



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
MÉDICO-CIRÚRGICAS

CARLOS GUSTAVO HIRTH

**FUS, PDSS2, SMAD4, CUL2 E HSPA9 NO TECIDO PROSTÁTICO: COMO
POSSÍVEIS MARCADORES DE AGRESSIVIDADE TUMORAL E RESPOSTA
À TERAPIA ADJUVANTE E DE RESGATE APÓS PROSTATECTOMIA**

FORTALEZA - CE

2021

CARLOS GUSTAVO HIRTH

FUS, PDSS2, SMAD4, CUL2 E HSPA9 NO TECIDO PROSTÁTICO: COMO
POSSÍVEIS MARCADORES DE AGRESSIVIDADE TUMORAL E RESPOSTA À
TERAPIA ADJUVANTE E DE RESGATE APÓS PROSTATECTOMIA

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de doutor. Linha de pesquisa: Mecanismos e Mediadores Envolvidos na Patogênese e no Crescimento Tumoral e no Processo Metastático; Área de concentração: Comportamento Biocelular em Neoplasias.

Orientadora: Prof.^a Dra. Conceição Aparecida Dornelas.

FORTALEZA – CE

2021



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

H576f Hirth, Carlos Gustavo.
FUS, PDSS2, SMAD4, CUL2 E HSPA9 no tecido prostático : como possíveis marcadores de
agressividade tumoral e resposta à terapia adjuvante e de resgate após prostatectomia / Carlos Gustavo
Hirth. – 2021.
90 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Conceição Aparecida Dronelas.

1. Neoplasias da próstata.. 2. Gradação de Tumores.. 3. Antígeno Prostático Específico.. 4. Prognóstico.. 5.
Prostatectomia. I. Título.

CDD 617

CARLOS GUSTAVO HIRTH

FUS, PDSS2, SMAD4, CUL2 E HSPA9 NO TECIDO PROSTÁTICO: COMO
POSSÍVEIS MARCADORES DE AGRESSIVIDADE TUMORAL E RESPOSTA À
TERAPIA ADJUVANTE E DE RESGATE APÓS PROSTATECTOMIA

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico Cirúrgicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de doutor. Área de concentração: Comportamento Biocelular em Neoplasias.
Orientador: Prof.^a Dra. Conceição Aparecida Dornelas.

Aprovada em: 15/04/2021.

BANCA EXAMINADORA

Professora Doutora Conceição Aparecida Dornelas (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Professor Doutor Celso Mario Costa Lara
Universidade do Estado do Rio de Janeiro e Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Professor Doutor Francisco Vagnaldo Fechine Jamaru
Universidade Federal do Ceará

Professor Doutor Wesley Lyevertton Correia Ribeiro
Universidade Federal do Ceará

Professor Doutor Paulo Roberto Carvalho de Almeida
Universidade Federal do Ceará

Aos meus pais

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará, pela permissão para realização do trabalho e auxílio na efetivação das reações de imuno-histoquímica.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, por ter proporcionado a possibilidade de realização dessa tese de Doutorado e pela agilidade e simplificação em quesitos não relacionados à realização da pesquisa propriamente dita.

À técnica do Laboratório de Patologia, do Centro de Referência do Diagnóstico do Câncer da Criança e do Adolescente, do Hospital Albert Sabin, Francisca Daniele Alves da Silva, pelo auxílio na confecção dos blocos de *tissue microarray*, corte de lâminas e coloração em HE.

À médica patologista Gislane Vasconcelos, pela colaboração na idealização do projeto, revisão de prontuários e análise de dados.

Ao ex-aluno da graduação de Medicina (bolsista de iniciação científica), Lúcio Alcântara Neto, pelo auxílio na revisão de prontuários.

Às técnicas do Laboratório de Patologia do Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará, Manuela Cristina Silva Sales, Shirley Queirós Pinheiro Ribeiro, Veralúcia Araújo da Silva, pelo auxílio na realização das reações de imuno-histoquímica.

Ao companheiro Bruno Lopes Vasconcelos, pela leitura e auxílio na correção gramatical da tese.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas Maria Luciene Vieira de Oliveira pelo imenso auxílio na parte burocrática.

A meio caminho entre a fê e a crítica está a estalagem da razão. A razão é a fê no que se pode compreender sem fê; mas é uma fê ainda porque compreender envolve pressupor que há qualquer coisa compreensível.
(BERNARDO SOARES/FERNANDO PESSOA, *O Livro do Desassossego*).

RESUMO

O adenocarcinoma prostático é a segunda neoplasia maligna mais prevalente em homens, havendo uma grande divergência no número de casos novos e mortalidade. Com efeito, a estratificação em riscos é importante na abordagem terapêutica. Uma série de marcadores é com frequência utilizada, com vistas a prever a evolução dos pacientes. Estudos recentes de proteômica sugerem que as proteínas FUS, PDSS2, DERL1, YBX1, pS6, SMAD4, CUL2 e HSPA9 são auxiliares nesta estratificação. Há poucos dados, porém, sobre esses marcadores e estes mostram-se, por vezes, contraditórios. No estudo ora relatado, objetivou-se avaliar a diferença de expressão destas proteínas, mediante a técnica de imuno-histoquímica, no tecido prostático, pesquisando a associação entre a marcação em padrões de Gleason 3 e 4 com os Grupos de Prognóstico da Sociedade Internacional de Uropatologia (ISUP), bem como a associação com agressividade relativamente à evolução clínico-laboratorial pós-operatória e pós-terapia de pacientes submetidos a prostatectomia. Para tanto, constituiu-se coorte retrospectiva com dados dos pacientes submetidos à prostatectomia. Realizaram-se reações de imuno-histoquímica em *tissue microarray* de amostras retiradas de tecido não neoplásico e neoplásico, comparando-se as diferenças de expressão. O adenocarcinoma foi subdividido em padrões de Gleason 3, 4 e 5. Calculou-se a razão de chance de amostragens de baixo grau estarem associadas com neoplasias de grau intermediário e alto grau, quando positivas, para os marcadores em teste. Calculou-se, também, a razão de chance de amostragens contendo padrões de Gleason 4 permanecerem como de grau intermediário ou alto grau. Adicionalmente, observou-se a associação entre a imunoexpressão na neoplasia e a evolução do nível sérico do PSA pós-operatório, pós-terapia adjuvante, pós-terapia de resgate e evolução com metástases sistêmicas. Incluíram-se no estudo 636 pacientes. A positividade para FUS, SMAD4 e HSPA9 em análise univariada, no adenocarcinoma padrão de Gleason 3, associou-se com maiores riscos para neoplasias pertencentes a Grupo Prognóstico ISUP>1, significância mantida por FUS e HSPA9 em análise multivariada. FUS, PDSS2, SMAD e HSPA9 associaram-se, quando positivos, no adenocarcinoma padrão de Gleason 4 com Grupo Prognóstico ISUP>2 e, na análise multivariada, FUS e SMAD4 mantiveram significância. Neoplasias positivas para FUS, PDSS2 e HSPA9 denotam maiores riscos para persistência bioquímica, recorrência bioquímica, falência bioquímica pós-prostatectomia e evolução sistêmica, no entanto, em comparação com os fatores prognósticos clássicos, não se mantiveram como fator

prognóstico independente. A imunopressão de FUS foi o único fator associado a falência bioquímica pós-hormonioterapia e radioterapia. CUL2 e HSPA9 se associaram em análise uni e multivariada com Falência Bioquímica pós Terapia de Resgate. DERL1, YBX1 e pS6 não exibiram marcação nos casos do estudo. Em conclusão, a imunomarcção de FUS e HSPA9 no adenocarcinoma de baixo grau aumenta a chance de adenocarcinomas de grau intermediário e alto, bem como a imunopressão de FUS e SMAD4 no adenocarcinoma padrão de Gleason 4 aumenta a chance de adenocarcinomas de graus intermediários e alto. Nenhum dos marcadores mantiveram-se como preditivos de evolução em análise multivariada, porém, FUS, CUL2 e HSPA9 exprimem potencial para prever evolução pós-hormonioterapia e/ou radioterapia de resgate.

Palavras-chave (DeCS): Neoplasias da próstata. Gradação de Tumores. Antígeno Prostático Específico. Prognóstico. Prostatectomia. Metástase neoplásica.

ABSTRACT

Prostatic adenocarcinoma is the second-most prevalent type of neoplasia in men, with a considerable divergence between the number of new cases and mortality. Thus, risk stratification is important when planning therapy. A range of markers have been proposed to predict disease development. Recent proteomic studies suggest proteins like FUS, PDSS2, DERL1, YBX1, pS6, SMAD4, CUL2 and HSPA9 may be useful in stratification, but little information is available on these markers and results have been inconsistent. In this study, we compared the expression of these markers by submitting prostatic tissue to immunohistochemical analysis, and tested for associations between Gleason patterns 3 and 4 and ISUP grade, as well as associations between aggressiveness and postoperative/post-therapy clinical and laboratory progress of patients submitted to prostatectomy. Using tissue microarrays in combination with immunohistochemistry, we determined the protein expression of samples of neoplastic and non-neoplastic tissue from a retrospective cohort of 636 prostatectomized patients. Adenocarcinoma was segregated into Gleason patterns 3, 4 and 5. We then calculated the odds ratio of low-grade samples being associated with intermediate or high-grade neoplasia when positive for the tested markers, and calculated the odds ratio of Gleason pattern 4 remaining as intermediate or high-grade neoplasia. We also studied the association between the immunoexpression of the markers in neoplastic tissue and progress of serum PSA levels after surgery, adjuvant therapy and salvage therapy period and progression to systemic disease. In the univariate analysis, positivity for FUS, SMAD4 and HSPA9 in Gleason pattern 3 adenocarcinoma was associated with higher risk of ISUP grade >1 neoplasia, with significance maintained for FUS and HSPA9 in the multivariate analysis. Gleason pattern 4 adenocarcinoma staining for FUS, PDSS2, SMAD4 and HSPA9 was associated with ISUP grade >2 neoplasia, with significance maintained for FUS and SMAD4 in the multivariate analysis. Staining for FUS, PDSS2 and HSPA9 displayed greater risk of biochemical persistence, biochemical recurrence, biochemical failure after prostatectomy and systemic disease, but was not an independent prognostic factor if compared to the classic prognostic factors. Immunoexpression of FUS was the only factor associated with biochemical failure after hormone therapy and salvage radiotherapy. CUL2 and HSPA9 were associated with biochemical failure after radiotherapy in both the univariate and multivariate analysis. No staining for DERL1, YBX1 and pS6 was observed in the study. In conclusion, staining for FUS and HSPA9 in low-grade adenocarcinoma increased the rate of intermediate or

high-grade adenocarcinoma, while staining for FUS and SMAD4 in Gleason pattern 4 tissues maintain intermediated risk or high risk. None of the markers showed significance as progress predictors in multivariate analysis. FUS, CUL2 and HSPA9 revealed a potential for the prediction of disease progress following hormone and/or radiotherapy.

Key Worlds (MeSH): Gleason score. Cancer prognosis. Radical prostatectomy. Biochemical recurrence. Biochemical persistence. Metastatic prostatic neoplasm.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Graduação do escore de Gleason: **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 2 – Desenho esquemático de bloco receptor de *tissue microarray* **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 3 – Resumo gráfico evolutivo dos pacientes submetidos à prostatectomia... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 4 – Fotomicrografia da imunomarcção nuclear de FUS na neoplasia..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 5 – Painel de fotomicrografias imunomarcção de PDSS2 no tecido prostático **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 6 – Fotomicrografia com imunomarcção de SMAD4 no epitélio neoplásico **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 7 – Fotomicrografia da imunomarcção de CUL2 no tecido prostático **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 8 – Fotomicrografia da imunomarcção de HSPA9 no tecido prostático **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Parâmetros demográficos, laboratoriais e morfológicos dos pacientes submetidos a prostatectomia radical.....**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 2 – Dados evolutivos da série de pacientes submetidos a prostatectomia radical**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 3 – Número de fragmentos representativos de tecido prostático e neoplasia nos TMA, conforme marcador**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 4 – Comparação da marcação imuno-histoquímica entre o não neoplásico e o neoplásico**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 5 – Regressão Logística Binária Univariada em relação à imunoexpressão de FUS, PDSS2, CUL2, SMAD4 e HSPA9 no adenocarcinoma-padrão de Gleason 3 com Grupo Prognóstico ISUP>1**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6 – Regressão Logística Binária Multivariada em relação à imunoexpressão de FUS, SMAD4 e HSPA9 no adenocarcinoma-padrão de Gleason 3 com Grupo Prognóstico ISUP>1**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 7 – Regressão Logística Binária Multivariada em relação à imunoexpressão de FUS, e HSPA9 no adenocarcinoma-padrão de Gleason 3 com Grupo Prognóstico ISUP>1**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 8 – Regressão Logística Binária Univariada em relação à imunoexpressão de FUS, PDSS2CUL2, SMAD4 e HSPA9 no adenocarcinoma-padrão de Gleason 4 com Grupo Prognóstico ISUP>2**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 9 – Regressão Logística Binária Multivariada em relação à imunoexpressão de FUS, PDSS2, SMAD4 e HSPA9 no adenocarcinoma-padrão de Gleason 4 com Grupo Prognóstico ISUP>2..**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 10 – Regressão de Cox Univariada com imunoexpressão de FUS em relação à EVOLUÇÃO.....**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 11 – Regressão de Cox Multivariada com imunoexpressão de FUS em relação à PERSISTÊNCIA BIOQUÍMICA...**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 12 – Regressão de Cox Multivariada com imunoexpressão de FUS em relação à RECORRÊNCIA BIOQUÍMICA ..**Erro! Indicador não definido.**

- Tabela 13 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de FUS em relação à FALÊNCIA BIOQUÍMICA PÓS-PROSTATECTOMIA **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 14 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de FUS em relação à EVOLUÇÃO SISTÊMICA **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 15 – Regressão de Cox Univariada com imunexpressão de PDSS2 em relação à EVOLUÇÃO **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 16 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de PDSS2 em relação à PERSISTÊNCIA BIOQUÍMICA... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 17 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de PDSS2 em relação à RECORRÊNCIA BIOQUÍMICA .. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 18 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de PDSS2 em relação à FALÊNCIA BIOQUÍMICA PÓS-PROSTATECTOMIA **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 19 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de PDSS2 em relação à EVOLUÇÃO SISTÊMICA **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 20 – Regressão de Cox Univariada com imunexpressão de SMAD4 em relação à EVOLUÇÃO **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 21 – Regressão de Cox Univariada com imunexpressão de CUL2 em relação à EVOLUÇÃO **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 22 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de CUL2 em relação à FALÊNCIA BIOQUÍMICA PÓS-TERAPIA DE RESGATE **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 23 – Regressão de Cox Univariada com imunexpressão de HSPA9 em relação à EVOLUÇÃO **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 24 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de HSPA9 em relação à PERSISTÊNCIA BIOQUÍMICA... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 25 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de HSPA9 em relação à FALÊNCIA BIOQUÍMICA PÓS-PROSTATECTOMIA **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 26 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de HSPA9 em relação à FALÊNCIA BIOQUÍMICA PÓS-RADIOTERAPIA DE RESGATE **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 27 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de HSPA9 em relação à FALÊNCIA BIOQUÍMICA PÓS-TERAPIA DE RESGATE **Erro!**
Indicador não definido.

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Razão de Chances e Intervalo de Confiança de 95% relativa à imunoexpressão no adenocarcinoma padrão de Gleason 3 e Grupo Prognóstico ISUP>1 em Regressão Logística Binária Univariada **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 2 – Razão de Chances e Intervalo de Confiança de 95% relativa à imunoexpressão no adenocarcinoma padrão de Gleason 3 e Grupo Prognóstico ISUP>1 em Regressão Logística Binária Multivariada..... **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 3 – Razão de Chances e Intervalo de Confiança de 95% relativa à imunoexpressão no adenocarcinoma padrão de Gleason 3 e Grupo Prognóstico ISUP>1 em Regressão Logística Binária Multivariada..... **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 4 – Razão de Chances e Intervalo de Confiança de 95% relativa à imunoexpressão no adenocarcinoma padrão de Gleason 4 e Grupo Prognóstico ISUP>2 em Regressão Logística Binária Univariada **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 5 – Razão de Chances e Intervalo de Confiança de 95% relativa à imunoexpressão no adenocarcinoma padrão de Gleason 4 e Grupo Prognóstico ISUP>2 em Regressão Logística Binária Univariada **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 6 – Regressão de Cox Univariada em relação à imunoexpressão de FUS e Evolução **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 7 – Regressão de Cox Multivariada com imunoexpressão de FUS e Evolução **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 8 – Regressão de Cox Univariada com imunoexpressão de PDSS2 e Evolução **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 9 – Regressão de Cox Multivariada com imunoexpressão de PDSS2 e Evolução **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 10 – Regressão de Cox Univariada com imunoexpressão de SMAD4 e Evolução **Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 11 – Regressão de Cox Univariada com imunoexpressão de CUL2 e Evolução **Erro! Indicador não definido.**

- Gráfico 12 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de CUL2 e
Falência Bioquímica pós-Terapia de Regate .**Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 13 – Regressão de Cox Univariada com imunexpressão de HSPA9 e
Evolução**Erro! Indicador não definido.**
- Gráfico 14 – Regressão de Cox Multivariada com imunexpressão de HSPA9 e
Evolução**Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Ilustração A1 – Dados de curva ROC para intensidade x extensão de FUS em relação à FBPR.....**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A2 – Dados de curva ROC para intensidade x extensão de PDSS2 em relação à FBPR.....**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A3 – Dados de curva ROC para intensidade x extensão de SMAD4 em relação à FBPR.....**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A4 – Dados de curva ROC para intensidade x extensão de CUL2 em relação à FBPR.....**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A5 – Dados de curva ROC para intensidade x extensão de HSPA9 em relação à FBPR.....**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A6 – Curvas de Kaplan-Meier com imunexpressão de FUS em relação à PB, RB, FBAdj, FBPR, FBRxT e FBHT e RXT**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A7 – Curvas de Kaplan-Meier com imunexpressão de FUS em relação à FBResgate e ES**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A8 – Curvas de Kaplan-Meier com imunexpressão de PDSS2 em relação à PB, RB, FBAdj, FBPR, FBRxT e FBHT e RXT**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A9 – Curvas de Kaplan-Meier com imunexpressão de PDSS2 em relação à FBResgate e ES.....**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A10 – Curvas de Kaplan-Meier com imunexpressão de SMAD4 em relação à PB, RB, FBAdj, FBPR, FBRxT e FBHT e RXT**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A11 – Curvas de Kaplan-Meier com imunexpressão de SMAD4 em relação à FBResgate e ES.....**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A12 – Curvas de Kaplan-Meier com imunexpressão de CUL2 em relação à PB, RB, FBAdj, FBPR, FBRxT e FBHT e RXT**Erro! Indicador não definido.**
- Ilustração A13 – Curvas de Kaplan-Meier com imunexpressão de CUL2 em relação à FBResgate e ES.....**Erro! Indicador não definido.**

Ilustração A14 – Curvas de Kaplan-Meier com imunoexpressão de HSPA9 em relação à PB, RB, FBA_{adj}, FBPR, FBR_{xT} e FBHT e RXT **Erro!**

Indicador não definido.

Ilustração A15 – Curvas de Kaplan-Meier com imunoexpressão de HSPA9 em relação à FBResgate e ES **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Três Dimensões
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATP	Adenosina Trifosfato
CAPRA	<i>Cancer of the Prostate Risk Assessment</i>
CoQ10	Coenzima Q10
CUL2	Membro 2 da Família de Proteínas Cullina
DERL1	Derlin 1
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> - Ácido dexossiribonucleico
ES	Evolução Sistêmica
EWS	<i>Ewing's Sarcoma</i> – Sarcoma de Ewing
FBAdj	Falência Bioquímica pós-Adjuvância
FBHT e RxT	Falência Bioquímica pós-Hormioterapia e Radioterapia
FBHT	Falência Bioquímica pós-Hormonioterapia
FBPR	Falência Bioquímica pós-Prostatectomia
FBResgate	Falência Bioquímica pós-Terapia de Resgate
FBRxT	Falência Bioquímica pós-Radioterapia
FUS	Fusionado em Sarcoma
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone - Hormônio Regulador de Gonadotrofinas
Gy	Gray
HE	Hematoxilina e Eosina
HIF	<i>Hypoxia Inducible Factor</i> – Fator Induzido por Hipóxia
HPV	<i>Human papiloma virus</i> – Vírus do Papiloma Humano.
HR	<i>Hazard Ratios</i>
HSP	<i>Heat-Shock Protein</i> – Família de Proteínas de Choque Térmico
HSP40	<i>Heat-Shock Protein 40</i> – Proteínas de Choque Térmico 40
HSP70	<i>Heat-Shock Protein 70</i> – Proteínas de Choque Térmico 70
HSP90	<i>Heat-Shock Protein 90</i> – Proteínas de Choque Térmico 90
HSPA9	<i>Heat-Shock Protein Family A (HSP70) Member 9</i> – Membro 9 da Família de Proteínas de Choque Térmico 70
HT e RxT	Hormonioterapia e Radioterapia
HT	Hormonioterapia

IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
ISUP	<i>International Society Urological Pathology</i> - Sociedade Internacional de Uropatologistas
LNCaP	Linhagem de Células Cancerígenas Prostáticas
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i> – Ácido Ribonucleico Mensageira
N	Estadiamento Linfonodos
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	Persistência Bioquímica
PDSS2	Prenilidifosfatase Sintase Subunidade 2
pH	Potencial de Hidrogênio
PI3K	Phosphatidylinositol-4-phosphatase 3-Kinase - Fosfoinositol-3-Quinase
pS6	Proteína S6 Ribossômica Fosforilada
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i> - Antígeno Prostático Específico
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
RA	Receptor de andrógeno
RB	Recorrência Bioquímica
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> – Espécimes Reativas de Oxigênio
RxT	Radioterapia
SMAD2	Membro 2 da Família de Proteínas SMAD
SMAD3	Membro 3 da Família de Proteínas SMAD
SMAD4	Membro 4 da Família de Proteínas SMAD
T	Estadiamento Tumor
TAF15	Fator 15 Associado a Proteína de Ligação TATA
TET	<i>Ten-eleven Translocation Family Protein</i>
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i> – Fator de Crescimento Transformador Beta
TLS	Translocado em Lipossarcoma
TMA	<i>Tissue Microarrays</i>
VHL	Von Hippel-Lindau
YBX1	Proteína 1 de Ligação a Y-Box
Zn	Zinco

LISTA DE SÍMBOLOS

\pm	Mais ou menos
\geq	Maior ou igual a
\leq	Menor ou igual a
$>$	Maior do que
$<$	Menor do que
®	Marca Registrada
α	Alfa
β	Beta
p	Significância estatística

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
1.1 Câncer de Próstata	Erro! Indicador não definido.
1.2 Terapia Adjuvante, Terapia de Resgate e Evolução...	Erro! Indicador não definido.
1.3 Fatores prognósticos	Erro! Indicador não definido.
1.3.1 Fusionado em Sarcoma (FUS).....	Erro! Indicador não definido.
1.3.2 Prenildifosfatase Sintase Subunidade 2 (PDSS2)....	Erro! Indicador não definido.
1.3.3 Derlin 1 (DERL1).....	Erro! Indicador não definido.
1.3.4 Proteína 1 de Ligação a Y-Box (YBX1)	Erro! Indicador não definido.
1.3.5 Proteína S6 Ribossômica Fosforilada (pS6).....	Erro! Indicador não definido.
1.3.6 Membro 4 da Família SMAD (SMAD4).....	Erro! Indicador não definido.
1.3.7 Membro 2 da Família de Proteínas Cullina (CUL2)	Erro! Indicador não definido.
1.3.8 Membro 9 da Família de Proteínas de Choque Térmico 70 (HSPA9)	Erro!
Indicador não definido.	
1.4 Justificativa.....	Erro! Indicador não definido.
2 OBJETIVOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.1 Objetivo Geral	Erro! Indicador não definido.
2.2 Objetivos Específicos	Erro! Indicador não definido.
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.1 Ética	Erro! Indicador não definido.
3.2 Desenho	Erro! Indicador não definido.
3.3 Local de Realização.....	Erro! Indicador não definido.
3.4 Participantes	Erro! Indicador não definido.
3.4.1 Critérios de Inclusão	Erro! Indicador não definido.
3.4.2 Critérios de Exclusão.....	Erro! Indicador não definido.
3.5 Procedimentos para coleta de dados	Erro! Indicador não definido.
3.6 Variáveis Independentes com Medidas e Categorização	Erro! Indicador não
definido.	
3.7 Determinação dos pontos de corte.....	Erro! Indicador não definido.
3.7 Desfechos	Erro! Indicador não definido.
3.7.1 Desfechos em relação à agressividade da neoplasia	Erro! Indicador não
definido.	
3.7.2 Desfechos de Resposta ao Tratamento	Erro! Indicador não definido.

3.8 Análise estatística	Erro! Indicador não definido.
4 RESULTADOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.1 Características clinicopatológicas.....	Erro! Indicador não definido.
4.2 Dados evolutivos e de seguimento	Erro! Indicador não definido.
4.3 Imuno-histoquímica.....	Erro! Indicador não definido.
4.3.1 Representação e localização celular da marcação imuno-histoquímica.....	Erro!
	Indicador não definido.
4.3.2 Determinação de pontos de corte.....	Erro! Indicador não definido.
4.3.3 Comparação entre a marcação entre o não-neoplásico e no neoplásico.....	Erro!
	Indicador não definido.
4.3.4 Padrão de Gleason 3 com Grupo Prognóstico ISUP>1	Erro! Indicador não
	definido.
4.3.5 Padrão de Gleason 4 com Grupo Prognóstico ISUP >2	Erro! Indicador não
	definido.
4.3.6 FUS e evolução.....	Erro! Indicador não definido.
4.3.7 PDSS2 e evolução	Erro! Indicador não definido.
4.3.8 SMAD4 e evolução	Erro! Indicador não definido.
4.3.9 CUL2 e evolução	Erro! Indicador não definido.
4.3.10 HSPA9 e evolução.....	Erro! Indicador não definido.
5 DISCUSSÃO.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
5.1 Características clinicopatológicas e evolutivas	Erro! Indicador não definido.
5.2 Imuno-histoquímica.....	Erro! Indicador não definido.
5.2.1 FUS.....	Erro! Indicador não definido.
5.2.2 PDSS2.....	Erro! Indicador não definido.
5.2.3 DERL1, YBX1, pS6 e SMAD4.....	Erro! Indicador não definido.
5.2.4 CUL2	Erro! Indicador não definido.
5.2.5 HSPA9.....	Erro! Indicador não definido.
5.3 Considerações finais.....	Erro! Indicador não definido.
6 CONCLUSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
REFERÊNCIAS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
APÊNDICE A – ANÁLISE ESTATÍSTICA SUPLEMENTAR... ERRO! INDICADOR NÃO	
DEFINIDO.	

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA EM SERES HUMANOS ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ANEXO B – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ANEXO C – ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO..... ERRO! INDICADOR NÃO
DEFINIDO.