5	3+3=6	T2c	pT2c	A	10/12/99	10/05	70,7	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
41	JDB	62	13,0	3+3=6	3+3=6	t2b	pT2b	I	10/12/99	03/04	51,4	0,04	0,15	Cura	-	-	+	-
42	OC	56	10,0	2+3=5	3+2=5	T2b	pT3a	I	01/01/00	05/04	52,7	0,01	0,39	Recidiva	9,6	-	+	-
43	JRL	58	6,1	3+3=6	3+4=7	T2b	pT2b	I	01/01/00	05/07	89,2	<0,04	1,37	Recidiva	17,2	+	+	+
44	OMR	63	10,0	1+2=3	3+3=6	T1c	pT2a	B	17/01/00	08/07	91,8	0,01	0,04	Cura	-	+	+	-
45	WS	62	10,0	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	19/01/00	09/05	68,4	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
46	DK	71	14,3	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	I	21/01/00	04/07	87,6	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
47	AC	60	16,0	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	I	01/02/00	08/07	91,3	0,01	0,03	Cura	-	-	-	-
48	JMR	48	2,3	2+3=5	3+3=6	T2b	pT2c	I	08/03/00	07/07	89,0	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	+
49	JMN	56	13,0	2+3=5	3+4=7	T2a	pT2a	I	17/03/00	06/07	87,7	0,17	0,18	Recidiva	8,8	-	-	+
50	NF	44	14,8	2+3=5	3+3=6	T1c	pT3a	I	22/03/00	11/07	92,7	0,01	<0,04	Cura	-	-	+	+
51	TI	56	6,1	2+3=5	3+3=6	T1c	pT2a	B	05/04/00	11/06	80,0	<0,04	<0,07	Cura	-	-	+	-
52	JLM	71	8,2	2+2=4	3+3=6	T1c	pT3a	B	10/04/00	12/07	93,0	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
53	AB	55	11,5	2+3=5	3+4=7	T2a	pT3b	I	24/04/00	10/07	90,5	<0,01	0,26	Recidiva	21,2	-	-	+
54	JMF	56	5,4	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2c	B	11/05/00	01/07	80,9	0,01	<0,01	Cura	-	-	+	-
55	OMM	70	9,3	2+3=5	2+4=6	T1c	pT2a	B	25/05/00	06/07	85,4	<0,1	<0,04	Cura	-	-	-	+
56	EFP	55	3,3	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	01/06/00	11/06	78,1	<0,04	<0,01	Cura	-	-	+	-
57	SF	52	9,3	2+3=5	3+3=6	T1c	pT2a	B	30/06/00	12/07	90,3	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
58	MVA	53	5,1	2+2=4	3+3=6	T1c	pT2a	B	17/07/00	12/07	89,8	<0,04	0,04	Cura	-	+	+	-
59	CB	68	24,0	3+4=7	3+4=7	T2a	pT3b	A	17/08/00	10/06	74,5	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
60	AZ	65	9,1	2+3=5	3+4=7	T2a	pT3a	B	29/08/00	12/07	88,3	<0,07	0,19	Recidiva	10,5	+	-	+
61	BVG	65	4,3	3+3=6	3+2=5	T1c	pT2a	B	14/09/00	08/06	71,6	0,1	0,10	Cura	-	+	+	-
62	RT	53	10,0	3+4=7	3+4=7	T2b	pT3a	I	01/10/00	04/04	42,6	0,01	11,30	Recidiva	5,8	+	+	+
63	JM	75	10,0	3+4=7	3+4=7	T2b	pT3a	I	19/10/00	09/06	71,4	<0,01	0,03	Cura	-	+	+	-
64	BWP	65	7,9	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	20/10/00	08/06	70,4	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
65	JOJ	60	3,7	2+3=5	3+4=7	T2a	pT3a	B	01/11/00	11/07	85,2	0,1	0,33	Recidiva	19,3	-	+	-
66	OAL	63	2,3	3+2=5	2+3=5	T2a	pT2a	B	01/11/00	10/06	72,0	0,01	<0,04	Cura	-	-	+	-
67	OH	61	10,8	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	I	06/11/00	08/07	82,0	<0,01	<0,04	Cura	-	+	+	-
68	HRR	64	7,8	3+3=6	3+4=7	T2a	pT3a	B	01/12/00	06/05	54,8	0,1	0,66	Recidiva	5,6	+	+	+
69	IJC	60	6,0	3+2=5	3+3=6	T1c	pT2c	B	01/01/01	03/07	75,0	<0,04	0,04	Cura	-	+	+	-
70	AW	58	3,0	2+3=5	2+3=5	T2b	pT2b	I	29/01/01	03/07	74,1	0,1	0,10	Cura	-	+	+	-
71	JJM	53	4,4	2+2=4	3+3=6	T2a	pT3a	B	31/01/01	08/07	79,1	0,01	<0,04	Cura	-	+	+	+
72	WGA	65	10,7	2+3=5	3+2=5	T1c	pT2b	I	01/02/01	12/06	71,0	<0,01	<0,01	Cura	-	-	+	-
73	ACF	51	8,8	3+2=5	3+3=6	T1c	pT2c	B	01/02/01	03/07	74,0	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
74	FC	69	10,2	2+3=5	2+4=6	T2a	pT3a	I	06/02/01	04/07	74,8	0,19	0,15	Recidiva	37,5	-	+	+
75	VJAM	66	4,7	3+4=7	3+4=7	T2b	pT3a	I	01/03/01	12/07	82,2	0,1	0,00	Recidiva	15,0	+	-	+

APÊNDICE 1 - BANCO DE DADOS DOS PACIENTES AVALIADOS

continua

Nº	PAC	Idade	PSA	Gleason		Estadio		Risco	Data		Tempo Follow Up (meses)	PSA 2° mês	Último PSA	Evolução PSA	PSA-DT	Marcadores		
				Pré	Pós	Clínico Pré	Patológico Pós		Cirurgia	Follow Up						c-erbB-2	E-caderina	MIB-1
76	JAS	56	6,7	3+3=6	2+4=6	T2b	pT3a	I	01/03/01	08/07	78,1	0,04	0,01	Cura	-	+	-	+
77	JF	60	6,7	2+3=5	2+4=6	T2a	pT2a	B	13/03/01	01/08	82,8	0,01	0,01	Cura	-	-	+	-
78	MM	61	5,0	2+3=5	3+4=7	T2a	pT2a	B	22/03/01	06/07	75,4	0,01	<0,04	Cura	-	-	+	-
79	PA	74	24,0	2+2=4	3+4=7	T2a	pT3a	I	01/04/01	09/06	66,0	0,01	0,51	Recidiva	14,2	+	+	+
80	KI	66	6,0	3+2=5	3+4=7	T2c	pT3a	A	04/05/01	01/08	81,1	<0,01	<,004	Recidiva	8,5	+	-	-
81	LGSF	71	11,7	2+3=5	3+4=7	T2b	pT3b	I	15/05/01	01/08	80,7	0,1	0,24	Recidiva	36,7	-	+	+
82	AB	63	6,4	2+3=5	3+3=6	T2a	pT3a	B	18/05/01	09/07	76,6	<0,01	<0,04	Cura	-	-	+	-
83	PEC	68	28,0	2+3=5	3+5=8	T2c	pT3a	A	28/05/01	02/06	57,0	<0,02	0,49	Recidiva	9,2	+	-	+
84	ACXS	69	3,7	2+3=5	3+2=5	T2b	pT2c	I	01/06/01	12/07	79,1	0,01	0,00	Cura	-	-	+	-
85	WL	50	4,4	3+3=6	3+3=6	T2a	pT2a	B	01/06/01	04/07	71,0	<0,04	<0,04	Cura	-	+	-	+
86	LL	72	8,1	2+2=4	3+4=7	T2b	pT3a	I	13/06/01	04/07	70,6	<0,01	<0,01	Cura	-	+	+	-
87	ALD	60	9,3	2+3=5	3+4=7	T1c	pT2a	B	01/07/01	12/06	66,0	<0,04	<0,04	Cura	-	-	-	+
88	FG	72	6,6	2+3=5	3+4=7	T2a	pT3a	B	13/08/01	09/05	49,3	<0,01	<0,09	Cura	-	-	+	+
89	NA	59	8,1	3+3=6	3+3=6	T1c	pT2b	B	20/08/01	08/07	72,4	<0,01	<0,04	Cura	-	+	+	+
90	CAP	56	7,0	3+3=6	3+3=6	T1c	pT2a	B	14/09/01	04/06	55,3	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
91	FAM	74	6,9	2+3=5	3+3=6	T2b	pT3a	I	18/09/01	10/06	61,3	<0,04	<0,01	Cura	-	+	+	-
92	RL	68	4,2	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	17/10/01	03/07	65,4	<0,01	<0,04	Cura	-	+	+	+
93	VR	64	4,5	2+3=5	3+3=6	T2a	pT3a	B	05/11/01	09/07	70,9	<0,01	<0,04	Cura	-	-	+	+
94	MR	61	11,6	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	I	12/11/01	10/06	59,5	0,01	0,12	Cura	-	+	+	-
95	ADC	64	14,0	2+3=5	3+4=7	T2b	pT2b	I	22/11/01	12/07	73,3	0,03	0,07	Recidiva	5,3	-	-	+
96	SBS	67	15,8	2+2=4	2+3=5	T2a	pT2a	I	07/12/01	02/07	62,7	<0,01	0,25	Recidiva	24,7	+	+	-
97	PN	60	7,7	2+3=5	2+3=5	T2a	pT2a	B	10/12/01	09/07	69,7	<0,01	0,01	Cura	-	-	-	-
98	EC	63	26,3	3+4=7	3+4=7	T2b	pT3a	A	04/02/02	12/07	70,9	<0,01	0,36	Recidiva	10,0	-	+	+
99	JBO	69	12,0	2+3=5	3+4=7	T2b	pT3a	I	19/02/02	09/07	67,3	<0,04	0,00	Cura	-	+	-	+
100	ERR	59	9,2	2+3=5	3+4=7	T2a	pT3a	B	21/02/02	10/07	68,3	<0,04	0,01	Recidiva	9,4	-	+	+
101	JJS	54	9,8	3+3=6	3+4=7	T2a	pT3a	B	21/03/02	02/06	47,1	<0,04	0,10	Recidiva	NC	+	-	-
102	JPF	75	7,3	3+4=7	3+4=7	T2a	pT3a	I	02/05/02	07/07	62,9	<0,01	0,08	Cura	-	-	+	+
103	ASG	54	4,3	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	06/05/02	02/07	57,7	<0,01	<0,04	Cura	-	-	+	-
104	NT	71	10,6	3+3=6	3+4=7	T1c	pT2a	I	31/05/02	06/07	60,9	<0,01	2,69	Recidiva	7,3	-	+	+
105	JR	59	5,9	3+3=6	2+3=5	T2b	pT3a	I	12/07/02	06/07	59,5	0	<0,04	Cura	-	-	+	-
106	AL	60	4,3	3+3=6	3+4=7	T2c	pT3b	A	18/07/02	01/08	66,4	1,28	99,00	Recidiva	NC	-	-	+
107	ML	72	8,0	3+3=6	3+3=6	T1c	pT2a	B	06/09/02	12/05	39,4	<0,04	<0,04	Cura	-	+	-	-
108	CLS	65	7,3	2+3=5	3+4=7	T1c	pT2b	B	09/09/02	07/07	58,5	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
109	OG	57	4,0	3+3=6	3+3=6	T2a	pT2a	B	29/10/02	12/07	62,0	<0,04	<0,04	Cura	-	-	-	-
110	AT	57	4,9	2+3=5	3+3=6	T2a	pT3a	B	21/11/02	02/07	51,1	<0,01	<0,04	Cura	-	+	-	+
111	MM	51	3,6	3+4=7	3+4=7	T1c	pT2a	I	14/02/03	04/07	50,2	<0,01	<0,04	Cura	-	+	-	+
112	AS	60	5,8	3+3=6	3+3=6	T1c	pT2a	B	22/02/03	08/07	54,0	<0,01	<0,02	Cura	-	-	+	-
113	NT	65	7,8	4+3=7	3+3=6	T2b	pT3a	I	07/03/03	06/07	51,6	<0,01	<0,002	Cura	-	-	+	-

APÊNDICE 1 - BANCO DE DADOS DOS PACIENTES AVALIADOS

Conclusão

Nº	PAC	Idade	PSA	Gleason		Estadio		Risco	Data		Tempo Follow Up (meses)	PSA 2° mês	Último PSA	Evolução PSA	PSA-DT	Marcadores		
				Pré	Pós	Clínico Pré	Patológico Pós		Cirurgia	Follow Up						c-erbB-2	E-caderina	MIB-1
114	GD	63	18,0	3+4=7	3+4=7	T2b	pT3a	I	20/03/03	12/07	57,2	0,2	3,20	Recidiva	6,5	+	+	-
115	NZ	65	12,9	3+4=7	3+5=8	T2b	pT3b	I	10/04/03	01/08	57,6	0,06	<0,04	Recidiva	NC	+	+	+
116	PBM	60	7,0	2+3=5	2+3=5	T2a	pT2a	B	28/04/03	10/07	53,9	0,01	<0,04	Cura	-	-	+	-
117	PAS	68	7,3	2+3=5	2+3=5	T1c	pT2a	B	29/04/03	10/07	53,9	<0,04	0,00	Cura	-	-	+	-
118	DLN	44	3,8	2+3=5	3+3=6	T1c	pT2a	B	26/06/03	08/07	49,9	<0,01	0,04	Cura	-	-	+	-
119	JLF	64	3,5	3+3=6	3+3=6	T1c	pT2a	B	10/07/03	03/07	44,3	<0,01	<0,04	Cura	-	+	+	+
120	GAP	77	16,0	3+3=6	3+3=6	T1c	pT2b	I	17/07/03	06/07	47,2	0,01	<0,04	Cura	-	+	-	+
121	AJL	67	3,0	2+3=5	3+3=6	T1c	pT3a	B	28/07/03	09/06	37,7	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
122	DK	68	7,7	3+3=6	3+4=7	T2a	pT3a	B	11/08/03	01/08	53,5	<0,04	<0,04	Cura	-	-	-	+
123	NB	59	11,1	3+3=6	3+3=6	T2b	pT2b	I	15/08/03	06/07	46,2	0,1	<0,01	Cura	-	+	+	-
124	AFC	61	8,3	2+3=5	3+3=6	T2b	pT2b	I	25/09/03	08/07	46,9	0	0,01	Cura	-	-	+	-
125	WS	65	6,2	3+3=6	3+3=6	T1c	pT2a	B	10/10/03	06/07	44,3	0,01	<0,04	Cura	-	+	+	-
126	MC	53	7,5	2+3=5	3+3=6	T1c	pT3a	B	06/11/03	05/07	42,4	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
127	ASS	74	7,9	3+3=6	4+4=8	T2b	pT3a	I	11/11/03	10/07	47,3	0,04	0,67	Recidiva	3,6	+	-	+
128	VB	63	9,0	3+3=6	2+3=5	T1c	pT3a	B	13/11/03	06/07	43,2	<0,01	0,03	Cura	-	-	-	+
129	MS	52	16,8	3+4=7	4+3=7	T2a	pT3a	I	20/11/03	08/07	45,0	0,11	0,53	Recidiva	NC	-	+	+
130	PVG	63	6,5	3+4=7	3+4=7	T1c	pT3a	I	21/11/03	01/08	50,1	0,03	0,26	Recidiva	12,5	-	+	+
131	AAC	70	14,6	3+3=6	3+4=7	T2a	pT2b	I	27/11/03	10/07	46,8	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
132	JM	70	8,6	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2b	B	28/11/03	11/07	47,8	<0,04	<0,01	Cura	-	-	+	+
133	FAM	51	4,7	3+3=6	3+3=6	T2a	pT2a	B	05/12/03	01/08	49,6	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
134	JEM	61	5,2	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	02/02/04	12/07	46,6	<0,01	<0,01	Cura	-	-	+	-
135	PP	66	10,7	3+3=6	3+4=7	T1c	pT2b	I	26/02/04	07/07	40,7	<0,04	<0,01	Cura	-	+	-	-
136	RJA	51	3,5	2+3=5	3+2=5	T1c	pT2b	B	04/03/04	07/07	40,5	<0,04	0,04	Recidiva	19,2	-	+	+
137	JF	50	3,8	3+4=7	4+5=9	T2a	pT3a	I	24/03/04	08/07	40,8	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
138	JBP	69	5,1	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2a	B	26/03/04	01/08	45,9	<0,04	<0,04	Cura	-	+	-	+
139	JJC	55	3,9	2+3=5	3+3=6	T1c	pT3a	B	03/06/04	01/08	43,6	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	+
140	LB	74	4,6	2+3=5	3+3=6	T1c	pT2b	B	05/06/04	03/07	33,3	<0,01	<0,01	Cura	-	-	+	-
141	MBC	56	4,6	3+3=6	3+3=6	T2b	pT3a	I	23/06/04	12/07	41,9	<0,04	0,14	Cura	-	+	-	-
142	JFP	61	9,6	3+4=7	3+4=7	T2a	pT2b	I	07/07/04	12/07	41,4	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	+
143	JS	61	4,8	3+3=6	3+3=6	T2a	pT2b	B	04/08/04	01/08	41,5	<0,04	<0,04	Cura	-	+	-	-
144	ZM	67	5,7	4+3=7	3+3=6	T2b	pT2b	I	05/08/04	07/07	35,3	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
145	LAF	50	3,9	2+3=5	3+3=6	T1c	pT2b	B	09/08/04	01/08	41,3	0,01	<0,04	Cura	-	+	+	-
146	CG	56	14,1	4+4=8	3+4=7	T2b	pT3a	A	23/09/04	01/08	39,8	<0,04	<0,04	Recidiva	3,2	-	-	+
147	APS	70	6,7	3+3=6	3+3=6	T2b	pT2b	B	30/09/04	12/07	38,6	<0,04	<0,04	Cura	-	-	+	-
148	LAB	49	4,1	3+3=6	3+3=6	T2a	pT2b	B	20/10/04	12/07	37,9	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
149	EM	70	11,2	2+3=5	3+3=6	T2a	pT2c	I	28/10/04	11/07	36,6	<0,04	<0,04	Cura	-	+	+	-
150	JTJ	49	6,3	3+3=6	3+3=6	T2a	pT2a	B	20/11/04	12/07	36,9	<0,05	<0,04	Cura	-	-	-	-

APÊNDICE 2

TABELA 1 - EXPRESSÃO DO MARCADOR c-erbB-2

EXPRESSÃO	NÚMERO	PERCENTUAL
Negativo	77	51,3
Positivo	73	48,7
TOTAL	150	100,0
p = 0,738 (Proporção)		

TABELA 2 - EXPRESSÃO DO MARCADOR E-caderina

EXPRESSÃO	NÚMERO	PERCENTUAL
Negativo	38	25,3
Positivo	112	74,7
TOTAL	150	100,0
p < 0,0001 (Proporção)		

TABELA 3 - EXPRESSÃO DO MARCADOR MIB-1

EXPRESSÃO	NÚMERO	PERCENTUAL
Negativo	90	60,0
Positivo	60	40,0
TOTAL	150	100,0
p < 0,0001 (Proporção)		

QUADRO 1 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS EM RELAÇÃO AO MARCADOR c-erbB-2

VARIÁVEIS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA	VALOR DE p ⁽¹⁾
PSA	150	8,8	5,2	2,3	34,0	7,6	0,782
• Negativo	77	8,6	5,2	2,3	34,0	7,3	
• Positivo	73	8,9	5,2	2,3	28,0	7,6	
SCORE DE GLEASON PRÉ	150	5,4	0,9	3,0	8,0	-	0,487 ⁽²⁾
• Negativo	77	5,5	0,8	4,0	8,0	-	
• Positivo	73	5,4	1,0	3,0	7,0	-	
SCORE DE GLEASON PÓS	150	6,3	0,7	5,0	9,0	-	0,001 ⁽²⁾
• Negativo	77	6,1	0,7	5,0	7,0	-	
• Positivo	73	6,5	0,8	5,0	9,0	-	
TEMPO DE FOLLOW UP (meses)	150	69,3	21,9	33,3	125,2	70,7	0,354
• Negativo	77	70,8	21,4	33,3	115,6	70,9	
• Positivo	73	67,7	22,4	36,2	125,2	67,3	
PSA DT	36	12,6	9,3	1,8	38,0	9,8	0,176
• Negativo	20	14,9	11,0	1,8	38,0	10,1	
• Positivo	16	9,8	5,6	3,5	24,7	8,9	

NOTA: Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

(1) Mann-Whitney; (2) t de Student.

QUADRO 2 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS EM RELAÇÃO AO MARCADOR E-caderina

VARIÁVEIS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA	VALOR DE p ⁽¹⁾
PSA	150	8,8	5,2	2,3	34,0	7,6	0,756
• Negativo	38	8,9	5,0	3,2	28,0	7,8	
• Positivo	112	8,7	5,3	2,3	34,0	7,4	
SCORE DE GLEASON PRÉ	150	5,4	0,9	3,0	8,0	-	0,480 ⁽²⁾
• Negativo	38	5,6	0,8	4,0	8,0	-	
• Positivo	112	5,4	0,9	3,0	7,0	-	
SCORE DE GLEASON PÓS	150	6,3	0,7	5,0	9,0	-	0,202 ⁽²⁾
• Negativo	38	6,5	0,8	5,0	8,0	-	
• Positivo	112	6,2	0,7	5,0	9,0	-	
TEMPO DE FOLLOW UP (meses)	150	69,3	21,9	33,3	125,2	70,7	0,291
• Negativo	38	65,6	20,7	36,7	109,7	66,7	
• Positivo	112	70,5	22,2	33,3	125,2	70,9	
PSA DT	36	12,6	9,3	1,8	38,0	9,8	0,116
• Negativo	10	9,0	5,6	3,2	21,2	8,7	
• Positivo	26	14,1	10,1	1,8	38,0	10,1	

NOTA: Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

(1) Mann-Whitney; (2) t de Student.

QUADRO 3 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS EM RELAÇÃO AO MARCADOR MIB-1

VARIÁVEIS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA	VALOR DE p ⁽¹⁾
PSA	150	8,8	5,2	2,3	34,0	7,6	0,104
• Negativo	90	8,1	4,7	2,3	34,0	7,1	
• Positivo	60	9,7	5,8	2,3	28,0	8,8	
ESCORE DE GLEASON PRÉ	150	5,4	0,9	3,0	8,0	-	0,408 ⁽²⁾
• Negativo	90	5,4	0,8	3,0	7,0	-	
• Positivo	60	5,5	1,0	3,0	8,0	-	
ESCORE DE GLEASON PÓS	150	6,3	0,7	5,0	9,0	-	<0,0001 ⁽²⁾
• Negativo	90	6,1	0,7	5,0	9,0	-	
• Positivo	60	6,6	0,8	5,0	8,0	-	
TEMPO DE FOLLOW UP (meses)	150	69,3	21,9	33,3	125,2	70,7	0,834
• Negativo	90	69,1	21,9	33,3	115,6	70,7	
• Positivo	60	70,1	21,6	39,0	125,2	69,6	
PSA DT	36	12,6	9,3	1,8	38,0	9,8	0,729
• Negativo	13	13,3	9,4	3,5	38,0	9,6	
• Positivo	23	12,3	9,4	1,8	37,5	10,0	

NOTA: Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

(1) Mann-Whitney; (2) t de Student.

QUADRO 5 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA EVOLUÇÃO DO PSA

VARIÁVEIS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA	VALOR DE p ⁽¹⁾
IDADE (anos)	150	61,7	7,4	42,0	77,0	-	0,953
• Controlado	109	61,7	7,8	42,0	77,0	-	
• Recidiva	41	61,7	6,6	48,0	74,0	-	
PSA	150	8,8	5,2	2,3	34,0	7,6	<0,0001 ⁽²⁾
• Controlado	109	7,6	3,7	2,3	24,0	7,0	
• Recidiva	41	11,7	7,2	3,5	34,0	10,0	
ESCORE DE GLEASON - PRÉ	150	5,4	0,9	3,0	8,0	-	<0,0001
• Controlado	109	5,3	0,8	3,0	7,0	-	
• Recidiva	41	5,8	1,0	4,0	8,0	-	
ESCORE DE GLEASON - PÓS	150	6,3	0,7	5,0	9,0	-	<0,0001
• Controlado	109	6,1	0,7	5,0	9,0	-	
• Recidiva	41	6,7	0,8	5,0	8,0	-	
TEMPO DE FOLLOW UP (meses)	150	69,5	21,7	33,3	125,2	70,7	0,253 ⁽²⁾
• Controlado	109	68,2	21,5	33,3	116,6	70,4	
• Recidiva	41	73,0	22,2	39,0	125,2	73,3	

NOTA: Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

(1) t de Student; (2) Mann-Whitney.

QUADRO 6 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DA EVOLUÇÃO DO PSA - DT

VARIÁVEIS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA	VALOR DE p ⁽¹⁾
PSA (ng/dl)	36	11,9	7,5	3,5	34,0	10,0	0,739
• Menos de 10 meses	19	12,0	7,5	4,4	34,0	10,0	
• 10 meses e mais	17	11,8	7,6	3,5	26,3	10,2	
ESCORE DE GLEASON PRÉ	36	5,7	1,0	4,0	8,0	-	0,551 ⁽²⁾
• Menos de 10 meses	19	5,8	0,9	5,0	8,0	-	
• 10 meses e mais	17	5,6	1,2	4,0	7,0	-	
ESCORE DE GLEASON PÓS	36	6,6	0,8	5,0	8,0	-	0,243 ⁽²⁾
• Menos de 10 meses	19	6,8	0,8	5,0	8,0	-	
• 10 meses e mais	17	6,5	0,8	5,0	7,0	-	
TEMPO DE FOLLOW UP (meses)	36	76,1	21,7	39,8	125,2	77,9	0,090
• Menos de 10 meses	19	70,2	20,2	39,8	115,6	68,3	
• 10 meses e mais	17	82,7	21,9	40,5	125,2	82,2	

NOTA: Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

Mann-Whitney; (2) t de Student.

QUADRO 7 - AVALIAÇÃO DO PSA – DT

DADOS	MENOS DE 10 (n = 19)		10 E MAIS (n = 17)		TOTAL (n = 36)		VALOR DE p ⁽¹⁾
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
PSA (ng/dl)							-
• Menor que 4,0	-	-	02	11,8	02	5,5	
• 4,0 a 9,9	09	47,4	06	35,3	15	41,7	
• 10,0 a 19,9	08	42,1	05	29,4	13	36,1	
• 20,0 ou maior	02	10,5	04	23,5	06	16,7	
ESCORE DE GLEASON PRÉ							-
• Até 6	15	78,9	11	64,7	26	72,2	
• 7	03	15,8	06	35,3	09	25,0	
• 8 e mais	01	5,3	-	-	01	2,8	
ESCORE DE GLEASON PÓS							-
• Até 6	04	21,1	06	35,3	10	27,8	
• 7	13	68,4	11	64,7	24	66,7	
• 8 e mais	02	10,5	-	-	02	5,5	
ESTADIO CLÍNICO							-
• T1c	01	5,3	02	11,8	03	8,3	
• T2a	05	26,3	08	47,0	13	36,1	
• T2b	10	52,6	07	41,2	17	47,3	
• T2c	03	15,8	-	-	03	8,3	
ESTADIO PATOLÓGICO							-
• pT2a	02	10,5	02	11,8	04	11,1	
• pT2b	04	21,1	02	11,8	06	16,7	
• pT2c	03	15,8	02	11,8	05	13,9	
• pT3a	09	47,4	07	41,1	16	44,4	
• pT3b	01	5,2	04	23,5	05	13,9	
GRUPO DE RISCO							-
• Baixo	03	15,8	03	17,6	06	16,7	
• Intermediário	11	57,9	12	70,6	23	63,9	
• Alto	05	26,3	02	11,8	07	19,4	
MARCADORES							
• c-erbB-2	10	52,6	06	35,3	16	44,4	0,478
• E-caderina	12	63,2	14	82,4	26	72,2	0,182 ⁽²⁾
• MIB-1	11	57,9	12	70,6	23	63,9	0,657

(1) Qui-Quadrado; (2) Fisher.

ANEXO 1

ESTADIAMENTO TNM (2002)

T	TUMOR PRIMÁRIO
TX	TUMOR NÃO AVALIADO
T0	SEM EVIDÊNCIA DE TUMOR
T1	TUMOR NÃO APARENTE, NÃO PALPÁVEL E NÃO IDENTIFICÁVEL POR EXAMES DE IMAGEM
T1A	TUMOR DE ACHADO INCIDENTAL COM ATÉ 5% DE NEOPLASIA NO TECIDO RESSECADO
T1B	TUMOR DE ACHADO INCIDENTAL > 5% DE NEOPLASIA NO TECIDO RESSECADO
T1C	TUMOR IDENTIFICADO NA BIÓPSIA PROSTÁTICA INDICADA POR ALTERAÇÃO DE PSA
T2	TUMOR PALPÁVEL, CONFINADO À PRÓSTATA
T2A	TUMOR COMPROMETE MENOS DA METADE DE UM LOBO
T2B	TUMOR COMPROMETE MAIS DA METADE DE UM LOBO
T2C	TUMOR COMPROMETE AMBOS OS LOBOS
T3	TUMOR ULTRAPASSA A CÁPSULA PROSTÁTICA
T3A	EXTENSÃO EXTRACAPSULAR UNILATERAL OU BILATERAL
T3B	INVASÃO DAS VESÍCULAS SEMINAIS
T4	TUMOR FIXO COM INVASÃO DE ESTRUTURAS ADJACENTES: COLO VESICAL, ESFINCTER EXTERNO, RETO, MÚSCULO ELEVADOR DO ÂNUS E/OU PAREDE PÉLVICA
N	LINFONODOS REGIONAIS
NX	LINFONODOS REGIONAIS NÃO AVALIADOS
N0	LINFONODOS REGIONAIS SEM METÁSTASES
N1	LINFONODOS REGIONAIS COMPROMETIDOS
M	METÁSTASES À DISTÂNCIA
MX	METÁSTASES NÃO AVALIADAS
M0	AUSÊNCIA DE METASTASES À DISTANCIA
M1	PRESENÇA DE METÁSTASES A DISTÂNCIA
M1A	COMPROMETIMENTO DE LINFONODOS EXTRA-REGIONAIS
M1B	METÁSTASES ÓSSEAS
M1C	METÁSTASES EM OUTROS ORGÃOS

ANEXO 2

HEMATOXILINA E EOSINA Coloração Hematoxilina e Eosina

Técnica:

- 1) Lavar em água corrente;
- 2) corar em solução de hematoxilina de Harris por 50 segundos;
- 3) lavar em água corrente;
- 4) água amoniacal;
- 5) corar em solução de eosina;
- 6) lavar, desidratar, diafanizar e montar.

Soluções:

A. Hematoxilina de Harris:

- hematoxilina - 5 g;
- álcool etílico - 50 ml;
- alúmen de potássio - 100 g;
- água destilada - 950 ml;
- óxido de mercúrio - 2,5 g;
- ácido acético glacial - 40 ml.

Dissolver a hematoxilina no álcool levemente aquecido (56°C) em banho-maria; dissolver o alúmen de potássio em água destilada aquecida em chama, acrescentar a solução alcóolica de hematoxilina e deixar ferver. Adicionar o óxido de mercúrio e então o ácido acético. Filtrar.

IMUNO-HISTOQUÍMICA

1. Cortes de 4µm em lâminas silanizadas
2. Desparafinização
 - a. Xilol quente por 20 minutos
 - b. Xilol 24°C por 20 minutos
3. Hidratação
 - a. Álcool absoluto
 - b. Álcool absoluto
 - c. Álcool absoluto
 - d. Álcool 95%
 - e. Álcool 90%
 - f. Álcool metílico (200 ml) com 20ml peróxido de hidrogênio por 15 minutos
4. Processamento Imuno-histoquímico
 - a. Lavar em água corrente por 5 minutos
 - b. Lavar em água destilada e deixar em repouso por 5 minutos
 - c. Colocar as lâminas nas cubas úmidas e molhar os cortes com água destilada
 - d. Escorrer as lâminas uma a uma e enxugar delicadamente os cortes com papel absorvente e circular com caneta demarcadora (Dako Pen®)
 - e. Cobrir os cortes com a solução *Peroxidase Block* (peróxido de hidrogênio 0,03%) por 10 minutos
 - f. Lavar com água destilada
 - g. Lavar com tampão (TBS) e deixar em repouso por 10 minutos
 - h. Secar as lâminas com papel absorvente
 - i. Aplicar o anticorpo primário (c-erbB-2, MIB-1 ou e-caderina) na diluição desejada e deixar incubando por 30 minutos
 - j. Lavar com tampão (TBS)
 - k. Deixar em repouso por 10 minutos
 - l. Secar as lâminas com papel absorvente
 - m. Aplicar a solução *Labelled Polymer* por 30 minutos
 - n. Lavar com tampão (TBS)
 - o. Deixar em repouso por 10 minutos
 - p. Aplicar DAB (3,3 diaminobenzindina) + substrato tamponado + cromógeno sobre os cortes por 5 a 10 minutos
 - q. Lavar as lâminas em água corrente, água destilada e corar
5. Coloração
 - a. Colocar hematoxilina sobre as lâminas por 1 minuto – cora núcleos celulares
 - b. Lavar em água corrente
 - c. Água amoniacal por 40 segundos para retirar o excesso de corante
 - d. Lavar em água corrente
 - e. Desidratar em álcool por 2 a 3 vezes
 - f. Clarear em xilol
6. Montar em Entellan

- a. Colocar resina na lamínula com auxílio de um bastão de vidro
- b. Enxugar o verso das lâminas com um pano e colocá-las sobre as lamínulas
- c. Identificar a lâmina