

# MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Carla katiana dos Santos Lins<sup>1</sup>  
Catarina Batista dos Santos<sup>2</sup>  
Hadassa Evelyn Santos Oliveira<sup>3</sup>  
Maria Cidiane Macena Ramos<sup>4</sup>  
Paula Mariana Salgueiro de Souza<sup>5</sup>  
Ana Paula de Souza e Pinto<sup>6</sup>

Biomedicina



ISSN IMPRESSO 2317-1685  
ISSN ELETRÔNICO 2316-6738

## RESUMO

Marcadores tumorais são substâncias produzidas pelos tumores, ou pelos organismos em resposta à presença tumoral, com expressão ou quantificação diferencial no sangue, urina ou tecidos de pacientes com neoplasia. No câncer prostático, a análise histopatológica tem grande relevância clínica. Exames histológicos e sorológicos descrevem grande número de importantes alterações, através da imuno-histoquímica é possível identificar alterações morfológicas nesta revisão bibliográfica é discutido a eficácia e especificidade dos marcadores P27, CD34, KI-67, MIB-1, e calicreína humana 2 (*Human Kallikrein 2 - Hk2*). Para a construção desta investigação foram realizadas buscas nas bases eletrônicas de dados: Scielo, Bireme, Medline e Periódicos CAPES. A imuno-histoquímica é um procedimento novo que ainda exige pesquisa para que possa participar da rotina laboratorial. Dentre os estudos analisados os marcadores mais específicos foram a Calicreína Humana 2 (*Human Kallikrein 2 - Hk2*). Sua expressão aumenta exponencialmente desde o epitélio prostático benigno até o câncer de próstata e as metástases linfonodais e o MIB-1 pois mostrou-se um fator prognóstico comparável a PSA.

## PALAVRAS-CHAVE

Câncer Prostático. Imuno-histoquímica. Marcadores

## ABSTRACT

Tumor markers are substances that are produced by cancer or by other cells of the body in response to tumor presence. These substances can be found in the blood, urine, stool, tumor tissue, or other tissues or bodily fluids of some patients with cancer. In prostate cancer, the histopathological analysis has great clinical relevance. Histological and serological tests describe large number of major changes, by immunohistochemistry is possible to identify morphological changes. In this literature review is discussed the effectiveness and specificity of the markers P27, CD34, Ki-67, MIB-1, and human kallikrein 2 (Human Kallikrein 2 - KLK2). To elaborate this investigative study, we performed researches in electronic databases: SciELO, Bireme, Medline and Journals CAPES. Immunohistochemistry is a new procedure that still requires research o become routine in the laboratory. Among the studies reviewed, the most specific markers were Human Kallikrein 2 (Human Kallikrein 2 - KLK2 ). Its expression increases exponentially, from the benign prostatic epithelium to prostate cancer and lymph node metastases and the MIB-1, because proved to be a prognostic factor comparable to PSA.

## KEYWORDS

Prostate Cancer. Immunohistochemistry. Tumor Markers

## INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens (atrás apenas do câncer de pele não melanoma). Em valores absolutos, é o sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total de cânceres. Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento (INCA, 2012).

Apesar do ganho de conhecimento epidemiológico e biomolecular, no câncer de próstata não se pode prever quais pacientes irão desenvolver a doença clinicamente significativa e quais permanecerão com tumor confinado. A detecção precoce do câncer de próstata com antígeno prostático específico (PSA) tem permitido a muitos pacientes a possibilidade de tratamento radical com intenção curativa (AISSAR, 2010).

As pesquisas em biologia molecular trouxeram grandes avanços na compreensão da gênese e progressão de várias neoplasias urológicas e possibilitaram o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas baseadas nestes conheci-

mentos. Neste sentido, os marcadores tumorais são muito importantes. Trata-se de substâncias produzidas pelos tumores, ou pelos organismos em resposta à presença tumoral, com expressão ou quantificação diferencial no sangue, urina ou tecidos de pacientes com neoplasia. (KHATAMI, 2006).

No câncer prostático, a análise histopatológica tem grande relevância clínica. Exames histológicos e sorológicos descrevem grande número de importantes alterações, permitindo o monitoramento da evolução da doença. No entanto, o método imuno-histoquímico de identificação de antígenos nos tecidos, utilizando princípio da ligação específica de anticorpos a antígenos demonstrou grande disparidade e variabilidade de resultados entre diferentes observadores. A fim de proporcionar uma escala numérica e reprodutível de padrões de marcação dos tecidos, aumentando a sensibilidade e análise de controle de qualidade, se tem procurado cada vez mais refinamentos tecnológicos utilizando métodos automatizados morfométricos (AISSAR, 2010).

Uma das principais indicações do exame imuno-histoquímico é a tentativa de classificar histogeneticamente neoplasias com aspectos indiferenciados nas lâminas de rotina, sejam elas de grandes ou pequenas células. Essa tentativa se faz necessária para que se possam aplicar esquemas radio ou quimioterápicos mais adequados. Esse tipo de lesão, caracteristicamente, envolve diagnósticos diferenciais entre carcinoma, linfoma, sarcoma e melanoma. Ou seja, há necessidade de uma abordagem ampla, com a utilização muitas vezes de um painel imuno-histoquímico com mais de uma etapa (BARRA, 2006).

Tendo em vista a relevância dos marcadores tumorais no diagnóstico e acompanhamento de patologias como o câncer, essa investigação se propôs a analisar e expor os marcadores imuno-histoquímicos mais importantes no diagnóstico do câncer de próstata.

## **METODOLOGIA**

Para a construção desta investigação foram realizadas buscas nas bases eletrônicas de dados: Scielo, BIREME, MEDLINE e Periódicos CAPES sobre a importância dos marcadores imuno-histoquímico no diagnóstico do adenocarcinoma de próstata e em livros da área médica que possuíam o assunto abordado entre 2006 e 2011. Foram incluídos artigos recentes que objetivam a utilização dos marcadores tumorais na prática clínica e o critério de exclusão foi baseado em artigos publicados em anos inferiores a 2006.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Ki-67 é uma das várias proteínas reguladoras do ciclo celular que podem ser analisadas através da imuno-histoquímica. É uma proteína ligante de DNA, que é expressa em todas as fases do ciclo celular, porém indetectável nas células em repouso. O anticorpo monoclonal MIB-1, é um dos anticorpos que analisam o índice de positividade desta proteína, que é considerada como fator prognóstico independente em diversas neoplasias (OJEA CALVO et al., 2006).

O índice Ki-67 (fração do Ki-67 nuclear positiva à imuno-histoquímica) encontra-se mais alto nos carcinomas do que nas glândulas hiperplásicas (PEGORETTO, 2008).

Ojea Calvo e outros autores (2006) vêm estudando o valor prognóstico do marcador MIB-1 em situações clínicas, como por exemplo, nas biópsias prostáticas pré-operatórias e no tratamento expectante e nos pacientes submetidos à radioterapia. Em relação à biópsia de próstata os resultados encontrados são conflitantes. O mesmo estudo mostrou que ao ser analisado com índice de corte de 3% o ki-67 foi menos efetivo que os fatores prognósticos essenciais na predição da progressão bioquímica.

Em pacientes com achado incidental de câncer de próstata, por meio de ressecção transuretral e com acompanhamento expectante, como analisado por Borre e outros autores (1998), o índice de proliferação MIB-1 foi o único fator prognóstico independente para sobrevida específica e global. Halvorsen e outros autores (2003) demonstraram a correlação significativa do p27 com ki-67, tendo o p27 uma maior fator preditivo em risco de recorrência, aumento do diâmetro tumoral, invasão de vesículas seminais e aumento do estágio patológico.

Outro marcador importante é a proteína p27. Vários estudos sugerem que o decréscimo de p27 desempenha um papel significativo na progressão do câncer de bexiga e próstata, de mama, pulmão e ovário. É comumente citada como uma proteína inibidora do ciclo celular, tendo como função reduzir ou parar o ciclo de divisão celular, sendo peça chave na coordenação da proliferação celular e apoptose (NASSIF, 2010).

Vários autores descreveram a redução na expressão P27Kip1 como fator prognóstico independente e preditor de má evolução, associando a um declínio progressivo deste marcador com a idade, o que poderia explicar a incidência crescente de adenocarcinoma prostático em homens mais idosos. Zheng e outros autores (2006) descreveram as diferentes expressões da proteína p27 na hiperplasia prostática benigna e no adenocarcinoma, e semelhante a outros autores demonstraram que a perda deste supressor tumoral (p27 negativo ou baixo) tem acurácia preditiva semelhante ao escore de Gleason, estadiamento e PSA.

Nguyen e outros autores (2009) determinaram em seu estudo com pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata submetidos a cirurgia curativa, que o p27 e o MIB-1 estiveram correlacionados diretamente com escore de Gleason, extensão extra-capsular, envolvimento de vesículas seminais, metástases em linfonodos pélvicos, margens cirúrgicas positivas, tamanho tumoral e níveis de PSA.

A proteína CD34 é outro marcador importante e seu valor prognóstico na identificação de pacientes com alto risco para recorrência é bem descrita em diversos tumores: melanoma, câncer de mama, câncer cervical, estômago, pulmão e câncer de próstata (KHATAMI, 2006).

A Caliceína humana 2 (human kallikrein 2 - hk2) é uma proteína que apresenta homologia de cerca de 80% ao PSA. Sua expressão aumenta exponencialmente desde o epitélio prostático benigno até o câncer de próstata e as metástases linfonodais. Tem-se especulado que a dosagem dos níveis séricos desta proteína poderia contribuir para melhorar a acurácia do diagnóstico do câncer de próstata. Estudo multicêntrico revelou que a dosagem de hK2, em combinação com a relação PSA livre/PSA total, melhora a acurácia do diagnóstico do câncer de próstata em pacientes com PSA total entre 2,5 e 4,0 ng/mL (KHATAMI, 2006).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imuno-histoquímica é um procedimento novo que ainda exige pesquisa para que possa participar da rotina laboratorial. Dentre os estudos analisados os marcadores mais específicos foram a Caliceína Humana 2 (*Human Kallikrein 2 - Hk2*). Sua expressão aumenta exponencialmente desde o epitélio prostático benigno até o câncer de próstata e as metástases linfonodais e o MIB-1, pois se mostrou um fator prognóstico comparável a PSA.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA JR, C, LIMA NP, Leite JB, FLEMING TR, P, CARVALHO VH, CARDOSO A. Marcadores tumorais: Revisão de literatura. **Rev. bras. de câncer.** 2007; 53(3): 305-316.

AISSAR, Eduardo Nassif. Análise do valor prognóstico dos marcadores imuno-histoquímicos p27, mib1, e cd34 no carcinoma de próstata localizado. **Ver Col Bras Cir.** 2009; 37(5).

BARRA, Marinez Bizarro (2006), O uso da imunoistoquímica no diagnóstico: indicações e limitações. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 50 (2): 173-184, abr.-jun. 2006

BOURDOUMIS, Andreas et al. O romance de câncer de próstata antígeno 3 (PCA3) biomarcador. **Int. Braz J Urol.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 6, dezembro de 2010.

DE OLIVEIRA, G. G., DA FONSECA, C. A. / **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. VIII (2), 60 -74, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2012:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2013.

KHATAMI A, PIHL CG, NORRBY K, HUGOSSON J, DAMBER JE. Is tumor vascularity in prostate core biopsies a predictor of PSA recurrence after radical prostatectomy? **Acta Oncol.** v. 44, n. 4, 2006, p. 362-368.

MATOS L. *et al.* Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais. **Arq. Med. do ABC.** 2005.

NASSIF, AE. Expressão imunohistoquímica do marcador tumoral CD34 e p27 como fator prognóstico em adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado após prostatectomia radical. **RevColBras**, 2010; 37(5).

NGUYEN, PL; MUELLER, E; SIGNORETTI, A. **The association between overexpression of skp2 and the risk of recurrence following prostatectomy.** J Clin Oncol., v. 26, n. 15, 2008.

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 prostatectomia radical. **Actas Urol Esp**, v. 28, 2006, p. 650-660.

SOUTO, CAV, FONSECA GN, CARVALHAL GF, BARATA HS, SOUTO JCS, BERGER M (2006), **Câncer de Próstata:** Marcadores Tumorais. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.

ZHENG N, SCHULMAN BA, WU G, MILLER JJ, PAGANO M, PAVLETICH NP, Structural basis of the Cks1-dependent recognition of p27(Kip1) by the SCF(Skp2) ubiquitin ligase. **Mol cell.** v. 20, n. 1, 2006, p. 9 -19.

---

**Data do recebimento:** 17 de fevereiro de 2014

**Data da avaliação:** 14 de março de 2014

**Data de aceite:** 16 de março de 2014

---

---

1 Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Integrada Tiradentes – FITS.

2 Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Integrada Tiradentes – FITS.

3 Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Integrada Tiradentes – FITS.

4 Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Integrada Tiradentes – FITS.

5 Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Integrada Tiradentes – FITS.

6 Professora do Curso de Biomedicina da Faculdade Integrada Tiradentes – FITS.

E-mail: gswana@uol.com.br