

Estado da publicação: O preprint foi publicado em um periódico como um artigo  
DOI do artigo publicado: <https://doi.org/10.55684/2024.82.e.e067>

# PRESENÇA DOS BIOMARCADORES c-MET e ABCB5 NO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES PROGNÓSTICOS

João Otavio Ribas Zahdi, Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas, Cassio Zini, Bernardo May Gomel, Macleise Gomes Lemes, Giovana Landal de Almeida Lobos, Maurício Marcondes Ribas, Fernanda Marcondes Ribas

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.4390>

Submetido em: 2022-07-06

Postado em: 2022-07-06 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

## PRESENÇA DOS BIOMARCADORES c-MET e ABCB5 NO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES PROGNÓSTICOS

### *PRESENCE OF BIOMARKERS c-MET and ABCB5 IN PROSTATE ADENOCARCINOMA AND THEIR CORRELATION WITH PROGNOSTIC FACTORS*

João Otavio Ribas **ZAHDI**<sup>1</sup>, Carmen Austrália Paredes Marcondes **RIBAS**<sup>1</sup>, Cassio **ZINI**<sup>1</sup>, Bernardo May **GOMEL**, Macleise Gomes **LEMES**, Giovana Landal de Almeida **LOBOS**, Maurício Marcondes **RIBAS**, Fernanda Marcondes **RIBAS**

Trabalho realizado na <sup>1</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;  
<sup>2</sup>Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

#### ORCID

João Otavio Ribas Zahdi - <https://orcid.org/0000-0003-1127-8908>

Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas - <https://orcid.org/0000-0002-6195-046X>

Cassio Zini – <https://orcid.org/0000-0001-6477-5823>

Bernardo May Gomel – <https://orcid.org/0000-0002-4621-988X>

Macleise Gomes Lemes – <https://orcid.org/0000-0003-2548-2352>

Giovana Landal de Almeida Lobos – <https://orcid.org/0000-0002-2310-6292>

Maurício Marcondes Ribas – <https://orcid.org/0000-0001-8133-3269>

Fernanda Marcondes Ribas - <https://orcid.org/0000-0001-6477-5823>

Este artigo como preprint possui endosso do Prof. Dr. Osvaldo Malafaia - <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>

Correspondência:

João Otavio Ribas Zahdi

E-mail: joaozahdi@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### Contribuição dos autores

Conceituação: João Otavio Ribas Zahdi

Análise formal: Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas

Metodologia: Cassio Zini, Bernardo May Gomel

Administração do projeto: Macleise Gomes Lemes

Supervisão: Giovana Landal de Almeida lobos

Redação (esboço original): Maurício Marcondes Ribas

Redação (revisão e edição): Fernanda Marcondes Ribas

**RESUMO - Racional:** O adenocarcinoma de próstata é uma das mais prevalentes neoplasias malignas em todo o mundo. Apesar de frequentemente ter evolução lenta, ainda representa importante causa de morte em oncologia. Uma vez que seus resultados clínicos são muito heterogêneos há necessidade de se identificar marcadores de prognóstico. Biomarcadores são ferramentas e tecnologias que podem auxiliar nessa compreensão. **Objetivos:** Avaliar a presença do c-MET e ABCB5 no adenocarcinoma da próstata e analisar se a expressão deles apresenta correlação com fatores de prognóstico. **Método:** Foram selecionados 170 casos através de busca ativa em prontuário eletrônico e revisão dos prontuários físicos e de laudos

anatomopatológicos. Foi realizada imunoistoquímica para os biomarcadores c-MET e ABCB5 em todas as amostras. Dados clínicos retrospectivos foram coletados e plotados em tabelas. Através de TMA (tissue microarray) os tecidos foram submetidos à imunoistoquímica pela técnica de peroxidase. As informações clinicoepidemiológicas foram cruzadas com o resultado obtido pela imunomarcção e sua análise estatística.

**Resultados:** Foram incluídos neste estudo 47 homens com média de idade de  $61,6 \pm 6,9$  (48-75), com PSA médio de  $11 \pm 9,7$  (2,4-60,5). Dos incluídos, 70,2% tiveram escore de Gleason 5 ou 6 e 29, 1%, 7 ou 8. Em relação à classificação dos tumores, 6 casos tinham estadiamento T3a e 2 T3b. Nenhum apresentou tumor superior a T3b e houve 1 caso de metástase. Com relação aos biomarcadores, houve marcação positiva de c-MET em 32 casos e de ABCB5 em 5. A marcação positiva não teve associação estatisticamente significativa com nenhum dos fatores prognósticos avaliados. **Conclusão:** Houve expressão do c-MET e ABCB5 nos casos de câncer de próstata, mas sem associação deles com fatores prognósticos.

**DESCRITORES** – Biomarcador. c-MET. ABCB5. Câncer de próstata. Imunoistoquímica.

**ABSTRACT - Background:** Prostate adenocarcinoma is one of the most prevalent malignancies worldwide. Despite often having a slow evolution, it still represents an important cause of death in oncology. Since its clinical results are very heterogeneous, there is a need to identify prognostic markers. Biomarkers are tools and technologies that can aid in this understanding. **Objectives:** To evaluate the presence of c-MET and ABCB5 in prostate adenocarcinoma and to analyze whether their expression correlates with prognostic factors.

**Method:** 170 cases were selected through an active search in electronic medical records and review of physical records and anatomopathological reports. Immunohistochemistry was performed for the biomarkers c-MET and ABCB5 in all samples. Retrospective clinical data were collected and plotted in tables. Through TMA (tissue microarray) the tissues were submitted to immunohistochemistry by the peroxidase technique. Clinical and epidemiological information was cross-referenced with the result obtained by immunostaining and its statistical analysis. **Results:** Forty-seven men with a mean age of  $61.6 \pm 6.9$  (48-75), with a mean PSA of  $11 \pm 9.7$  (2.4-60.5) were included in this study. 2% had a Gleason score of 5 or 6 and 29, 1%, 7 or 8. Regarding tumor classification, 6 cases had T3a and 2 T3b staging. None had a tumor greater than T3b and there was 1 case of metastasis. With regard to biomarkers, there was positive labeling of c-MET in 32 cases and of ABCB5 in 5. Positive labeling had no statistically significant association with any of the prognostic factors evaluated. **Conclusion:** There was expression of c-MET and ABCB5 in the prostate cancer, but without association of them with prognostic factors.

**KEYWORDS** – Biomarker. c-MET. ABCB5. Prostate cancer. Immunohistochemistry.

## INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata é o segundo câncer mais comum em homens em todo o mundo. Uma grande proporção de cânceres de próstata está latente, nunca destinada a progredir ou afetar a vida dos pacientes (INCA, 2020). É de grande importância identificar quais casos irão progredir e quais se beneficiariam de um tratamento radical precoce. O antígeno prostático específico (PSA) continua sendo o teste mais usado para detectar câncer de próstata. Sua especificidade limitada e elevada taxa de sobrediagnóstico são os principais problemas associados ao teste de PSA. Novos biomarcadores de câncer de próstata foram propostos para melhorar a precisão do PSA no manejo da doença inicial (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2018).

A justificativa para a seleção de um biomarcador no campo da oncologia inclui

sua capacidade em prever a detecção precoce, resposta terapêutica e estadiamento, além de sua capacidade de reduzir o sobrediagnóstico, selecionar pacientes para diferentes opções de tratamento, aumentar a expectativa de vida e proporcionar melhor qualidade de vida para os pacientes. Dos muitos biomarcadores moleculares de câncer de próstata identificados, apenas alguns são aprovados para uso clínico. Biomarcador ideal tem alta especificidade (capacidade do teste de identificar corretamente quem não tem a doença e taxa negativa verdadeira), alta sensibilidade (capacidade de um teste de identificar corretamente quem tem a doença e taxa positiva verdadeira), facilidade de aplicação, reprodutibilidade, leituras claras para os médicos, custo-benefício e medidas quantificáveis de um fluido biológico ou amostra fácil de obter.

Houve progresso notável na descoberta de biomarcadores de câncer de próstata, principalmente por meio de avanços nas tecnologias genômicas (KUMAR, MOHAN, GULERIA, et al, 2006; KOHAAR, PETROVICS, SRIVASTAVA, 2019).

O c-MET é um receptor tirosina quinase com múltiplas funções ao longo do desenvolvimento embrionário, organogênese e cicatrização de feridas e é expresso em vários epitélios. O ligante de c-MET é o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), que é secretado, entre outros, pelas células do estroma/tronco mesenquimal. As funções fisiológicas de c-MET estão centradas em processos que sustentam a motilidade celular e o crescimento invasivo. Expressão e atividade aberrante de c-MET são observadas em vários cânceres e fazem contribuições importantes para a malignidade celular. A sinalização de HGF/c-MET é crucial no contexto da comunicação entre as células cancerosas e o estroma do tumor (PERUZZI, BOTTARO, 2006).

Os transportadores de cassete de ligação de ATP (transportadores ABC), como o ABCB5, têm sido intensamente estudados nos últimos 50 anos por seu envolvimento no fenótipo de resistência a múltiplas drogas, especialmente no câncer. Eles são frequentemente superexpressos em tumores e impedem a quimioterapia eficaz, reduzindo o acúmulo de drogas nas células cancerosas. Na última década, entretanto, vários estudos estabeleceram que os transportadores ABC têm papéis adicionais e fundamentais na biologia tumoral; há fortes evidências de que essas proteínas estão envolvidas no transporte de moléculas que aumentam o tumor e/ou nas interações proteína-proteína que afetam a agressividade do câncer, a progressão e o prognóstico do paciente (MURIITHI, et al. 2020).

O objetivo deste estudo foi avaliar a existência de expressão dos biomarcadores c-MET e ABCB5 no adenocarcinoma de próstata e associá-la com fatores de mau prognóstico no adenocarcinoma de próstata.

## MÉTODO

Esta pesquisa foi realizada no Programa de Pós-Graduação em Princípios de Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, em parceria com Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School Molecular Oncology and Immunology and Renal Division. Foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob parecer CAAE 94154518.800000103, estando de acordo com os preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

### **Delineamento do estudo**

Estudo observacional, transversal, retrospectivo.

### *Obtenção e seleção de amostra*

Foram selecionados 170 casos de adenocarcinoma prostático utilizando o sistema de prontuário eletrônico MV Soul Hospitalar® do hospital. Da mesma forma, foram revisados prontuários físicos e laudos anatomopatológicos de todos os pacientes. A busca inicial foi através do CID C61 referente a câncer de próstata.

### *Seleção das amostras*

Selecionados os casos, foi realizada procura dos respectivos blocos de parafina. Foram selecionados somente aqueles com massa tumoral suficiente para que realização de cortes adicionais sem que o material biológico fosse completamente consumido. Um segundo patologista, sem qualquer vínculo com o hospital onde os casos foram levantados e sem acesso aos dados clínicos, realizou revisão das lâminas, visando confirmar o diagnóstico de câncer de próstata. Blocos sem lâmina de H&E disponíveis, tiveram sua produção solicitada. Em casos com mais de um bloco de parafina, coube ao patologista selecionar aquele com maior massa neoplásica. Os blocos conferidos foram submetidos à imunomarcagem para c-MET e ABCB5.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com adenocarcinoma de próstata atendidos no serviço de urologia do hospital sem nenhum tratamento prévio; com investigação e estadiamento prévio no serviço; com dados epidemiológicos completos no prontuário; com os casos confirmados por segundo patologista; com blocos de parafina que possuíssem massa tumoral suficiente passível de novos fracionamentos sem que se esgotasse o material biológico.

Critérios de exclusão foram: pacientes com dados clínicos e epidemiológicos incompletos no prontuário; e blocos de parafina de má qualidade ou com material insuficiente para análise do microarranjo de tecido (TMA) após ser realizado o desgaste do bloco de parafina

Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão a amostra ficou constituída de 47 pacientes.

### **Variáveis relativas ao paciente**

Na sequência, procedida a anotação dos dados clínicos de cada caso já incluído, definindo-se uma padronização, constituída pelas seguintes variáveis: iniciais do paciente, idade ao diagnóstico, PSA, score de Gleason da biópsia, classificação clínica do tumor, acometimento do linfonodo, metástase à distância, acometimento da margem, extensão extracapsular, comprometimento da vesícula seminal, infiltração perineural, recidiva bioquímica.

#### *PSA*

Aceitava-se como valores limites normais até 4 ng/mL (ILIC, D. et al. 2017).

#### *Score de Gleason*

Considerou-se a seguinte escala de Gleason (DELAHUNT, et al. 2012): grupo 1, menor ou igual a 6; grupo 2, 7 (3+4); grupo 3, 7 (4+3); grupo 4, 8 (4+4; 3+5; 5+3); grupo 5, 9 a 10 (4+5; 5+4 ou 5+5).

#### *Classificação clínica do tumor*

Usou-se sistema de estadiamento TNM para o câncer de próstata (FINE, 2018)

#### *Acometimento da margem cirúrgica*

Margem positiva era definida como células tumorais tocando a tinta nanquim

da superfície (ZHANG, et al. 2018).

#### *Extensão extraprostática ou extracapsular*

Era definida pela presença de tumor além dos limites da glândula (MIKEL HUBANKS, 2014).

#### *Comprometimento da vesícula seminal*

Era definida como câncer de próstata acometendo a parede muscular da vesícula seminal (MARTIN, et al. 2011; MIKEL HUBANKS, 2014).

#### *Infiltração ou invasão perineural*

Definida pela presença de glândulas neoplásicas envolvendo filetes nervosos ou localizadas no espaço intraneural. Considerada o principal mecanismo de disseminação neoplásica para além da próstata (ZAREBA, et al. 2017).

#### *Recidiva bioquímica*

Era definida como níveis de PSA persistentemente detectáveis após a prostatectomia radical ou aumento após período de normalização. Não existe um ponto de corte consensual para o diagnóstico de recidiva bioquímica. Neste estudo, a recidiva bioquímica foi considerada como  $PSA \geq 0,2$  ng/ml após resultado indetectável no pós-operatório (FONSECA, et al. 2007).

### **Técnica de confecção dos blocos multiamostrais**

Com a lâminas coradas por H&E eram identificadas as áreas do carcinoma nas regiões dos blocos de parafina representativa para construção dos blocos multiamostrais (TMA - tissue microarray). Utilizou-se nesta pesquisa um aparelho manual para confecção dos BMA da marca Tissue Tek Quick Array<sup>TM</sup> que continha pinças acopladas com diâmetros de 1 a 3 mm, responsáveis pela extração da área desejada para a realização da imunoistoquímica. Na técnica para a montagem dos blocos multiamostrais houve a seleção das áreas que continham maior representação da neoplasia nas lâminas coradas em H&E. Essas áreas foram marcadas com caneta de retroprojektor e baseando-se nas marcações feitas nas lâminas foram realizadas as mesmas marcações nos respectivos blocos de parafina. Esses blocos foram denominados doadores.

Foi criada uma planilha de Excel com os casos, semelhante a um mapa cartesiano com 10 colunas e seis linhas. A primeira célula desta tabela ficou em branco pois serviu de marcação para o início da leitura das lâminas. Nas demais células foram anotados os números de registros dos casos.

O bloco multiamostrais foi confeccionado do modo habitual de sua execução. Para se determinar o ponto inicial da leitura da lâmina a primeira célula, correspondente ao primeiro orifício do molde, foi destinado a um tecido não relacionado ao estudo, neste caso um fragmento de placenta. O material obtido foi colocado em lâminas Superfrost Plus (hidrofílica) para se iniciar a imunomarcagem.

### **Técnica de imunoistoquímica**

As lâminas obtidas a partir do TMA foram submetidas a técnica da imunoperoxidase, realizada em instrumento Benchmark Ultra<sup>TM</sup>, com processamento 3 em 1 integrado, compreendendo a desparafinização, re-hidratação e recuperação antigênica, com tampões Cell Conditioning 1 (pH alto) e Cell Conditioning 2 (pH baixo). A incubação com anticorpos primários durou entre 16-20 min em temperatura

ambiente. A amplificação foi realizada por Ultraview Universal DAB Detection Kit. DAB foi usado como cromógeno e hematoxilina como contra-corante. O processamento foi todo realizado em plataforma automatizada Ventana Benchmark Ultra™ utilizando os anticorpos c-MET e ABCB5. Controles positivos internos e externos atestaram a fidelidade das reações.

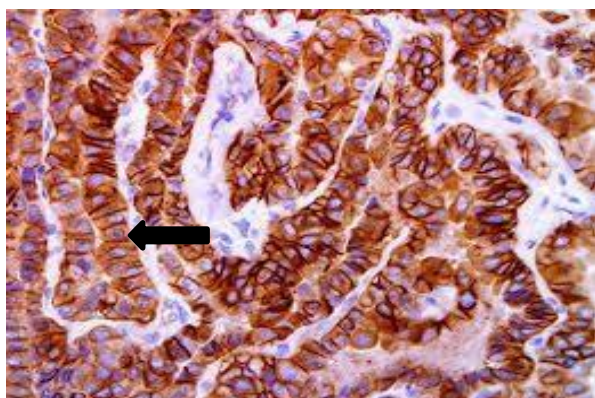
Proteína	Anticorpo	Marca	Especificação	Diluição
c-MET	Anti-c-MET, clone GT556	GeneTex	AMR	1:1000
ABCB5	Anti-ABCB5, clone 5H3C6	GeneTex	AMR	1:100

AMR=Anticorpo monoclonal de rato

**FIGURA 1** – Descrição dos anticorpos primários com seus respectivos fabricantes e diluições

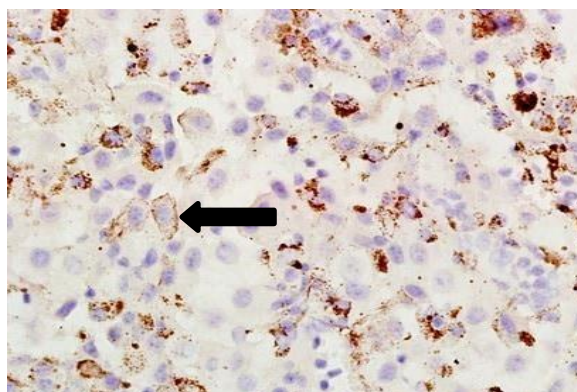
### Laudo da imunomarcação

Após realizada a imunomarcação, as lâminas de TMA foram avaliadas no microscópio Olympus CX31 por 2 patologistas diferentes, em tempos diferentes. Foram utilizados os seguintes parâmetros: marcação positiva para o c-MET era presença combinada do anticorpo na membrana citoplasmática e no citoplasma (Figura 2A); para o ABCB5 presença do anticorpo na membrana citoplasmática (Figura 2B).



Fonte: Bio-Techne (2020)  
Seta=marcação em membrana e citoplasma pelo cromógeno

A



Fonte: ABCAM (2020)  
Seta=marcação em membrana celular pelo cromógeno

B

**FIGURA 2** – Fotomicrografia da expressão de: A) c-MET; B) ABCB5

Foi considerada marcação negativa quando o anticorpo não foi visualizado em nenhuma localização histológica, ou seja, ausência de marcação. Foi considerado inconclusivo quando não houve a possibilidade de realizar a leitura da lâmina devido à qualidade inadequada da amostra

### Análise estatística

Os resultados obtidos foram descritos por média, desvio-padrão, mínimo e máximo (idade) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). Para avaliar a associação entre duas variáveis categóricas foi usado o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SEv.14.1. StataCorpLP, USA. Para cada um dos biomarcadores e para cada uma das variáveis analisadas, testou-se a hipótese nula de que as distribuições sobre as classificações do biomarcador eram iguais para todas as classificações da variável, vs. a hipótese

alternativa de que as distribuições eram diferentes.

## RESULTADOS

### Pacientes estudados

Dos 47 homens a média de idade foi de 61,6±6,9 anos e o PSA médio de 1±9,7 (2,4-60,5, Tabela 1).

**TABELA 1** – Características epidemiológicas e de PSA (n=47)

Variável	n	Classificação	Resultado*
Idade (anos)	47		61,6 ± 6,9 (48-75)
Faixa etária	47	< 60 anos	16 (34,0%)
		≥ 60 anos	31 (66,0%)
PSA	47		11 ± 9,7 (2,4-60,5)
PSA < 20	47	Não	4 (8,5%)
		Sim	43 (91,5%)

\*Média ± desvio-padrão (mínimo – máximo) ou frequência (percentual)

Dos 47 pacientes incluídos 70,2% tiveram escore de Gleason 5 ou 6 e 29,8% 7 ou 8. Em relação ao estadiamento clínico, 6 casos foram classificados como T3a e 2 como T3b. Nenhum apresentou comprometimento de linfonodo. Um paciente teve metástase à distância. Em 19,1% o estadiamento foi T3a, T3b ou M1 (Tabela 2).

**TABELA 2** – Estadiamento tumoral da amostra

Variável	n	Classificação	n (%)
Escore Gleason na biopsia	47	2+3 (5)	4 (8,5%)
		3+2 (5)	3 (6,4%)
		3+3 (6)	26 (55,3%)
		3+4 (7)	6 (12,8%)
		4+3 (7)	7 (14,9%)
		4+4 (8)	1 (2,1%)
Escore de Gleason na biopsia	47	5 ou 6	33 (70,2%)
		7 ou 8	14 (29,8%)
c Tumor	47	T1a	1 (2,1%)
		T2a	16 (34%)
		T2c	21 (44,7%)
		T3a	6 (12,8%)
		T3b	2 (4,3%)
Linfonodo	47	N0	47 (100%)
Metástase	47	M0	46 (97,9%)
		M1	1 (2,1%)
TNM	47	Não	38 (80,9%)
		Sim*	9 (19,1%)

\*Quando estadiamento TNM for T3a, T3b, T4, N1 ou M1

Observa-se na Tabela 3 que 29,8% dos pacientes apresentaram margens comprometidas, 76,6% tiveram extensão extracapsular, 4,3% invasão de vesícula seminal e 51,1% presença de infiltração perineural. Houve recidiva bioquímica em 23,4% dos casos.

**TABELA 3** – Parâmetros de invasividade

Variável	n	Classificação	n (%)
Margens livres	47	Não	14 (29,8%)
		Sim	33 (70,2%)
Extensão extracapsular	47	Não	36 (76,6%)
		Sim	11 (23,4%)
Invasão de vesícula seminal	47	Não	45 (95,7%)
		Sim	2 (4,3%)

Infiltração perineural	47	Não	23 (48,9%)
		Sim	24 (51,1%)

Em relação aos biomarcadores, o c-MET teve expressão positiva em 68,1% dos casos e o ABCB5 em 10,6% (Tabela 4).

**TABELA 4 – Resultados dos biomarcadores**

Variável	n	Classificação	n (%)
c-MET	47	Negativo	7 (14,9%)
		Positivo	32 (68,1%)
		Inconclusivo	8 (17%)
ABCB5	47	Negativo	36 (76,6%)
		Positivo	5 (10,6%)
		Inconclusivo	6 (12,8%)

### Avaliação de variáveis associadas aos biomarcadores

Para alguns fatores, em função do pequeno número de casos em suas classificações, não foi possível a aplicação de teste estatístico.

Dos 14 pacientes sem margens livres, 14,3% tinha c-MET negativo, 71,4% c-MET positivo e 14,3% era inconclusivo. Dos 33 pacientes que tinham margens livres, estes percentuais foram 15,2%, 66,7% e 18,2%. A diferença entre casos sem margens livres e casos com margens livres não foi significativa estatisticamente ( $p=0,939$ ).

Dentre os 11 pacientes com extensão extracapsular da doença, 72,7% tinham c-MET positivo, 3 c-MET negativo e nenhum marcação inconclusiva. Naqueles sem extensão extracapsular, 66,7% tiveram c-MET positivo, 11,1% c-MET negativo e 22,2% c-MET inconclusivo não apresentando diferença significativa ( $p=0,138$ ).

Os 2 pacientes com invasão de vesícula seminal tiveram marcação de c-MET positiva. Nos 45 casos sem invasão de vesícula seminal, 66,7% apresentaram c-MET positivo, 15,6% c-MET negativo e 17,8% inconclusivo. Ainda que 100% de marcação positiva de c-MET nos casos com invasão de vesícula, a pequena amostragem não permitiu aplicação do teste estatístico (Tabela 5).

**TABELA 5 – Relação da expressão do c-MET com fatores prognósticos**

Variável	Classificação	n	c-MET			p*
			Negativo	Positivo	Inconclusivo	
Idade (anos)	< 60	16	4 (25%)	10 (62,5%)	2 (12,5%)	0,356
	≥ 60	31	3 (9,7%)	22 (71%)	6 (19,4%)	
PSA < 20	Não	4	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	-
	Sim	43	6 (14%)	29 (67,4%)	8 (18,6%)	
Escore Gleason na biopsia	5 ou 6	33	6 (18,2%)	22 (66,7%)	5 (15,2%)	0,587
	7 ou 8	14	1 (7,1%)	10 (71,4%)	3 (21,4%)	
Classificação TNM	Não	38	5 (13,2%)	26 (68,4%)	7 (18,4%)	0,729
	Sim**	9	2 (22,2%)	6 (66,7%)	1 (11,1%)	
Margens livres	Não	14	2 (14,3%)	10 (71,4%)	2 (14,3%)	0,939
	Sim	33	5 (15,2%)	22 (66,7%)	6 (18,2%)	
Extensão extracapsular	Não	36	4 (11,1%)	24 (66,7%)	8 (22,2%)	0,138
	Sim	11	3 (27,3%)	8 (72,7%)	0 (0%)	
Invasão de vesícula seminal	Não	45	7 (15,6%)	30 (66,7%)	8 (17,8%)	-
	Sim	2	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	
Infiltração perineural	Não	23	2 (8,7%)	15 (65,2%)	6 (26,1%)	0,184
	Sim	24	5 (20,8%)	17 (70,8%)	2 (8,3%)	

\*Teste de Qui-quadrado,  $p<0,05$ ; (-) Teste não aplicável; \*\* Quando estadiamento TNM for T3a, T3b, T4, N1 ou M1

Nos pacientes que apresentaram extensão extracapsular a marcação foi positiva em 27,3% e negativa em 72,7%. Entre aqueles sem a presença de extensão

extracapsular, 5,6% tiveram ABCB5 positivo, 77,8% negativo e 16,7% inconclusivo. Com estes resultados, sugere-se tendência a maior marcação de ABCB5 nos casos com extensão extracapsular, ainda que sem significância estatística ( $p=0,061$ , Tabela 6).

**TABELA 6 - Relação da expressão do ABCB5 com fatores prognósticos**

Variável	Classificação	n	ABCB5			p*
			Negativo	Positivo	Inconclusivo	
Idade (anos)	< 60	16	13 (81,3%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	0,775
	≥ 60	31	23 (74,2%)	4 (12,9%)	4 (12,9%)	
PSA < 20	Não	4	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
	Sim	43	32 (74,4%)	5 (11,6%)	6 (14%)	
Escore Gleason na biopsia	5 ou 6	33	28 (84,9%)	2 (6,1%)	3 (9,1%)	0,114
	7 ou 8	14	8 (57,1%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	
Classificação TNM	Não	38	28 (73,7%)	5 (13,2%)	5 (13,2%)	-
	Sim**	9	8 (88,9%)	0 (0%)	1 (11,1%)	
Margens livres	Não	14	12 (85,7%)	0 (0%)	2 (14,3%)	0,305
	Sim	33	24 (72,7%)	5 (15,2%)	4 (12,1%)	
Extensão extracapsular	Não	36	28 (77,8%)	2 (5,6%)	6 (16,7%)	0,061
	Sim	11	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0 (0%)	
Invasão de vesícula seminal	Não	45	35 (77,8%)	4 (8,9%)	6 (13,3%)	-
	Sim	2	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	
Infiltração perineural	Não	23	16 (69,6%)	3 (13%)	4 (17,4%)	0,525
	Sim	24	20 (83,3%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	

\*Teste de Qui-quadrado,  $p<0,05$ ;(-) Teste não aplicável; \*\* Quando estadiamento TNM for T3a, T3b, T4, N1 ou M1

Não houve significância estatística nos resultados que analisaram a relação entre recidiva bioquímica e os biomarcadores estudados (Tabela 7).

**TABELA 7 – Relação da expressão dos biomarcadores com recidiva bioquímica**

Variável	Classificação	n	Recidiva bioquímica		p*
			Não	Sim	
c-MET	Negativo	7	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0,359
	Positivo	32	25 (78,1%)	7 (21,9%)	
	Inconclusivo	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
ABCB5	Negativo	36	28 (77,8%)	8 (22,2%)	0,622
	Positivo	5	3 (60%)	2 (40%)	
	Inconclusivo	6	5 (83,3%)	1 (16,7%)	

\*Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado,  $p<0,05$ ; (-) Teste não aplicável

## DISCUSSÃO

### Em relação à coleta de dados dos pacientes e dos blocos amostrais

Dentre os 170 casos eleitos inicialmente, foram removidos 92, por conta de insuficientes dados descritos nos prontuários físicos, sem uma padronização de descrição de informações relevantes e consultas ambulatoriais realizadas por diferentes profissionais. A padronização e orientação das equipes para preenchimento das informações, por certo minimizaria a perda de casos. Houve ainda perda no número de casos por falha no recebimento, cadastro da amostra, acondicionamento, fixação do material em formol, amostra sem material biológico ou com material escasso, blocos e lâminas com avarias. Possivelmente, boa parte dos resultados inconclusivos teve relação com estas condições.

### Relativo às variáveis clínicas

#### Faixa etária

Conforme descreve Prashanth Rawla (2019), o câncer de próstata é mais

prevalente a partir da 5ª. década de vida, sofrendo aumento exponencial a partir de então, compatível com a apuração encontrada neste trabalho. Em nosso estudo, pacientes tinham faixa etária entre 48 e 75 anos com mais casos entre pacientes mais idosos. Informações do INCA (2020) e da American Cancer Society (2020) também corroboram com esta hipótese.

#### *Relativo ao PSA e recidiva bioquímica*

Um dos quatro pacientes com PSA  $\geq 20$  ng/ml teve verificada presença de metástase, além de escore de Gleason 7, concordando com estudo de Martinez, et al. (2018) e Iwamoto, et al. (2019), que caracterizaram valores de PSA superiores a 20 ng/ml como diretamente relacionados a mais frequente existência de metástases e escore de Gleason  $\geq 7$ . O Antígeno prostático específico é também de grande importância no seguimento pós-tratamento, pois mesmo sem qualquer estigma clínico, identifica recidiva bioquímica. Pós tratamento cirúrgico e/ou radioterápico espera-se normalização dos níveis de PSA. A descrição de recidiva bioquímica se dá caso haja novo aumento além de 0,2 ng/ml após normalização inicial, conforme descrito por Paller e Antonarakis (2013) e Tourinho- Barbosa, et al. (2018). Em nosso trabalho, detectou-se recidiva bioquímica em 23,4% dos casos.

#### *Relativo ao TNM*

O acometimento extraprostático (a partir de T3, ou N1 ou M1) está relacionado com piores desfechos. Não havendo outros fatores de mau prognóstico (PSA  $> 20$  ng/ml ou escore de Gleason  $\geq 7$ ) o estadió T2c é tratado como condição de risco intermediário para desfecho desfavorável [SIU (2017) e KLAASSEN, et al. (2015)]. Concordando com os autores, neste estudo, o único caso com constatação de metástase teve classificação T2c, somada a PSA  $\geq 20$  e Gleason 7.

#### *Relativo às margens cirúrgicas*

O acometimento de margens cirúrgicas se associa diretamente a possibilidade aumentada de recidiva bioquímica, maior indicação de tratamento de resgate, além de sobrevida relacionada a doença e sobrevida em geral reduzidas (Zhang, et al. 2018 e Ploussard, et al. 2011). Neste trabalho, a maioria dos casos teve margens tumorais livres, totalizando 70,2% dos pacientes, assim como predomínio de casos com outros fatores de melhor prognóstico, como majoritariamente escore de Gleason abaixo de 7, PSA abaixo de 20, TNM favorável e uma minoria de episódios de recidiva bioquímica.

#### *Relativo à extensão extracapsular*

A extensão extracapsular esta presente entre 15-60% das biópsias em neoplasias de próstata [Mikel Houbanks, et al. (2014) e Sohayda, et al. (2000)]. Além de importante fator prognóstico, tem relação com maior recorrência bioquímica no pós-operatório. Da mesma forma, traz relevantes implicações terapêuticas, visto que está indicada ressecção cirúrgica mais ampla, objetivando minimizar o risco de margem positiva. Nesta pesquisa, foi detectada extensão extracapsular em 23,4% dos casos.

#### *Relativo ao escore de Gleason*

Na classificação de Gleason especifica-se inicialmente a pontuação do tipo histológico mais frequente e, em seguida do segundo mais frequente (ex. 3+4=7 ou 4+3=7). Nestas situações, há importante relevância prognóstica, uma vez que espera-se pior evolução em casos caracterizados como Gleason 7 4+3 em comparação com Gleason 7 3+4 (DELAHUNT, et al. 2012; EGEVAD, et al. 2016). Neste estudo os

escores de Gleason mais documentados foram o 6 (3+3), 7 (4+3) e 7 (3+4). Valores entre 5 e 7, não distinguem um câncer de crescimento lento ou rápido, dependendo esta evolução de outros fatores, como o tempo decorrido desde o diagnóstico. Esta pesquisa mostrou casos de escore de Gleason entre 5 e 8, sendo que a maioria dos casos apresentou escore de 6 e 7 com bom prognóstico, concordando de DeMarzo, et al. (2003) que em seus estudos sugeriu que a principal mudança prognóstica ocorre entre os escores 6 e 7. O presente trabalho corrobora com resultados de Shen e Abate-Shen (2010) que demonstraram bom desfecho em adenocarcinoma de próstata com escores inferiores a 7. O escore de Gleason é o mais fidedigno preditor clínico para progressão do adenocarcinoma de próstata. Pacientes com Gleason 7 ou maior, tem mais comumente extensão extraprostática da doença (Mikel Hubanks, et al 2014). Neste trabalho, entre os 7 casos com Gleason 7 (4+3), três tiveram detectada extensão extracapsular.

#### *Relativo ao comprometimento da vesícula seminal*

Conforme trabalho de Potter, et al. (2000), a vesícula seminal acometida é um preditor de pior prognóstico. Nesta pesquisa, houve dois casos com acometimento de vesícula seminal, correspondendo a classificação T3b

#### *Relativo à infiltração perineural*

Há tendência do adenocarcinoma de próstata a invasão e crescimento junto aos nervos prostáticos, extendendo a doença desde o órgão ao plexo nervoso pélvico. Trata-se de fenômeno chamado invasão ou infiltração perineural. Esta faz parte de mecanismo para extensão da neoplasia além da capsula. Acometendo entre 10-40% dos casos, é acompanhada de propriedades tumorais mais agressivas, bem como maior letalidade, conforme descrito no estudo de Zareba, et al. (2017). Nesta pesquisa foi detectada infiltração perineural em 51,1% dos pacientes, estando acima dos valores descritos nos trabalhos citados.

#### **Quanto aos marcadores**

Alford et al. em 2017 revisou estudos de 12 biomarcadores comercialmente disponíveis para diagnóstico e tratamento de câncer de próstata, tanto em fluidos corporais quanto em material de biópsia, verificando que um biomarcador não pode ser recomendado sobre outro neste momento. Além disso, os marcadores estudados ainda não devem ser usados como primeira linha no diagnóstico do câncer de próstata.

#### *c-MET*

Varkaris et al. em 2011 revisaram a relação de superexpressão por imunohistoquímica de c-MET em tecido de prostatectomia em adenocarcinoma de próstata, com fatores de mau prognóstico. Verificou que a expressão de c-MET aumenta ao longo dos estágios de desenvolvimento do câncer de próstata e metástase. Nesta pesquisa não foi demonstrada relação entre expressão positiva de c-MET e fatores de mau prognóstico, provavelmente devido ao baixo número de casos incluídos. Yin et al. (2017) estudaram a marcação de c-MET e de outra tirosina quinase semelhante, também derivada do proto-oncogene MET, chamada RON, em tecido prostático. Seleccionadas amostras de 10 pares de tecido de adenocarcinoma prostático e seu tecido sadio peritumoral correspondente. Por imunohistoquímica, foi confirmada grande expressão de c-MET e RON no tecido maligno e apenas mínima no tecido não canceroso. Neste estudo 32 dos 47 casos estudados tiveram expressão

positiva de c-MET. Nishida et al. estudaram 106 pacientes submetidos à prostatectomia radical por câncer de próstata. Foram detectadas células com impregnação de HGF em 45 pacientes. Demonstraram que aqueles cuja peça histológica avaliada por imunistoquímica com maior impregnação do ligante de c-MET, fator de crescimento de hepatócito (HGF), considerados com superexpressão do marcador, apresentavam maior incidência de recidiva bioquímica (NISHIDA, et al. 201544). Neste trabalho, dos 32 pacientes com marcação positiva de c-MET, 7 apresentaram recidiva bioquímica.

### **ABCB5**

Na busca realizada na revisão de literatura, não foram encontrados estudos relacionando a marcação do ABCB5 no câncer de próstata até o momento. No carcinoma colorretal, Wilson et al. descreveram rara detecção de ABCB5 em tecido saudável, mas relevante superexpressão em câncer de cólon. Ao contrário do carcinoma de colorretal, no total dos 47 casos estudados nesta pesquisa, apenas 5 tiveram marcação positiva para ABCB5. Guo, et al. (2018) demonstraram relação de expressão de ABCB5 em carcinoma colorretal com maior invasividade. Neste trabalho, dos 5 casos positivos para ABCB5, nenhum apresentou acometimento de margens cirúrgicas. Em 3 desses 5 foi verificada extensão extracapsular. Houve invasão de vesícula seminal em 1 destes 5 e infiltração perineural em 2. Yang et al. (2010) estudaram a relação entre superexpressão de ABCB5 em câncer de mama e sugeriram envolvimento do biomarcador com resistência terapêutica a doxorrubicina, ainda que não com mecanismo totalmente claro. Neste trabalho, não foi determinada relação entre marcação positiva de ABCB5 com os preditores de mau prognóstico avaliados.

### **Perspectivas**

O papel dos marcados biológicos no câncer de próstata ainda é incerto, pois apenas um pequeno número de marcadores foi avaliado de maneira adequada para que pudesse ser utilizado na clínica. Perspectiva futura seria dispor de vários marcadores que se complementassem e possibilitassem a detecção precoce e o tratamento ideal. Respondendo a uma pergunta antiga: Qual a previsão prognóstica e a melhor ação terapêutica? O processo de identificação e de validação para uso clínico de um marcador segue diversas etapas. Teste do marcador em tecido proveniente de biópsia com diagnóstico estabelecido do tumor, teste em biópsia de tecidos normais, testes em tecido com processo inflamatório e testes que possam ser usados em população de alto risco. Em relação à técnica utilizada, sugere-se que seja realizada a confirmação da expressão proteica pela expressão gênica, para melhor elucidação dos resultados. Realizar o aumento da amostra em novas pesquisas seria um caminho mais seguro no entendimento genético das alterações patológicas.

## **CONCLUSÕES**

Foi observada a existência de expressão dos biomarcadores c-MET e ABCB5 no adenocarcinoma de próstata. Porém, não houve correlação dela com fatores de mau prognóstico no adenocarcinoma da próstata.

## **REFERÊNCIAS**

ABCAM. **ANTI-BETA CATENIN ANTIBODY (AB16051)**. Acesso em: 14/05/2020. Disponível em: <<https://www.abcam.com/beta-catenin-antibody-ab16051.html>>

- ALFORD, A. V.; et al. The Use of Biomarkers in Prostate Cancer Screening and Treatment. **Rev Urol.** 2017; v. 19, n. 4, p. 221-234. DOI: 10.3909/riu0772.
- BIORBIT. **CDX2 ANTIBODY**. Acesso em: 15/05/2020. Disponível em < <https://www.biorbyt.com/cdx2-antibody-orb96285.html> >
- BIO-TECHNE. **HUMAN C-MYC ANTIBODY**. Acesso em: 12/05/2020. Disponível em:<: [https://www.bio-technne.com/p/antibodies/human-c-myc-antibody-9e10\\_mab3696](https://www.bio-technne.com/p/antibodies/human-c-myc-antibody-9e10_mab3696)>
- BORST, P.; ELFERINK, R. O. Mammalian ABC transporters in health and disease. **Annu Rev Biochem.** 2002;71:537-92. Doi: 10.1146/annurev.biochem.71.102301.093055.
- BUYOUNOUSKI, M. K.; et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **CA Cancer J Clin.** 2017; v. 67, n. 3, p. 245-253. DOI: 10.3322/caac.21391.
- CARNEIRO, A.; et al. The Role of Immunohistochemical Analysis as a Tool for the Diagnosis, Prognostic Evaluation and Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. **Front Oncol.** 2018; v. 8, p. 377. DOI: 10.3389/fonc.2018.00377.
- COMOGLIO, P. M.; GIORDANO, S.; TRUSOLINO, L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. **Nat Rev Drug Discov.** 2008; v. 7, n. 6, p. 504-16. doi: 10.1038/nrd2530.
- DE LA ROCA, R. L. R. F.; et al . Radical prostatectomy and positive surgical margins: relationship with prostate cancer outcome. **Int. braz j urol.** 2014; v. 40, n. 3, p. 306- 315. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.03.03.
- DELAHUNT, B.; et al. Gleason grading: past, present and future. **Histopathology.** 2012; v. 60, n. 1, p. 75-86. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04003.x.
- EGEVAD, L.; et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. **APMIS.** 2016; v. 124, n. 6, p. 433-5. DOI: 10.1111/apm.12533.
- EGGENER, S. E.; et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. **J Urol.** 2011; v. 185, n. 3, p. 869-75. doi: 10.1016/j.juro.2010.10.057.
- FILELLA, X.; et al. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer. **Pharmgenomics Pers Med.** 2018; v. 11, p. 83-94. doi: 10.2147/PGPM.S136026.
- FINE, S. W. Evolution in Prostate Cancer Staging: Pathology Updates From AJCC 8th Edition and Opportunities That Remain. **Adv Anat Pathol.** 2018; v. 25, n. 5, p. 327-332. DOI: 10.1097/PAP.000000000000200.
- FONSECA, T. P.; et al. Recidiva bioquímica em câncer de próstata: artigo de revisão. **Rev. bras. cancerol;** 2007, v. 53, n. 2, p. 167-172.
- FRANK, N. Y.; FRANK, M. H. ABCB5 gene amplification in human leukemia cells. **Leuk Res.** 2009; v. 33, n. 10, p. 1303-5. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.04.035.
- FRANK, N. Y.; et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. **Cancer Res.** 2005; v. 65, n. 10, p. 4320-33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3327.
- GRIMM, M.; et al. ABCB5 expression and cancer stem cell hypothesis in oral squamous cell carcinoma. **Eur J Cancer.** 2012; v. 48, n. 17, p. 3186-97. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.027.
- GUO, Q.; et al. ATP-binding cassette member B5 (ABCB5) promotes tumor cell invasiveness in human colorectal cancer. **J Biol Chem.** 2018; v. 293, n. 28, p. 11166-11178. doi: 10.1074/jbc.RA118.003187.
- HUANG, Y.; SADÉE, W. Membrane transporters and channels in chemoresistance and -sensitivity of tumor cells. **Cancer Lett.** 2006; v. 239, n. 2, p. 168-82. doi: 10.1016/j.canlet.2005.07.032.
- ILIC, D.; et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. **BMJ.** 2018; v. 362, p. k3519. DOI: 10.1136/bmj.k3519.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. **CÂNCER DE PRÓSTATA**. Acesso em: 21/10/2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-próstata>>

- IWAMOTO H, et al. Prognosis of patients with prostate cancer and middle range prostate - specific antigen levels of 20 - 100 ng / mL. **Int Braz J Urol**. 2019; v. 45, n. 1, p. 61-67. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0143.
- KLAASSEN, Z.; et al. Is clinical stage T2c prostate cancer an intermediate- or high- risk disease?. **Cancer**. 2015; v. 121, n. 9, p. 1414-1421. DOI:10.1002/cncr.29147
- KOHAAR, I.; PETROVICS, G.; SRIVASTAVA, S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. **Int J Mol Sci**. 2019; v. 20, n. 8, p. 1813. DOI: 10.3390/ijms20081813
- KUMAR, S.; MOHAN, A.; GULERIA, R. Biomarkers in cancer screening, research and detection: present and future: a review. **Biomarkers**. 2006; v. 11, n. 5, p. 385- 405. DOI: 10.1080/13547500600775011
- LAM, B.Q.; DAI, L.; QIN, Z. The role of HGF/c-MET signaling pathway in lymphoma. **J Hematol Oncol**, 2016; v.9, p.135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0366-y>
- MARTIN, N. E.; et al. Prognostic determinants in prostate cancer. **Cancer J**. 2011; v. 17, n. 6, p. 429-437. DOI:10.1097/PPO.0b013e31823b042c
- MARTINEZ, M. A. V.; et al. The prognostic significance of PSA as an indicator of age standardized relative survival: An analysis of the SEER database 2004-2014. **Journal of Clinical Oncology** 2018; v. 36, n. 15. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e18768
- MEILIANA, A.; WIJAYA, A. Biomarkers for Pca. **Indones Biomed J**. 2014; v. 6, n. 3, p. 123-36. DOI: 10.18585/inabj.v6i3.26
- MIGOWSKI, A.; SILVA, GA. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. **Rev. Saúde Pública** [online]. 2010, v. 44, n. 2, p.344-352. DOI:10.1590/S0034-89102010000200016.
- MIKEL HUBANKS, J.; et al. The presence of extracapsular extension is associated with an increased risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy for patients with seminal vesicle invasion and negative lymph nodes. **Urol Oncol**. 2014; v. 32, n. 1, p. 26.e1-7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.09.002.
- MOITRA, K.; et al. Molecular evolutionary analysis of ABCB5: the ancestral gene is a full transporter with potentially deleterious single nucleotide polymorphisms. **PLoS One**. 2011; v. 6, n. 1, p. e16318. doi: 10.1371/journal.pone.0016318.
- MORBECK, I. A. P.; et al. **DIRETRIZES ONCOLÓGICAS. CÂNCER DE PRÓSTATA**. Acesso em 20/10/2020. Disponível em: [https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncologicas\\_separata\\_Próstata.pdf](https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncologicas_separata_Próstata.pdf)
- MOTTET N, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. **Eur Urol**. 2017; v. 71, n. 4, p. 618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
- MURIITHI W, et al. ABC transporters and the hallmarks of cancer: roles in cancer aggressiveness beyond multidrug resistance. **Cancer Biol Med**. 2020; v. 17, n. 2, p. 253-269. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0284.
- NISHIDA, S.; et al. Expression of hepatocyte growth factor in prostate cancer may indicate a biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Anticancer Res**.2015; v. 35, n. 1, p. 413-8. PMID: 25550581.
- ORGAN, S. L.; TSAO, M. S. An overview of the c-MET signaling pathway. **Ther Adv Med Oncol**. 2011; v. 3, n. 1 Suppl, p. S7-S19. DOI: 10.1177/1758834011422556.
- PALLER, C. J.; ANTONARAKIS, E. S. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions. **Clin Adv Hematol Oncol**. 2013; v. 11, n. 1, p. 14-23.
- PERUZZI, B.; BOTTARO, D. P. Targeting the c-Met signaling pathway in cancer. **Clin Cancer Res**. 2006; v. 12, n. 12, p. 3657-60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0818. PMID: 16778093.
- PLOUSSARD, G.; et al. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. **BJU Int**. 2011; v. 107, n. 11, p. 1748-54. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09728.x.
- POULIQUEN, D. L.; et al. Biomarkers of tumor invasiveness in proteomics (Review). **Int J Oncol**. 2020; v. 57, n. 2, p. 409-432. DOI: 10.3892/ijo.2020.5075.

- RAWLA, P. Epidemiology of Prostate Cancer. **World J Oncol**. 2019; v. 10, n. 2, p. 63-89. DOI:10.14740/wjon1191
- REES, D. C.; JOHNSON, E.; LEWINSON, O. ABC transporters: the power to change. **Nat Rev Mol Cell Biol**. 2009; v. 10, n. 3, p. 218-27. DOI: 10.1038/nrm2646.
- SHEN, M. M.; ABATE-SHEN, C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. **Genes Dev**. 2010; v. 24, n. 18, p. 1967-2000. DOI:10.1101/gad.1965810
- SIU 2017. **PRESENCE OF ONLY CLINICAL STAGE T2C IS NOT SUFFICIENT TO BE CLASSIFIED AS HIGH RISK PROSTATE CANCER**. Acesso em 25/10/2020. Disponível em: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/siu-2017/siu-2017-prostate-cancer/99373-siu-2017-presence-of-only-clinical-stage-t2c-is-not-sufficient-to-be-classified-as-high-risk-prostate-cancer.html>
- SOHAYDA, C.; et al. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. **Urology**. 2000; v. 55, n. 3, p. 382-6. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)00458-6.
- SRIVASTAVA, A.; CREEK, D. J. Discovery and Validation of Clinical Biomarkers of Cancer: A Review Combining Metabolomics and Proteomics. **Proteomics**. 2019; v. 19, n. 10, p. e1700448. DOI: 10.1002/pmic.201700448.
- STREICHER, J.; et al. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. **Ther Adv Urol**. 2019; v. 11, p. 1756287219870074. DOI: 10.1177/1756287219870074.
- TERADA N, et al. Prognostic and predictive biomarkers in prostate cancer: latest evidence and clinical implications. **Ther Adv Med Oncol**. 2017; v. 9, n. 8, p. 565-573. DOI: 10.1177/1758834017719215.
- TOURINHO-BARBOSA, R.; et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean? **Int Braz J Urol**. 2018; v. 44, n. 1, p. 14-21. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0656.
- US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**. 2018; v. 319, n. 18, p. 1901-1913. DOI: 10.1001/jama.2018.3710.
- VALERO, J.; et al. Age, Gleason Score, and PSA are important prognostic factors for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. Results of The Uroncor Group (Uro-Oncological Tumors) of the Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR). **Clin Transl Oncol**. 2020; v. 22, n. 8, p. 1378-1389. DOI: 10.1007/s12094-019-02274-w.
- VARKARIS, A.; et al. The role of HGF/c-Met signaling in prostate cancer progression and c-Met inhibitors in clinical trials. **Expert Opin Investig Drugs**. 2011; v. 20, n. 12, p. 1677-84. DOI: 10.1517/13543784.2011.631523.
- VERHOEF, E. I.; et al. MET expression during prostate cancer progression. **Oncotarget**. 2016; v. 7, n. 21, p. 31029-36. doi: 10.18632/oncotarget.8829.
- WANG, S.; et al. ABCB5 promotes melanoma metastasis through enhancing NF- $\kappa$ B p65 protein stability. **Biochem Biophys Res Commun**. 2017; v. 492, n. 1, p. 18-26. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.052.
- WELCH, H. G. ALBERTSEN, P. C. Reconsidering Prostate Cancer Mortality - The Future of PSA Screening. **N Engl J Med**. 2020; v. 382, n. 16, p. 1557-1563. DOI: 10.1056/NEJMms1914228.
- WILSON, B. J.; et al. ABCB5 identifies a therapy-refractory tumor cell population in colorectal cancer patients. **Cancer Res**. 2011; v. 71, n. 15, p. 5307-16. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0221.
- YANG, J. Y.; et al. p-Glycoprotein ABCB5 and YB-1 expression plays a role in increased heterogeneity of breast cancer cells: correlations with cell fusion and doxorubicin resistance. **BMC Cancer**. 2010; v. 10, p. 388. doi: 10.1186/1471-2407-10-388.
- YANG, M.; et al. Expression of ABCB5 gene in hematological malignances and its significance. **Leuk Lymphoma**. 2012; v. 53, n. 6, 1211-5. DOI: 10.3109/10428194.2011.637214.
- YIN, B.; et al. RON and c-Met facilitate metastasis through the ERK signaling pathway in prostate cancer cells. **Oncol Rep**. 2017; v. 37, n. 6, p. 3209-3218. DOI: 10.3892/or.2017.5585.
- ZAREBA, P.; et al; Transdisciplinary Prostate Cancer Partnership (ToPCaP). Perineural Invasion and Risk of Lethal Prostate Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2017; v. 26, n. 5, p. 719-726. DOI:

10.1158/1055-9965.EPI-16-0237.

ZHANG, L.; et al. Surgical margin status and its impact on prostate cancer prognosis after radical prostatectomy: a meta-analysis. **World J Urol.** 2018; v. 36, n. 11, p.1803-1815. DOI: 10.1007/s00345-018-2333-4.

ZHENG, Z. et al. Tumor characteristics, treatments, and survival outcomes in prostate cancer patients with a PSA level <4ng/ml: a population-based study. **BMC Cancer.** 2020; v. 20, n. 1, p. 340. DOI: 10.1186/s12885-020-06827-z.

## Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.