



# ASSINATURA BIOENERGÉTICA EM TUMORES DE PRÓSTATA DE BAIXO GRAU COM E SEM RECORRÊNCIA BIOQUÍMICA

**Palavras-Chave:** CÂNCER-DE-PRÓSTATA, METABOLISMO-ENERGÉTICO, BIOENERGIA-CELULAR

**Autores:**

**JULIA FREITAS BAMBINI SANCHES, DISCENTE - PUC-CAMPINAS**

**Prof. Dr. UBIRAJARA FERREIRA (orientador), URO-ONCOLOGIA - UNICAMP**

---

## INTRODUÇÃO:

A próstata é uma glândula sexual masculina acessória. A morfogênese, a manutenção da morfologia, funcionalidade e diferenciação de suas células são reguladas por andrógenos. Sua participação no processo reprodutivo masculino é fundamental e, associada à grande incidência de lesões sobre a mesma, motiva diversos estudos sobre a biologia celular, molecular e endocrinológica desse órgão (1,2), sendo o câncer de próstata a sexta neoplasia mais comum no mundo e, após os tumores de pele (1), a neoplasia mais comum no homem, sobretudo nos homens negros (3). Embora os achados de autópsia sejam semelhantes pelo mundo todo, a incidência de sua forma clínica varia muito, com maior frequência em norte-americanos e países nórdicos europeus em relação aos países asiáticos. O que poderia ser uma indicação de fatores exógenos predisponentes ainda desconhecidos para seu desenvolvimento a partir do câncer latente (3,4,5). Evidências também pontuam o componente genético e familiar, com relação importante em parentes de primeiro grau (6,7,8). Logo, apesar de os eventos responsáveis pelo desenvolvimento do Câncer de Próstata (CaP) não estarem plenamente elucidados, muitos autores modernos aceitam a teoria de que este provém de alterações genéticas associadas a um microambiente inflamatório (9).

Os adenocarcinomas constituem 95% dos casos, seguidos por sarcomas, carcinomas epidermóides e CA de células transicionais. O sistema de graduação histológica mais empregado é o de Gleason, o qual é dividido em 5 subtipos, sendo o grau 1, o de menor diferenciação e o grau 5, o de maior (9). 85% dos casos são multicêntricos, com áreas de maior ou menor diferenciação celular (6). E, por essa característica heterogênea habitual, utiliza-se a somatória de duas notas dos dois subtipos predominantes do grau de Gleason, formando o escore de Gleason. Este valor final pode sofrer alteração, a variar pelo examinador, ou, pelo método de análise advindo de biópsia e de peça da prostatectomia radical (9), com diferentes notas no escore. Tal achado será muito importante na conduta médica escolhida (10). Para transformar uma célula benigna em maligna, são necessários: capacidade

ilimitada de replicação, angiogênese sustentada, evasão por apoptose, autossuficiência na transmissão de sinais de crescimento e insensibilidade ao bloqueio de sinais de crescimento e invasão tecidual. Recentemente, tem-se procurado adicionar a esses eventos, a importância do metabolismo energético das células tumorais, ressaltando o desbalanço entre a atividade mitocondrial e a glicogênese anaeróbica. Haveria, então, relevância deste tópico em algumas neoplasias, impactando no diagnóstico, seguimento, prognóstico e tratamento. Porém, este assunto ainda é escasso no estudo das neoplasias urológicas (9,10,11). Pacientes com CaP de estadió clínico, nível de PSA e escore de Gleason por biópsia similares, têm evoluções marcadamente diferentes (12,13). As células tumorais possuem demandas bioenergéticas e biossintéticas do crescimento e proliferação celular aumentados e necessitam compreender estratégias de adaptação metabólica para sobreviver às flutuações ambientais, quando o crescimento tumoral é maior que sua capacidade de abastecimento. Para suprir suas demandas, as células tumorais organizam os mecanismos de sinalização celular relacionados com as vias de controle de crescimento e todo seu processo metabólico com o objetivo de aumentar as reações anabólicas necessárias para manter a viabilidade tumoral. Dada sua essencialidade, essas vias seriam alvo terapêutico extremamente atraente. O estudo do metabolismo energético visa compreender e indicar qual o combustível e via de preferência, os fatores que regulam ou modulam a velocidade dessas vias, entre outros. Com o advento do PSA, a grande maioria das neoplasias da próstata são detectadas quando a doença ainda seria curável com baixo ou intermediário escore de Gleason, PSA < 10,0 ng/dl e clinicamente limitada à glândula em estadió T1 a T2 (13). Posteriormente, constatou-se que tumores pequenos de baixo grau poderiam não ser tratados, dada sua progressão lenta e não prejudicial, evitando os efeitos colaterais das intervenções terapêuticas (14). Um grande número de séries cirúrgicas publicadas relataram uma taxa de metástase próximas a zero em peças cirurgicamente confirmadas como escore de Gleason 6 (13,14). Nascia assim a opção de seguimento destes casos, com raras intervenções por progressão do CaP, a Vigilância Ativa (VA). Seu primeiro estudo começou na Universidade de Toronto em 1996, cujo grupo analisado apresentou 95% dos pacientes sem metástase, em intervalo de seguimento de 15 anos (15). Pelo protocolo Johns Hopkins, obteve-se resultado, em seguimento de 15 anos de estudo, de 69% dos pacientes com sobrevida livre de metástases e sobrevida câncer-específica de 99,4% (15,16). Porém, como os tumores com estas mesmas características podem variar muito com relação a sua evolução, vários marcadores tissulares tentam dar uma avaliação mais precisa do prognóstico e eventual necessidade de um tratamento adjuvante, embora não haja marcador tumoral preciso que certifique um prognóstico da doença com baixo grau histológico.

## **METODOLOGIA:**

Foram selecionados 40 pacientes; divididos em dois grupos para o estudo, sendo eles: Grupo 1: 20 pacientes - escore de Gleason 6 em Prostatectomia Radical (PR) sem recorrência bioquímica (PSA < 0,2 ng/dl) em 5 anos pós-operatório; e Grupo 2: 20 pacientes - escore de Gleason 6 em PR com recorrência bioquímica (PSA > 0,2 ng/dl) em 2 a 5 anos após a cirurgia.

Todos os pacientes apresentaram diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de próstata, de acordo com os critérios morfológicos, por 2 examinadores uropatologistas, com escore de Gleason 6 (3+3) e se encontravam em estadió clínico T2CN0M0. As amostras prostáticas estudadas são provenientes de pacientes entre os 54 a 76 anos, cuja variação de PSA era entre 3,8 a 18,1. Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia radical de próstata (PR), realizada pelo serviço de Urologia do Hospital Amaral Carvalho de Jaú-SP. E todas as amostras foram obtidas no Serviço de Patologia do Hospital Amaral Carvalho e estavam adequadamente estocadas. Além disso, em todos os casos, o valor do antígeno prostático específico PSA pós-operatório imediato foi inferior a 0,1 ng/dL. O índice

bioenergético celular (IBEC) obtido pelo estudo imuno-histoquímico foi avaliado pela  $\beta$ -F1-ATPase/Hsp60: razão da pontuação imunorreativa.

Na análise estatística, para os parâmetros quantificados nas análises imuno-histoquímicas, o teste de proporção foi usado, e para essa análise o erro de 1% foi considerado significativo.

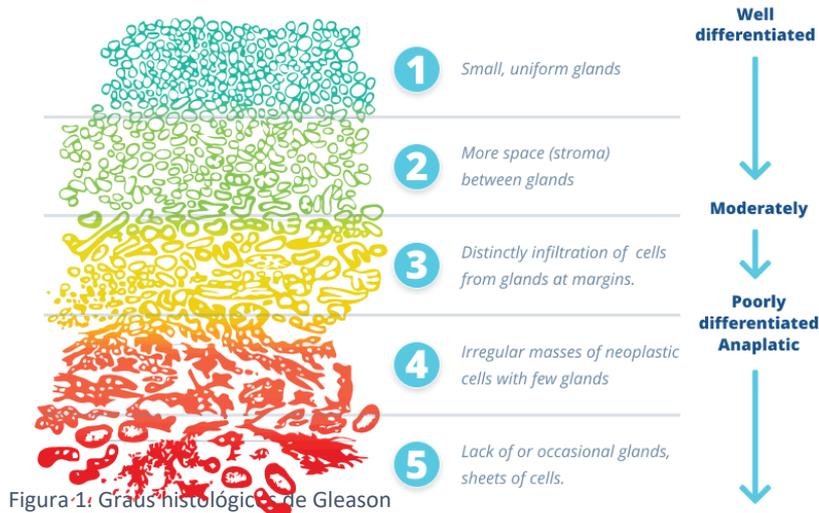


Figura 1: Graus histológicos de Gleason

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A análise histopatológica dos 20 pacientes de cada grupo foi realizada, contemplando a delimitação da área tumoral baseada na gradação de Gleason por um patologista. O Grupo 1 mostrou predominância da via de fosforilação oxidativa. A imunorreação  $\beta$ -F1-A ATPase foi significativamente intensa neste grupo, quando comparado com o Grupo 2. Similarmente, os imunorreagentes HADHSC e PDH foram mais intensos no grupo 1, em relação ao grupo 2, além da mesma comparação para imunorreatividade CS; a qual o grupo 2 apresentou atividade moderada. Contudo, a imunorreatividade do GLUT 1 e da LDH-A foi significativamente intensa no grupo 2, comparada ao grupo 1. Enquanto a imunorreatividade para hsp 60 foi a única que não apresentou diferença estatística entre os grupos avaliados, indicando estrutura mitocondrial preservada.

Considerando que o IBEC foi calculado da porcentagem de intensidade de imunomarcção para  $\beta$ -F1-ATPase dividido pela porcentagem de intensidade de imunomarcção para hsp60, foi observado que tumores de próstata de baixo grau sem recorrência bioquímica em 5 anos após PR, tem IBEC alto em relação aos tumores que recorreram em 2 a 5 anos após o procedimento, cuja predominância de via glicolítica foi evidente.

Antígenos	Grupo 01. Câncer de próstata de baixo grau (n=20)	Grupo 02. Câncer de próstata de baixo grau (n=20)
ATPIF1	3 (87,0%)*	1 (15,2%)
HADHSC	3 (94,7%)*	1 (19,1%)
CS	3 (92,1%)*	2 (46,9%)
GLUT 1	1 (15,8%)	3 (81,4%)*
PFK	1 (11,3%)	3 (89,1%)*
LDH-A	2 (50,1%)	3 (86,9%)*
Hsp60	3 (88,4%)*	3 (94,2%)*

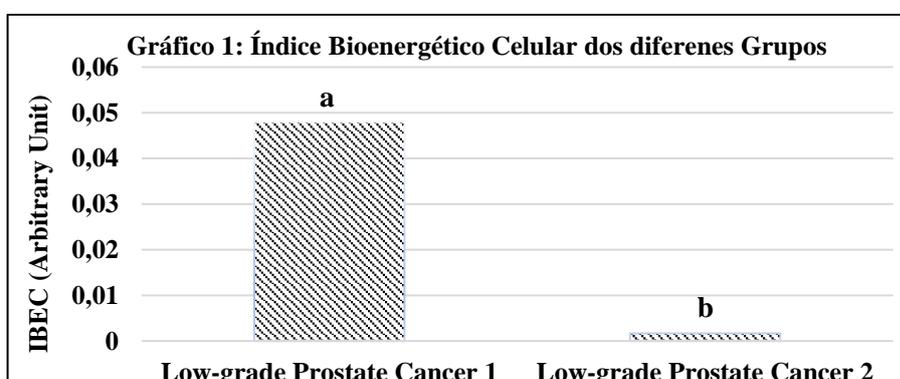
Tabela 1. Imunorreatividade das células prostáticas aos antígenos

\*Significância estatística (teste de proporção,  $P < 0,0001$ ).

A associação de câncer de próstata com o metabolismo energético celular é de particular relevância no estabelecimento de critérios prognósticos para os pacientes, em um mesmo padrão histopatológico, sendo importante para decisão de incluir ou não um paciente em protocolo de vigilância ativa, além de auxiliar no desenvolvimento de novas terapias focadas no metabolismo celular tumoral.

Nestes resultados, uma diferença significativa do metabolismo energético foi observada entre os dois grupos avaliados. As neoplasias prostáticas de baixo grau sem recidiva em 5 anos após PR mostraram avidez pela via da OXPHOS, enquanto as com recorrência bioquímica em 2 a 5 anos após PR, pela via glicolítica. O grupo sem recorrência tinha índice BEC alto, devido à predominância da OXPHOS e alta imunorreatividade da HADHSC e PDH, observadas pela  $\beta$ -F1-ATPase. Este alto índice no grupo 1 pode ser um indicador de bom prognóstico. Enquanto o baixo IBEC do grupo 2 demonstrou grande mudança no metabolismo energético das células, corroborando com a proposta de Otto Warburg de que a via glicolítica é comumente utilizada nas neoplasias malignas (17,18).

O metabolismo aumentado das células tumorais demandam grande uso de ATP, e desde que a via glicolítica produz menos ATP que a fosforilação oxidativa, mais rapidamente, algumas enzimas tem a atividade aumentada com o objetivo de fornecer as necessidade imediatas dessas células. A GLUT 1 é uma molécula transportadora de glicose, sendo de grande importância nesse cenário, introduzindo a glicose nas células para obtenção de ATP. Foi demonstrado na literatura o aumento de sua atividade em uma série de neoplasias, como câncer de pâncreas, ovário e rim (19).



## CONCLUSÕES:

A despeito da similaridade histológica do câncer de próstata de baixo grau de Gleason 6, neste estudo, o metabolismo energético celular mostrou diferença significativa no grupo que apresentou recorrência neoplásica em comparação com o grupo sem recorrência. Os resultados obtidos neste estudo são sem precedentes, e o uso na prática clínica do índice BEC pode vir a ser uma nova ferramenta nas decisões terapêuticas.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Wilson AH. **The prostate gland: a review of its anatomy, pathology, and treatment.** JAMA. 2014; 312(5):562.
2. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. **Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia.** Urol Clin North Am. 2016; 43(3):279-88.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, et al. **Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN, 2012.** Int J Cancer. 2015; 136:359-86.
4. Siegle R, Miller KD, Jemal A. **Cancer statistics, 2015.** CA Cancer J Clin. 2015; 65:5-29.
5. Alberts AR, Schoots IG, Roobol MJ. **Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: past and future.** Int J Urol. 2015; 22(6):524-32.
6. Carter BS, et al. **Mendelian inheritance of familial prostate cancer.** Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89:3367.
7. Grönberg H, et al. **Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: Support for dominant inheritance.** Am J of Epid. 1997; 146:552-57.
8. Ostrander EA, Johannesson B. **Prostate cancer susceptibility loci: finding the genes.** Adv Exp Med Biol. 2008; 617:179-90.
9. Sfanos KS, et al. **Infections and inflammation in prostate cancer.** Am J Clin Exp Urol. 2013; 1(1):3-11.
10. Gonzalo ML, Isaacs WB. **Molecular pathways to prostate cancer.** J Urol. 2003;170:2444-52.
11. De Marzo AM, et al. **Inflammation in prostate carcinogenesis.** Nature Reviews in Cancer. 2007; 7:256-69.
12. Karan D, et al. **Current status of the molecular genetics of human prostatic adenocarcinomas.** Int J Cancer. 2003; 103(3):285-93.
13. Epstein JI, et al. **A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score.** Eur Urol. 2016; 69(3):428-35.
14. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al: **Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement.** JAMA. 2018; 319:1901-13.
15. Glaser ZA, et al: **MRI findings guiding selection of active surveillance for prostate cancer: a review of emerging evidence.** Transl Androl Urol. 2018; 7:S411-S19.
16. Romero-Otero J, et al: **Active surveillance for prostate cancer.** Int J Urol. 2016; 23:211-18.
17. Vander Heiden MG, et al: **Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation.** Science 2009; 324:1029-33.
18. DeBerardinis RJ, et al: **The biology of câncer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation.** Cell Metab. 2008; 7:11-20.
19. Macheda ML, Rogers S, Best JD: **Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer.** J Cell Physiol. 2005; 202:654-62.