Importância da imuno-histoquímica nos casos de proliferação atípica de pequenos ácinos da próstata

Murilo de Oliveira Lima Carapeba[1], Lincoln Motta Hashimoto[1], Gisele Alborghetti Nai[2]

[1]Acadêmico e [2]Docente da Faculdade de Medicina da UNOESTE, Presidente Prudente, SP. patologia@unoeste.br

Resumo

O câncer da próstata é o segundo tipo de câncer que mais mata homens no mundo. O antígeno prostático específico (PSA) é o principal teste para rastreio. Indica-se biópsia prostática na presença de nódulos prostáticos e concentrações de PSA acima de 4 ng/mL. O exame anatomo-patológico pode mostrar proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP), que pode corresponder a um câncer da próstata em fase inicial ou uma lesão simuladora de câncer histologicamente. O objetivo deste estudo foi avaliar o número de casos de câncer de próstata confirmados por imuno-histoquímica em pacientes que realizaram biópsia prostática com diagnóstico de ASAP, relacionando com concentração de PSA. Foi realizado estudo retrospectivo no laboratório de anatomia patológica, revisando os laudos anátomo-patológicos e imuno-histoquímicos de 40 biópsias prostáticas com diagnóstico de ASAP, realizadas entre 2005 e 2008. Em 60% dos casos de ASAP, o diagnóstico imuno-histoquímico foi de adenocarcinoma. Destes, 58,3% foram classificados como grau de Gleason 6. Entre os pacientes, 79,2% estavam com adenocarcinoma e tinham acima de 60 anos, enquanto 66,7% daqueles com hiperplasia estavam acima desta idade. Dois pacientes com adenocarcinoma apresentavam PSA acima de 10 ng/mL e quatro tinham valores de PSA abaixo de 4 ng/mL. A imuno-histoquímica pode auxiliar no diagnóstico de câncer da próstata e pode evitar uma re-biópsia na maioria dos casos de ASAP.
Palavras-chave: proliferação de células, próstata, imuno-histoquímica, câncer, diagnóstico.

The importance of immunohistochemistry on cases of atypical small acinar proliferation in the prostate

Abstract

Prostate cancer has become the second leading cause of death in men worldwide. Prostate-specific antigen (PSA) test is the main screening test used to detect prostate cancer. If either the PSA value is higher than 4 ng/mL or prostate nodules are noted, then a prostatic biopsy is recommended. The anatomopathological examination can reveal atypical small acinar proliferation (ASAP), which may correspond with early-stage prostate cancer or a lesion that simulate of cancer. The aim of this study was to evaluate the number of prostate cancer cases confirmed by immunohistochemistry in patients who underwent prostatic biopsy diagnosed with ASAP in relation to PSA levels. A retrospective study was carried out at the pathology laboratory, and anatomopathological and immunohistochemical reports of 40 prostate biopsies diagnosed with ASAP performed between 2005 and 2008 were reviewed. Of the 60% of ASAP cases, the immunohistochemical diagnosis was adenocarcinoma, and 58.3% has been classified as Gleason score 6. Of these, 79.2% of adenocarcinoma patients aged over 60 years, and those 66.7% with hyperplasia were over that mentioned age. Two patients with adenocarcinoma had PSA values higher than 10 ng/mL, and four patients had PSA values lower than 4 ng/mL. Immunohistochemistry can help on diagnosis of prostate cancer as to avoid the re-biopsy in most ASAP cases.
Keywords: cell proliferation, prostate, immunohistochemistry, cancer, diagnosis.

Introdução

O câncer de próstata é a segunda causa de óbitos por câncer em homens, sendo superado apenas pelo de pulmão. Para 2008, estimou-se a ocorrência de 49.530 casos novos para este tipo de câncer (BRASIL, 2007). É a quarta causa de morte por neoplasias no Brasil, correspondendo a 6% do total de óbitos por este grupo nosológico (BRASIL, 2002).

Três testes podem ajudar a detectar os problemas da próstata: o exame digital da próstata, o ultra-som da próstata e a dosagem do antígeno prostático específico (teste do PSA) (HCANC, 2008).

Aceitam-se como valores limites normais de PSA até 4 ng/mL, porém podem existir tumores com PSA abaixo deste valor. Valores acima de 10 ng/mL são uma indicação formal de biópsia prostática e para valores entre 4 a 10 ng/mL deve se levar em consideração também a velocidade do PSA e a relação PSA livre/total (BRASIL, 2002).

O diagnóstico de certeza do câncer de próstata é feito pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da próstata e suas indicações são: presença de nódulos detectados ao toque retal, concentrações de PSA acima de 4 ng/mL, pacientes abaixo de 55 anos com PSA acima de 2,5 ng/mL e, naqueles em que a concentração de PSA é maior que 0,15 ng/mL e a velocidade anual é maior que 0,75 ng/mL (ROCHA et al., 2006).

O termo proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) foi primeiramente usado por Iczkowski et al. (1997) para descrever o achado de glândulas atípicas cujos critérios morfológicos são insuficientes para um diagnóstico definitivo de carcinoma. Esta não é uma entidade distinta, mas provavelmente um tumor que foi biopsiado na margem ou umas das muitas condições que simulam câncer da próstata, como adenose (LEITE et al., 2005; FLURY et al., 2007).

O uso de imunomarcação para citoceratina 34betaE12 pode ajudar na elucidação do diagnóstico de ASAP, pois marca as células basais que estão presentes nos ácinos normais e ausentes nos ácinos neoplásicos (HELPAP et al., 1999; HELPAP et al., 2001; ICZKOWSKI et al., 2006).

O objetivo deste estudo foi avaliar o número de casos de câncer de próstata confirmados por imuno-histoquímica em pacientes que realizaram biópsia prostática com diagnóstico de ASAP, relacionando com os níveis de PSA.

Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo no Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) com revisão de 40 pedidos e laudos anatomo-patológicos de biópsia prostática com o diagnóstico de proliferação atípica de pequenos ácinos bem como do laudo imuno-histoquímico correspondente, realizadas no período de 2005 a 2008. Dos pedidos de exame foram retirados os dados relacionados à idade do paciente e dosagem de PSA. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE (Processo n° 032/08).

Todas as biópsias prostáticas foram realizadas conforme preconizado, com coleta de dois fragmentos por sextante.

Para a distinção entre carcinoma e hiperplasia da próstata, a imuno-histoquímica, seguindo a técnica do ABC (avidina-biotina), foi realizada com anticorpo anti-citoceratina 34betaE12, o qual é positivo nos ácinos normais evidenciando sua dupla camada de células, e é negativo nos ácinos neoplásicos (Figura 1).

Para análise estatística utilizou-se o teste do qui-quadrado ao nível de significância de $p<0,05$.

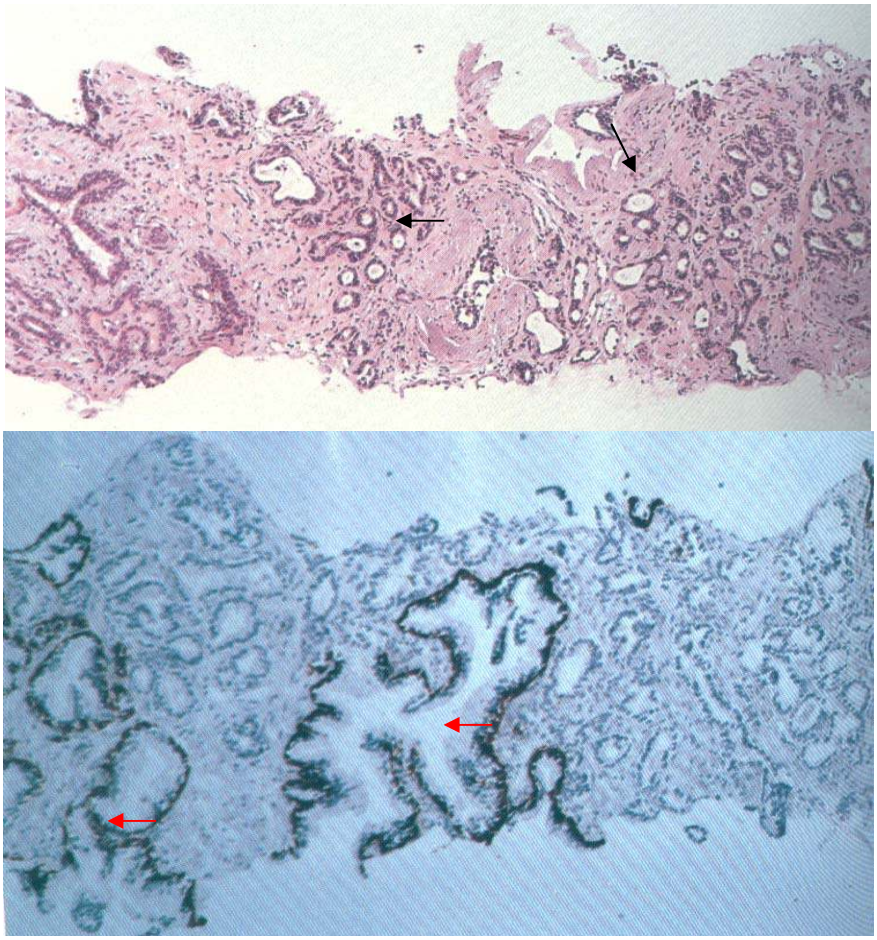


Figura 1. (A) Fotomicroscopia mostrando foco de ASAP (setas) em biópsia prostática (Hematoxilina-eosina, aumento de 100x). (B) Imunomarcação com anticorpo anti-citoceratina 34betaE12. Notar ácinos normais marcados em marrom (setas) e os ácinos neoplásicos não marcados (aumento de 200x).

Resultados

Dos 40 casos de ASAP encontrados, a idade dos pacientes variou entre 51 e 83 anos (média de 65,9 anos). Em apenas 21 casos foi possível se obter o resultado do PSA.

Os resultados imuno-histoquímicos dos casos de ASAP estão representados na Figura 2.

Dos pacientes com adenocarcinoma, 79,2% tinham acima de 60 anos e 66,7% daqueles com hiperplasia estavam acima desta idade.

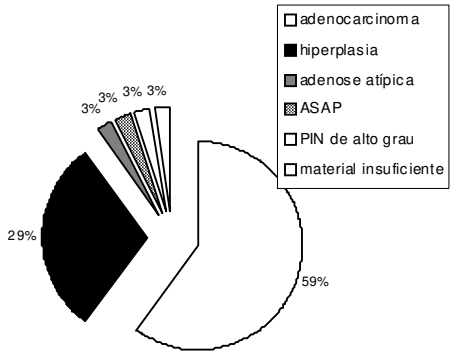


Figura 2. Diagnóstico imuno-histoquímico dos casos diagnosticados como ASAP no exame histopatológico (n=40). PIN - neoplasia intraepitelial prostática. *p<0,05.

Somente pacientes acima de 60 anos apresentaram PSA acima de 10 ng/mL. A

distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico imuno-histoquímico comparado às concentrações de PSA está representada na Figura 3.

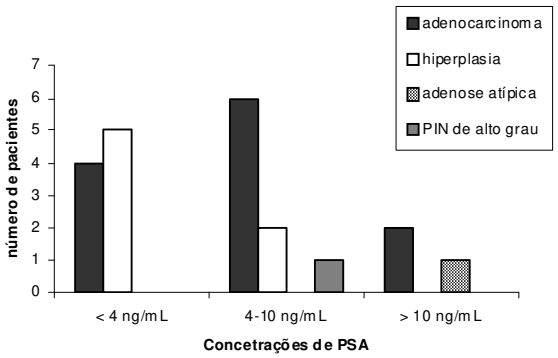


Figura 3. Associação entre o diagnóstico imuno-histoquímico dos casos diagnosticados como ASAP no exame histopatológico e as concentrações de PSA sanguíneo (n=21). PIN - neoplasia intraepitelial prostática. *p<0,05.

A distribuição dos casos de ASAP diagnosticados como adenocarcinoma no estudo imuno-histoquímico segundo o grau histológico de Gleason está representada na Figura 4.

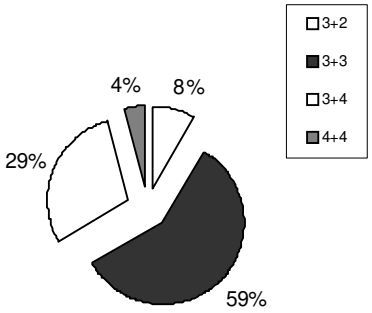


Figura 4. Grau histológico de Gleason nos casos diagnosticados como adenocarcinoma no estudo imuno-histoquímico (n= 24). *p<0,05.

A concentração de PSA não teve relação com o grau de Gleason, nem com o número de fragmentos comprometidos por ASAP na biópsia, assim como este último não teve relação com o resultado imuno-histoquímico (p>0,05).

Em quatro casos, o comprometimento por ASAP na biópsia foi de 5 a 10% do tecido de apenas um dos 12 fragmentos. Estes casos tiveram como diagnóstico imuno-histoquímico, hiperplasia em dois casos, um caso de adenose atípica e um caso com persistência do diagnóstico de ASAP. O paciente do caso diagnosticado como adenose atípica apresentava concentração de PSA menor que 4 ng/mL e um dos pacientes com diagnóstico de hiperplasia apresentava concentração de PSA acima de 10 ng/mL. Nos demais casos, não foram obtidos os valores de PSA.

Discussão

O achado de lesões pré-malignas ou suspeitas de adenocarcinoma tem aumentado devido ao grande número de pacientes submetidos à biópsia prostática e ao aumento no número de fragmentos amostrados (LEITE et al., 2005).

A neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grau é a única lesão admitida como pré-maligna da próstata que precede ou acompanha um carcinoma invasivo, sendo identificada em aproximadamente 9% das biópsias, variando entre 0,7 a 20% (LEITE et al., 2005). A incidência de câncer numa re-biópsia após este diagnóstico é de 24 a 30%, podendo aumentar para 75% quando mais de três fragmentos contêm a lesão na primeira biópsia (LEITE et al., 2005; EPSTEIN & HERAWI, 2006).

A incidência do diagnóstico de ASAP é de 1,5 a 9% e a detecção de adenocarcinoma na re-biópsia é de aproximadamente 45 a 55% (ICZKOWSKI et al., 2002; LEITE et al., 2005; EPSTEIN & HERAWI, 2006; MANCUSO et al., 2007), sendo maior nos casos de PIN de alto grau associado à ASAP do que naqueles com ASAP isolado na primeira biópsia (SCATTONI et al., 2005).

A maioria dos tumores é detectada na primeira biópsia, porém 70 a 80% dos pacientes deixam dúvidas quanto a esta negativa. Entre 15

a 30% dos cânceres da próstata são diagnosticados na re-biópsia quando seguidos os fatores preditivos para positividade e indicativos de re-biópsia que são: PSA em elevação e com velocidade maior que 0,75 ng/mL/ano, PIN de alto grau na primeira biópsia e ASAP na primeira biópsia (ROCHA et al., 2006). A re-biópsia deve ser realizada 3 a 6 meses após a primeira biópsia (DESCAZEAUD et al., 2005; LEITE et al., 2005; EPSTEIN & HERAWI, 2006; ROCHA et al., 2006).

Mesmo sendo pequeno o risco de complicações agudas (sangramento retal em 2,1% dos casos, hematúria em 62% e episódios vaso-vagais em 2,8%) e tardias (febre em 2,9%, hematospermia em 9,8%, disúria persistente em 7,2%, infecção em 2,5%, prostatite aguda em 1,8% e uro-sepsis em 0,1% dos casos) (ROCHA et al., 2006), seria importante se o diagnóstico sobre tipo maligno ou benigno fosse concluído na primeira biópsia, o que diminuiria os custos de uma segunda biópsia, evitaria o risco de complicações e direcionaria mais rapidamente o tratamento do paciente. Assim a imuno-histoquímica pode ser de grande valia no esclarecimento diagnóstico destes casos.

Embora alguns trabalhos indiquem a realização de prostatectomia radical em pacientes com o diagnóstico de ASAP (BRAUSI et al., 2004), o consenso é que o paciente só deve ser tratado após o diagnóstico histológico definitivo de câncer, pois metade destes não apresenta câncer numa re-biópsia e não precisam ser tratados (LEITE et al., 2005).

Neste estudo, a maioria dos casos de ASAP obteve o diagnóstico imuno-histoquímico de adenocarcinoma, corroborando com a literatura que acredita ser esta lesão um adenocarcinoma biopsiado nas margens (LEITE et al., 2005; FLURY et al., 2007).

O Sistema de Gleason é um método de graduação histológica dos adenocarcinomas da próstata, o qual está relacionado à sobrevida dos pacientes. É baseado no padrão glandular do tumor observado no menor aumento que é graduado de 1 (mais bem diferenciado) a 5 (menos diferenciado). São identificados os dois padrões arquiteturais mais prevalentes e então realizada a soma que dá a graduação final do tumor (EPSTEIN, 1995). Adenocarcinomas grau 6 (3+3) de Gleason são os que mais comumente se confundem com ASAP, como mostrado em nosso estudo, pois são constituídos por pequenos ácinos com aspecto cribriforme.

Embora, neste estudo 66,7% (n=8) dos pacientes com adenocarcinoma apresentasse PSA acima de 4 ng/mL, quatro apresentavam PSA abaixo de 4 ng/mL, mostrando que o PSA não deve ser avaliado isoladamente, mas em conjunto com ultra-som da próstata e toque retal.

O uso de imunomarcação para citoceratina 34betaE12 pode ajudar na elucidação do diagnóstico de ASAP, pois marca as células basais que estão presentes nos ácinos normais e ausentes nos ácinos neoplásicos (HELPAP et al., 1999; HELPAP et al., 2001; ICZKOWSKI et al., 2006). O foco de ASAP pode ser muito pequeno e deve ser avaliado cuidadosamente para que não passe despercebido (ARISTA-NASR et al., 2006). Isto pode constituir uma limitação técnica, pois o foco de ASAP pode estar ausente em níveis aprofundados do corte a ser utilizado para o estudo imuno-histoquímico, principalmente se este for muito pequeno (ICZKOWSKI et al., 2006), o que impediria a realização do exame e implicaria na necessidade de uma re-biópsia. Neste estudo, apenas um caso não apresentou material suficiente para o exame imuno-histoquímico, por se tratar de foco de ASAP muito pequeno. Nos três casos em que a amostra de ASAP correspondia a apenas 5 a 10% do tecido de um dos fragmentos, mesmo com diagnóstico imuno-histoquímico de hiperplasia, é adequado uma nova biópsia com maior amostragem da área, principalmente se as concentrações de PSA

forem elevadas ou aumentarem no decorrer do tempo.

Embora casos com membrana basal fragmentada, ao estudo imuno-histoquímico, sejam considerados não malignos, não é possível definir se este achado corresponde a artefatos de técnica ou a transição para um carcinoma. Nestes casos, a rebiópsia também está indicada (HELPAP et al., 2001).

O presente estudo evidência a necessidade de avaliar cautelosamente os casos com valores de PSA menores que 4 ng/mL, pois este valor isoladamente não exclui a possibilidade de câncer. Também demonstra que a imuno-histoquímica pode auxiliar no diagnóstico de câncer da próstata e pode evitar uma re-biópsia na maioria dos casos de ASAP, porém a análise da precisão do diagnóstico imuno-histoquímico deve levar em conta a extensão da lesão na amostra inicial e as concentrações de PSA do paciente.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

Referências

Arista-Nasr J, Gómez-Bustamante D, Aguillar-Mangaña FA, Saqui-Salces M, Martínez-Benítez B. Histological findings in 100 needle prostatic biopsies and original diagnosis of benignity. Revista de Investigação Clínica 2006; 58(2):88-93.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência a Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Conprev. Câncer de próstata: concenso. Rio de Janeiro: INCA, 2002.

Brausi M, Castagnetti G, Dotti A, De Luca G, Olmi R, Cesinaro AM. Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation. Over treatment? Journal of Urology 2004; 172(3):906-8. http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000134622.54235.93

Descazeaud A, Rubin MA, Allory Y, Burchardt M, Salomon L, Chopin D, Abbou C de la Taille A. What information are urologists extracting from prostate needle biopsy reports and what do they need for clinical management of prostate cancer? European Urology 2005; 48 (6):911-5. http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.07.011

Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. Journal of Urology 2006;175(3 Pt 1):820-34. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00337-X

Epstein JI. Grading of prostate adenocarcinomas. In: Epstein JI. Prostate biopsy interpretation. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1995. p.65-85.

Flury SC, Galgano MT, Mills SE, Smolkin ME, Theodorescu D. Atypical small acinar proliferation: biopsy artefact or distinct pathological entity? BJU International 2007; 99(4):780-5. http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06703.x

Helpap B, Kollermann J, Oehler U. Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferation in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. Journal of Pathology 2001; 193(3):350-3.

Helpap B, Kollermann J. Atypical acinar proliferations of the prostate. Pathology, Research

and Practice 1999; 195(12):795-9. http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338(99)80100-9

Hospital A. C. Camargo. Saúde prostática. [documento eletrônico] 2009 [citado em 2009 mar 15]. Disponível em: www.hcanc.org.br

Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ, Beach RA. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. Urology 2002; 60(5):851-4. http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01981-7

Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. American Journal of Surgery and Pathology 1997; 21(12):1489-95. http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199712000-00012

Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of imunostains. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2006; 130(6):835-43.

Leite KR, Mitteldorf CA, Câmara-Lopes LH. Repeat prostate biopsies following diagnosis of prostate intraepithelial neoplasia and atypical small gland proliferation. International Brazilian Journal of Urology 2005; 31(2):131-6. http://dx.doi.org/10.1590/S1677-55382005000200007

Mancuso PA, Chabert C, Chin P, Kovac P, Skyring T, Watt WH, Napaki S. Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation. BJU International 2007; 99(1):49-52. http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06544.x

Rocha LCA, Silva EA, Costa RP, Hering FLO. Biópsia de Próstata. Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Urologia. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2006.

Scattoni V, Rscigno M, Freschi M, Briganti A, Fantini GV, Bertini R, Salonia A, Montorsi F, Rigatti P. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. Urology 2005; 66(5):1043-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2005.05.006