



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE MESTRADO EM GENÉTICA

**AVALIAÇÃO CIENCIOMÉTRICA DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA,
UTILIZANDO O FISH COMO FERRAMENTA CITOMOLECULAR PARA
ANÁLISE DO GENE *PTEN*, NA BASE DE DADOS SCOPUS NO PERÍODO DE
2005 A 2015.**

WILLAME DE ARAÚJO LUZ

Goiânia – GO
©2016



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE MESTRADO EM GENÉTICA

**AVALIAÇÃO CIENCIOMÉTRICA DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA,
UTILIZANDO O FISH COMO FERRAMENTA CITOMOLECULAR PARA
ANÁLISE DO GENE *PTEN*, NA BASE DE DADOS SCOPUS NO PERÍODO DE
2005 A 2015.**

WILLAME DE ARAÚJO LUZ

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Carlos da Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Genética.

L979a Luz, Willame de Araújo
Avaliação Cienciométrica do Adenocarcinoma de Próstata,
utilizando o Fish como ferramenta Citomolecular para
análise do Gene PTEN, na base de dados Scopus no período
de 2005 a 2015 [manuscrito] / Willame de Araújo Luz.--
2016.
65 f.; il.; 30 cm

Texto em português com resumo em inglês.
Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade
Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação STRICTO
SENSU em Genética, Goiânia, 2016
Inclui referências

1. Próstata - Câncer. 2. Próstata - Doenças. I.Silva,
Cláudio Carlos da. II.Pontifícia Universidade Católica
de Goiás. III. Título.

CDU: Ed. 2 -- 616.65-006.6(043)



**PUC
GOIÁS**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

Av. Universitária, 1069 ● Setor Universitário
Caixa Postal 86 ● CEP 74605-010
Goiânia ● Goiás ● Brasil
Fone: (62) 3946.1070 ● Fax: (62) 3946.1070
www.pucgoias.edu.br ● prope@pucgoias.edu.br

ATA COMPLEMENTAR Nº 113/2016

MESTRADO EM GENÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

DISCENTE: WILLAME DE ARAÚJO LUZ

DEFENDIDA EM 10 DE MARÇO DE 2016 E Aprovado COM CONCEITO.....A.....

O título foi alterado () não ()sim _____

BANCA EXAMINADORA

Cláudio

.....
Prof Dr. Cláudio Carlos da Silva / PUC Goiás
(presidente-orientador)

Aparecido

.....
Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz / PUC Goiás
(Membro interno)

Thais

.....
Profa. Dra. Thais Cidália Vieira Gigonzac/ UEG
(membro externo)

Ao Nosso Senhor e à minha amada família, dedico.

AGRADECIMENTOS

Como um indivíduo de fé, e muita mesmo, agradeço à Deus, todo poderoso, que tudo pode e nos faz sermos pessoas de bem, por sempre fazer acreditar em mim, mesmo nas maiores dificuldades e dúvidas em relação à minha própria capacidade. Sem Ele, tudo que vivi e transpus até hoje, não teria conseguido.

À Nossa Senhora de Fátima, minha santa iluminada, que usou de sua luz para me guiar nesses caminhos, nem sempre retos, que a vida nos obriga a passar, mas com seu auxílio, tive sabedoria para poder enfrentá-los.

*Aos meus pilares, meus pais, **Maria das Neves Araújo Luz e Raimundo Nonato de Araújo Luz**, que com simplicidade e dedicação, sem esboçar cansaço, me fez enxergar que a vida só vale a pena se fizermos o bem e, somente com o estudo é que poderemos dar a nossa contribuição positiva à sociedade.*

*Aos meus irmãos, **Valmir** (in memorian), **Denildo, Leila e Laise**, pela força e torcida que tem por mim.*

*Aos meus amores, meus sobrinhos queridos, que são como filhos para mim, **Layla Eduarda, Ana Larissa e Thomas**, amor que não cabe mim.*

*Aos meus amigos, os melhores que existem, em especial ao **Gledystone Samuel**, por traduzir meu resumo.*

*Ao meu orientador Prof. Dr. **Cláudio Carlos da Silva**, pela sua paciência e compreensão. Obrigado pela aceitação em ser meu orientador e pelos seus ensinamentos.*

A todos os professores do Mestrado em Genética da PUC Goiás que passaram por mim, sei da importância e da dedicação de cada um.

*A secretária do mestrado, **Alessandra Malta**, pela sua disponibilidade e orientações nas nossas dúvidas.*

*Aos amigos da 7ª Turma do Mestrado em Genética da PUC Goiás, foi muito bom tê-los conhecidos. Em especial a **Marina Machado**, pela sua amizade.*

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
EPÍGRAFE	V
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	X
RESUMO	12
ABSTRACT	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1. Próstata	19
2.2. Adenocarcinoma de Próstata (CaP)	22
2.3. Diagnóstico do Adenocarcinoma de Próstata	25
2.4. Estadiamento Clínico do Adenocarcinoma da Próstata	28
2.5. Epidemiologia do CaP	30
2.6. Etiologia e fatores de risco do CaP	34
2.7. Gene <i>PTEN</i> como Marcador Molecular no CaP	36
2.8. FISH - “Fluorescence ‘ <i>in situ</i> ’ hybridization”	38
2.9. Cienciometria	41
3. OBJETIVOS	43
3.1. Objetivo Geral	43
3.2. Objetivos Específicos	43
4. MATERIAL E MÉTODOS	44
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Desenho esquemático do processo de transformação de uma célula normal em célula cancerosa	16
Figura 2.	Anatomia zonal da glândula da próstata. DE: ductos ejaculatórios; UP: uretra proximal; VS: vesículas seminais; EFA: estroma fibromuscular anterior; ZT: zona de transição; ZC: zona central; ZP: zona periférica	20
Figura 3.	Corte transversal da próstata: <i>verumontanum</i> , em coloração em hematoxilina-eosina (HE) com aumento de 80X	22
Figura 4.	Distribuição proporcional do tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014, exceto pele não melanoma	32
Figura 5.	Taxas brutas de incidência estimadas para 2014 por sexo, segundo Estado e capital, Goiás	32
Figura 6.	Incidência e porcentagem de câncer de próstata nas regiões brasileiras	33
Figura 7.	Ideograma do padrão de bandas do cromossomo humano, indicando a localização cromossômica do gene PTEN em 10q23.3	36
Figura 8.	Representação esquemática simplificada da técnica de FISH	39
Figura 9.	Distribuição da quantidade de artigos publicados na área de genética, no período de 2005 a 2015, indexados no SCOPUS ...	46
Figura 10.	Porcentagem e número de artigos publicados de acordo com o tipo de pesquisa	47
Figura 11.	Número de artigos publicados por periódicos analisados na base de dados SCOPUS	48
Figura 12.	Nomes dos 10 autores que mais publicaram artigos no tema pesquisado	49
Figura 13.	Descrição dos 14 países que publicaram ao longo do tempo da pesquisa (2005-2015)	50
Figura 14.	Principais áreas científicas de publicação dos estudos relacionados ao CaP no intervalo de 2005 a 2015, indexados no SCOPUS	51

Figura 15.	As cinco principais palavras-chave utilizadas nas publicações referentes a pesquisa realizada	52
Figura 16.	Principais filiações institucionais dos autores que mais publicaram sobre o câncer de próstata utilizando a FISH para análise do gene PTEN	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Tabela que indica a composição histológica e origens embrionárias das várias zonas da próstata	21
Tabela 2.	Valores médios e máximos do PSA em relação à idade	27
Tabela 3.	Proposta do consenso internacional do Estadiamento do CaP	29
Tabela 4.	História familiar em relação ao risco relativo e absoluto do CaP.	34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AKT: Proteína quinase, do inglês: *Murine Thymomna Viral Oncogene Homolog*

CaP: Adenocarcinoma da Próstata

ED: Ductos Ejaculatórios

EFA: Estroma Fibromuscular Anterior

FI: Fator de Impacto, do inglês: *Impact Factor*

FISH: Hibridação Fluorescente ‘*in situ*’, do inglês: Fluorescence “*in situ*” Hybridization

FITC: Isotiocianato de fluoresceína

GST: Gene Supressor Tumoral, do inglês: *Tumor Supressor Gene*

HE: Hematoxilina-eosina

HPB: Hiperplasia Benigna da Próstata

IARC: Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer, do inglês: *International Agency for Research on Cancer*.

INCA: Instituto Nacional do Câncer

JCR - *Journal Citation Reports*

kDa: Quilodálon

LOH - Perda de heterozigose, do inglês: *Loss of Heterozigosity*

MESH - Medical Subject Headings

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAP: Fosfatase Ácida Prostática

PI3K: fosfatidilinositol-3-quinase

PSA: Antígeno Específico da Próstata, do inglês: *Prostate-Especific Antigen*.

PTP: Proteína Tirosina Fosfatase

PTEN: do inglês, *Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome Ten*

SUS: Sistema Único de Saúde

SV: Vesículas Seminais

TRITC - Vermelho Texas isotiocianato

UICC: União Internacional Contra o Câncer

ZC: Zona Central

ZP: Zona Periférica

ZT: Zona de Transição

RESUMO

O câncer é definido como uma enfermidade multicausal crônica, caracterizada pelo crescimento descontrolado das células, que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. É um importante problema de saúde pública em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento, devido ao acelerado crescimento da população de faixa etária mais elevada. Esse estudo cienciométrico se deteve na avaliação do adenocarcinoma de próstata utilizando a *FISH* como ferramenta citomolecular para análise do gene *PTEN*, na base de dados SCOPUS no período de 2005 a 2015. Para isso, o levantamento do estudo foi realizado utilizando as palavras-chave: “*prostatic neoplasms and PTEN and FISH*”. Diferentes abordagens foram realizadas para se fazer a análise da produção científica dos artigos incluídos nesse estudo como: tipo de publicação (experimental ou revisão), número de artigos/ano, autores, áreas científicas, revistas, fator de impacto das revistas que mais publicaram, dentre outros. Como resultado, observou-se que a quantidade de publicações ao longo do período estudado sofre uma variação no decorrer dos dez anos. Revistas pertencentes a países desenvolvidos, mostram que estes investem em pesquisa de ponta e são dominantes quanto ao seu prestígio científico. A produção científica brasileira tem crescido significativamente nos últimos anos, o impacto intelectual, social e econômico das publicações produzidas no Brasil continua com baixa significância e tem muito a crescer, fato esse que deve ser alterado com maiores investimentos financeiros por parte governamental quanto das instituições privadas, na área de produção científica, melhorando assim, a credibilidade das instituições de pesquisa e dos nossos pesquisadores. Portanto, conclui-se que nesta análise cienciométrica, foram apresentados os dados de estudos quantitativos sobre o adenocarcinoma de próstata, evidenciando a importância de cada um dos objetivos propostos, buscando alternativas para melhorar o crescimento da ciência e a visibilidade das produções sobre este tema no contexto da atividade científica mundial.

Palavras-chave: câncer de próstata, fator de impacto, cienciométrica, produção científica

ABSTRACT

Cancer is defined as a chronic multifactorial disease, characterized by the uncontrolled growth of cells that invade tissues and organs and can spread to other body regions. It's a major public health problem worldwide, especially in developing countries due to the accelerated growth of the population of higher age group. This scientometric study emphasized in the evaluation of prostate adenocarcinoma using FISH as citomolecular tool for analysis of the *PTEN* gene in Scopus database in the period 2005-2015. The study survey was conducted using the keywords: "prostatic neoplasms and *PTEN* and FISH". Different approaches have been made to go through the analysis of the scientific production of the articles included in this study as the type of publication (experimental or review), the number of articles / year, authors, scientific areas, journals, impact factor of the journals that published, among others. As a result, it was observed that the number of publications throughout the study period undergoes variation over ten years. Magazines belonging to developed countries show that they invest in cutting-edge research and are dominant as to its scientific prestige. The Brazilian scientific production has grown significantly in recent years. The intellectual, social and economic impact of publications produced in Brazil is still low significance and has much to grow, a fact that should be changed with greater financial investment by government as private institutions in scientific production area, thus improving the credibility of research institutions and our researchers. Therefore, it is concluded that this scientometrical analysis have shown the quantitative studies on prostate carcinoma, highlighting the importance of each of the proposed objectives, seeking alternatives to improve the growth of science and the visibility of productions on this topic in the global scientific activity.

Keywords: prostate cancer, impact factor, scientometrics, scientific production

1 INTRODUÇÃO

O câncer tem sido definido como uma enfermidade multicausal crônica, caracterizada pelo crescimento descontrolado das células, que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo (WCRF, 1997). Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células) e/ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor benigno significa corresponde a uma massa localizada de células que se multiplicam mais vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida aos pacientes (BRASIL, 2015).

A presença do câncer na humanidade já é conhecida há milênios. No entanto, registros que designam a causa das mortes como câncer passaram a existir na Europa apenas a partir do século XVIII. Desde então, observou-se o aumento constante nas taxas de mortalidade por câncer, que parecem acentuar-se após o século XIX, com a chegada da industrialização (WHO, 1998). O câncer tem aparecido como um importante problema de saúde pública em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento, devido ao acelerado crescimento da população de faixa etária mais elevada (MACHADO *et al.*, 2009).

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais. De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais, como: o tabagismo, hábitos alimentares, alcoolismo, hábitos sexuais, medicamentos, fatores ocupacionais e radiação solar. Os fatores de risco ambientais de câncer são denominados cancerígenos ou carcinógenos. Esses fatores atuam alterando a estrutura molecular do DNA das células (BRASIL, 2015).

A carcinogênese é um processo complexo, ainda pouco compreendido, que ocorre em múltiplas etapas nas quais as células se tornam malignas através de uma série de mutações progressivas e cumulativas. Tais mutações surgem a partir de lesões provocadas pela interação de agentes físicos, químicos e/ou biológicos com o material genético das células hospedeiras. Embora essas células disponham de mecanismos de reparo que

removam, eficientemente, a maior parte das lesões introduzidas em seu DNA, uma pequena parcela delas não são reparadas ou são reparadas de forma incorreta. Como consequência surgem as mutações. O processo de transformação neoplásica se inicia quando estas mutações alteram a função de genes que regulam direta ou indiretamente a proliferação ou a sobrevivência das células, como os proto-oncogenes e genes supressores de tumor (MACLEOD, 2000).

Para o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (INCA, 2015), o processo de carcinogênese, ou seja, de formação do câncer, em geral se dá lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere e dê origem a um tumor visível. Essas células alteradas passam então a se comportar de forma anormal, multiplicando-se de maneira descontrolada.

No estágio de iniciação, as células sofrem o efeito dos agentes cancerígenos ou carcinógenos que provocam modificações em alguns de seus genes. Nesta fase as células se encontram, geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. No estágio de promoção, as células geneticamente alteradas, ou seja, "iniciadas", sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. O estágio de progressão, é caracterizada pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesse estágio o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença. Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados agentes oncoaceleradores ou carcinógenos, sendo esses estágios mostrados na Figura 1 (ALMEIDA *et al.*, 2005).

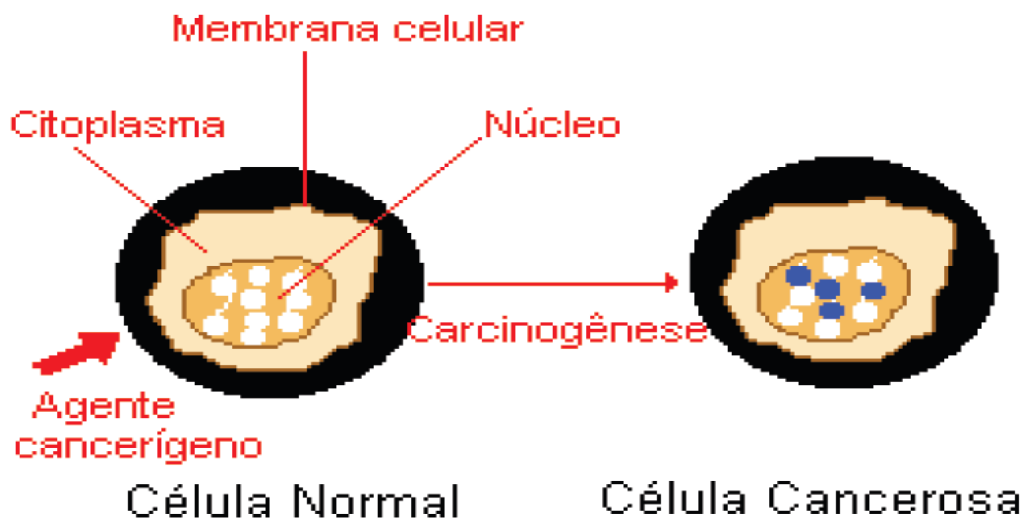


Figura 01. Desenho esquemático do processo de transformação de uma célula normal em célula cancerosa. Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2015). INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER.

A próstata é uma glândula reprodutiva masculina que produz um fluido que, junto com os espermatozoides, participa da constituição do sêmen. Existem patologias frequentes na vida adulta do homem que podem afetar essa glândula, como a prostatite, a hiperplasia benigna da próstata (HPB) e o adenocarcinoma da próstata (CaP) (BORGES DOS REIS & CASSINI, 2010).

A prostatite, é uma condição de ocorrência comum que inclui infecção bacteriana aguda ou crônica no interior da próstata. Teoriza-se que a inflamação crônica no interior da próstata, devido à exposição dos agentes microbianos estimula a produção de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, conduzindo ao aumento da proliferação celular e, possivelmente, carcinogênese (CHENG, 2010).

A hiperplasia benigna da próstata (HPB) é a doença urológica de maior prevalência em homens com idade superior a 50 anos. Devido à sua alta frequência e aos gastos decorrentes de seu tratamento, é considerada um problema de saúde pública em vários países industrializados. Os dois fatores determinantes mais conhecidos e bem estudados com relação ao desenvolvimento de HPB são a idade e os andrógenos. A HPB raramente ocorre antes dos 30 anos de idade, e sua incidência aumenta acentuadamente após os 50 anos (FREIRE & PIOVESAN, 1999). Do ponto de vista histológico, a HPB caracteriza-se pela hiperplasia das células do estroma e do epitélio da glândula prostática, resultando no aumento volumétrico desta e na possibilidade de interferência no fluxo normal de urina causada pela compressão da uretra prostática e pelo relaxamento inadequado do colo vesical (AVERBECK *et al.*, 2010).

O adenocarcinoma da próstata (CaP), trata-se de um tumor maligno da próstata, sendo constituído por diferentes tipos celulares mas, na esmagadora maioria dos casos, trata-se de um tumor designado por adenocarcinoma. As células que constituem este tumor parecem ter uma origem semelhante às células que constituem a próstata normal - células de tipo glandular, mas que, em determinada altura, se tornam mais agressivas, multiplicando-se mais (ou “morrendo” menos), aumentando de número de uma forma muito mais rápida do que as restantes células deste órgão. Existe uma classificação dos tumores da próstata, feita em função das suas características histológicas, que nos permite ter uma noção da maior ou menor agressividade de um determinado tumor. Esta classificação denomina-se “Classificação de *Gleason*”, referência ao médico norte-americano, especialista em Anatomia Patológica, que estudou milhares de casos de indivíduos diferentes e elaborou a classificação atualmente utilizada (IPIU, 2015).

Em alguns países europeus e nos Estados Unidos da América, estudos epidemiológicos mostraram elevação da incidência de câncer de próstata, particularmente entre o final de 1980 e início de 1990, e um declínio da mortalidade a partir de meados de 1990 (HALLAL *et al.*, 2001; WUNSCH FILHO & MONCAU, 2002). Por outro lado, em países da África e da Ásia, as taxas de incidência ainda são baixas. Entretanto, proporcionalmente, há mais homens que morrem em decorrência da doença nessas regiões do que em países mais desenvolvidos (HAAS *et al.*, 2008).

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) prevê que o número de mortes por Câncer de Próstata no Brasil vai quase dobrar no ano de 2015 (FERLAY *et al.*, 2010). No entanto, essas projeções são limitadas, já que não há idade ou região dos dados disponíveis. A tendência de análise de mortalidade por câncer são projeções úteis para intervenções planejadas, tais como programas de rastreamento e os avanços da terapia, bem como para quantificar a incidência provável de câncer no futuro (JEREZ-ROIG *et al.*, 2014).

Na Região Centro-Oeste, a mortalidade por câncer de próstata quase duplicou nos últimos 30 anos, tornando esta, a segunda região brasileira com a maior taxa de mortalidade por esta neoplasia. Fatores geográficos e socioeconômicos, inerentes às diferentes regiões do país, podem dificultar o acesso aos serviços especializados de atenção ao câncer e contribuir para que os intervalos de tempo para a realização do diagnóstico e do tratamento apresentem importante variação local (WUNSCH FILHO *et al.*, 2008).

Um olhar mais atento as últimas pesquisas sobre serviços de genética no Brasil (HOROVITZ, 2003), mostra que os testes genéticos de diagnóstico estavam disponíveis em 47 (71%) de 66 serviços genéticas ligadas ao Sistema Único de Saúde (SUS). Entre estes, 83% é oferecido a citogenética convencional, 55% citogenética de alta resolução, 32% hibridação fluorescente *in situ*, 36% testes para erros inatos do metabolismo e 32% diagnóstico pré-natal. Cerca de 50% dos serviços de genética disponíveis também realiza investigação utilizando técnicas de biologia molecular para vários grupos de doenças, incluindo retardo mental, síndromes dismórficas, predisposição ao câncer, infertilidade, doenças metabólicas, entre outros. Não há dados estruturados ou publicados sobre o número de testes genéticos disponíveis no Brasil. Um registro de doenças genéticas não está disponível e a maioria dos centros e serviços de cuidados relacionados com o campo da genética clínica estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul, as regiões mais desenvolvidas do país. Tais serviços são geralmente integrados em centros universitários e hospitais de referência e, são responsáveis pela assistência médica de milhares de indivíduos e famílias por ano. Além disso, eles são considerados como referências a nível regional ou nacional (HOROVITZ *et al.*, 2013).

Nos últimos anos tem sido crescente o interesse de especialistas e autoridades governamentais por indicadores quantitativos que, além de auxiliar o entendimento da dinâmica de ciência e tecnologia, funcionam também como instrumentos para o planejamento de políticas e tomada de decisões neste setor. A cienciometria é um dispositivo de medida, baseado em técnicas estatísticas, que tem por objetivo identificar e tratar as informações contidas nas publicações científicas e técnicas disponíveis nos sistemas de informação, essencialmente, referências bibliográficas de artigos, livros, patentes. Considera-se que os métodos quantitativos e principalmente a análise de dados constituem um elemento indispensável para fazer avançar a nossa compreensão sobre os estudos da ciência como um meio de produção e troca de conhecimentos (SANTOS, 2003).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Próstata

No decorrer do terceiro mês do desenvolvimento embrionário, a próstata se desenvolve a partir das invaginações epiteliais do seio urogenital posterior. Para que este processo ocorra normalmente, é necessária a presença de 5α -di-hidrotestosterona (HRICAK & SCARDINO, 2009). Esta molécula é sintetizada a partir da testosterona fetal pela ação de 5α -redutase e é localizada no seio urogenital e genitais externos dos seres humanos (WILSON *et al.*, 1981). Deficiências de 5α -redutase resultará em uma próstata rudimentar ou indetectável, além de graves anomalias da genitália externa, embora os epidídimos, canais deferentes e vesículas seminais permaneçam normais (IMPERATO MCGINLEY, 1975). Durante o período pré-puberal, a constituição da próstata humana permanece relativamente idênticas. No entanto, ela sofre alterações morfológicas que evidenciam o fenótipo adulto com o início da puberdade. Em última análise, a glândula aumenta o seu tamanho para atingir o peso médio em adultos de aproximadamente 20 g por volta dos 25-30 anos de idade (HRICAK & SCARDINO, 2009).

A próstata é a maior glândula acessória do sistema reprodutor masculino. Ela secreta um fluido fino, ligeiramente alcalino que constitui uma parte do fluido seminal. A próstata é composta de elementos glandulares e de um estroma que são fundidos firmemente dentro da cápsula prostática. O suprimento nervoso para a próstata é derivada do plexo prostático e o suprimento arterial dos ramos da artéria ilíaca interna. A drenagem linfática da próstata ocorre predominantemente através dos nódulos ilíacos internos (BHAVSAR & VERMA, 2014). A camada interna da cápsula prostática é composto de músculo liso com um revestimento de camada exterior de colágeno (LEE *et al.*, 2011).

A próstata é dividida em quatro regiões, a zona central (ZC), zonas de transição (ZT), zona periférica (ZP), e do estroma fibromuscular anterior (EFA) (BHAVSAR & VERMA, 2014). Sendo ela composta por uma base, ápice, face anterior e duas faces ífero-laterais, como mostrado na Figura 2. Na parte superior, sua base é contínua com o colo vesical; na inferior, o ápice da próstata repousa sobre a fáscia superior do diafragma urogenital; e na anterior, sua superfície relaciona-se com a sínfise púbica, separada dela pela gordura extraperitoneal no espaço retropúbico. Posteriormente, relaciona-se intimamente com a superfície anterior do reto, separada dele pelo septo retoprostático (PINTO & MACÉA, 2010). Classicamente descrita como "*em forma de noz*", a próstata

é de forma cônica e envolve a uretra proximal à medida que sai da bexiga (LEE *et al.*, 2011).

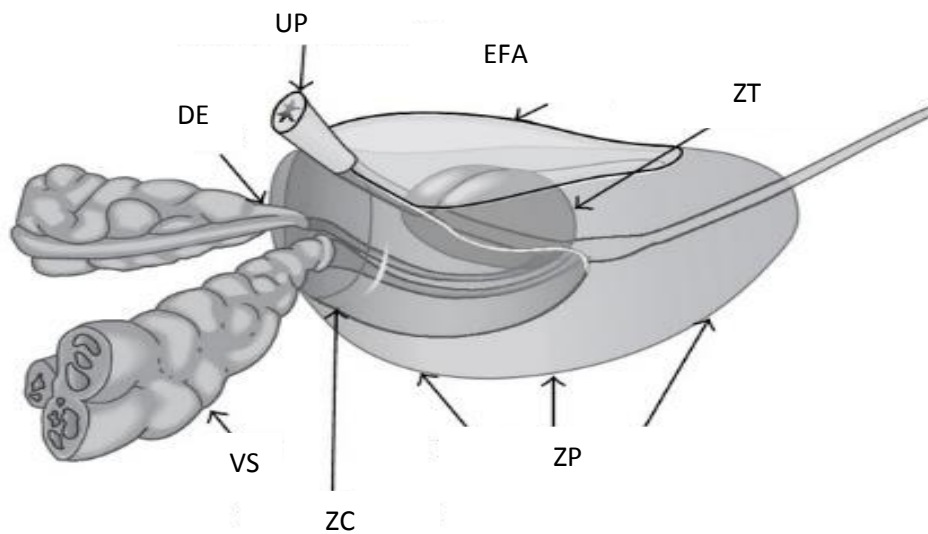


Figura 2. Anatomia zonal da glândula da próstata. DE: ductos ejaculatórios; UP: uretra proximal; VS: vesículas seminais; EFA: estroma fibromuscular anterior; ZT: zona de transição; ZC: zona central; ZP: zona periférica. FONTE: Adaptada de BHAVSAR & VERMA, 2014.

A ZP é a maior das zonas, que compreende cerca de 70% do tecido glandular. Estende-se a partir da base para o vértice ao longo da superfície posterior e rodeia a uretra. Nesta zona, o carcinoma, prostatite crônica, e atrofia pós-inflamatória são relativamente mais comum do que nas outras zonas. A ZC está localizada na base da próstata entre as zonas de transição e periféricas e é responsável por aproximadamente 25% do tecido glandular. É uma estrutura em forma de cone que rodeia os ductos ejaculatórios e estreita-se para um vértice no *verumontanum*, que é uma dobra da mucosa longitudinal que forma um segmento elíptico da uretra prostática, que marca o ponto em que as vias de ejaculação entram na uretra. A ZT constitui apenas 5% do tecido glandular e consiste em dois lóbulos pequenos de tecido glandular que circundam a uretra prostática proximal apenas superior à *verumontanum*. Esta é a porção do tecido glandular, que se expande devido a hiperplasia prostática benigna. O EFA anterior constitui a convexidade da superfície externa anterior e é desprovido de tecido glandular e em vez disso é composto de elementos fibrosos e musculares lisos. A metade apical desta área é rica em músculo estriado que se mistura com a glândula e o músculo do diafragma pélvico. À medida que se estende lateralmente e posteriormente, dilui para formar a cápsula fibrosa que rodeia a glândula da próstata (BHAVSAR & VERMA, 2014; PINTO & MACÉA, 2010). Embora

o termo "cápsula" é incorporado na literatura atual, não há consenso sobre a presença de uma verdadeira cápsula (AYALA *et al.*, 1989).

As zonas têm diferentes origens embrionárias e podem ser distinguidas pela sua aparência, marcos anatômicos, funções biológicas, e suscetibilidade à patologias, estas informações, incluindo a composição de cada região, está resumida na Tabela 1. Aproximadamente, 70% de todos os cânceres da próstata surgem da ZP, que é derivado principalmente do seio urogenital. Em contraste, uma incidência maior de CaP encontra-se na ZC. A ZT compartilha a mesma origem embriológica, como a ZP; no entanto, a percentagem de câncer da próstata provenientes da ZT é menor. Isto pode ser explicado pelas diferenças no componente do estroma destas duas zonas. O estroma da ZT é mais fibromuscular, e postulou-se que a HPB, que surge predominantemente na ZT, é uma doença do estroma fibromuscular (BHAVSAR & VERMA, 2014).

Tabela 1. Tabela que indica a composição histológica e origens embrionárias das várias zonas da próstata.

	Zona Central (ZC)	Zona de Transição (ZT)	Zona Periférica (ZP)
Volume Normal da Próstata (%)	25	5	70
Origem Embriológica	Duto de Wolff	Seio Urogenital	Seio Urogenital
Epitélio	Complexas, grandes glândulas poligonais	Simples, pequenas glândulas arredondadas	Simples, pequenas glândulas arredondadas
Origem do CaP (%)	5	25	70
HPB (%)	-	100	-

Fonte: Adaptada de BHAVSAR & VERMA, 2014.

A próstata é constituída por três tipos fundamentais de tecidos: o epitelial, que constitui os ácinos prostáticos; o muscular liso, cujas fibras penetram no interior da glândula e participam do mecanismo de esvaziamento acinar; e o estroma conjuntivo, que dá suporte a toda a estrutura do órgão (FREIRE & PIOVESAN, 1999).

Histologicamente, representada na Figura 3, a próstata adulta é composta por vários alvéolos prostáticos, unidades secretoras de formato irregular, que se abrem através de ductos ramificados separados na uretra prostática. Os alvéolos se encontram embebidos em meio a um estroma fibromuscular, dotado de grandes quantidades de fibras colágenas

misturadas em feixes de fibras musculares lisas irregularmente distribuídas. O estroma é contínuo com a cápsula e forma lóbulos distintos. A próstata contribui com cerca de 15% do fluido ejaculado. A natureza secretora do epitélio glandular dos alvéolos é evidente em grande aumento: o epitélio pseudoestratificado possui células basais e células secretoras. As células secretoras, apresentam formato cilíndrico ou cubóide, produzem um líquido seroso esbranquiçado contendo fosfatase ácida, ácido cítrico, zinco, antígeno específico da próstata (PSA), e outras proteases, tais como: enzimas fibrinolíticas envolvidas na liquefação do sêmen. O PSA é uma serina-protease que é quantificada no diagnóstico de doenças prostáticas (NETTER *et al.*, 2014).

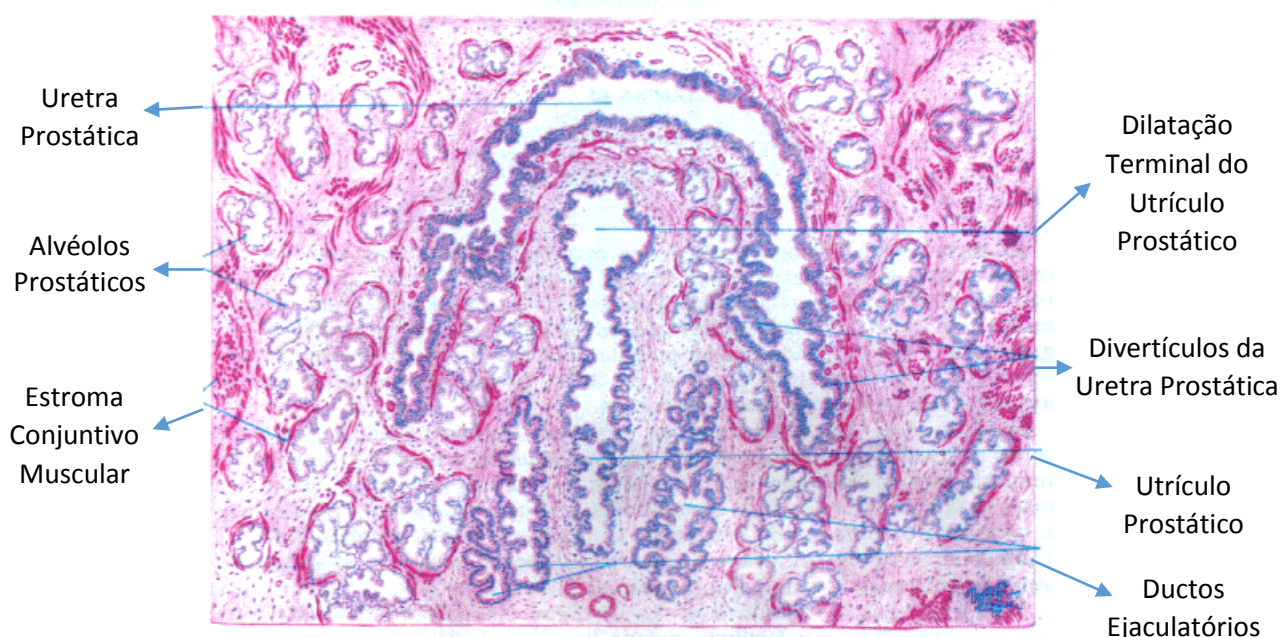


Figura 3. Corte transversal da próstata: *verumontanum*, em coloração em hematoxilina-eosina (HE) com aumento de 80X. Fonte: Adaptada ATLAS DE HISTOLOGIA DI FIORE (2000).

2.2 Adenocarcinoma de Próstata (CaP)

O CaP é o tumor sólido mais frequente no homem e um dos principais em mortalidade (ZEQUI & CAMPOS; 2010). O CaP transformou-se, nos últimos anos, em um dos mais importantes e controversos temas da Urologia contemporânea. As campanhas de detecção precoce e divulgação de conhecimentos inovadores aumentaram o interesse sobre essa neoplasia visceral, reconhecida como a mais frequente entre os homens com mais de 50 anos de idade. Nesse sentido, as inovações tecnológicas podem

trazer benefícios no tratamento, diagnóstico, na estimativa de riscos quando corretamente incorporadas na prática clínica e em programas de saúde pública. O benefício esperado é a redução na mortalidade pelo CaP. Os possíveis malefícios incluem resultados falso-positivos, infecções e sangramentos resultantes de biópsias, ansiedade associada ao diagnóstico de câncer e danos resultantes do tratamento de tumores que nunca iriam evoluir clinicamente (INCA, 2013; POMPEO, 1999).

O diagnóstico em estádios iniciais tem sido estabelecidos em incidência crescente, fase em que as oportunidades de cura, ou pelo menos de controle, são muito maiores. Embora o CaP tenha em geral evolução lenta, sua história natural pode ser muito variável, apresentando, por vezes, aparecimento precoce de metástases, etapa em que a cura torna-se excepcional. Deduz-se, portanto, que o tratamento deve ser instituído de maneira rápida (POMPEO, 1999).

Apesar de sua alta prevalência, os mecanismos moleculares subjacentes à iniciação e progressão do câncer de próstata são em grande parte desconhecidos, por causa da grande heterogeneidade do tumor (McCALL *et al.*, 2008; HAN *et al.*, 2009). A identificação de marcadores moleculares não só permite uma previsão confiável da fase patológica da doença, como também o prognóstico é reconhecido como criticamente importante no futuro manejo clínico de câncer de próstata, podendo ser úteis no processo de seleção de alvos terapêuticos. Apesar da utilidade clínica da pontuação de *Gleason*, estágio patológico e PSA no soro para avaliar prognóstico e orientar o gerenciamento das causas, mas mais determinantes são os marcadores moleculares que são necessários para abordar com mais precisão as vias que estão subjacentes a tumorigênese do CaP (YOSHIMOTO *et al.*, 2008; CHOUCAIR *et al.*, 2012; FELGUEIRAS *et al.*, 2014).

Os marcadores moleculares são ferramentas úteis no apoio a várias medidas de gerenciamento de um paciente: prevenção, rastreamento, diagnóstico, prognóstico, previsão da eficácia do tratamento e monitoramento das respostas ao tratamento. O estabelecimento de um painel específico de marcadores, em qualquer tecido ou fluidos corporais, pode complementar a rotina aplicando técnicas de diagnóstico molecular para conseguir diagnósticos mais precoces e precisos (FELGUEIRAS *et al.*, 2014). Este é um grande desafio, como o CaP é uma doença silenciosa nas fases iniciais, por conseguinte, não apresenta sintomas até que se torne localmente avançado ou metastático (SMITH *et al.*, 2003).

O desafio atual enfrentado pelos pesquisadores do câncer de próstata é descobrir os genes críticos e as vias moleculares responsáveis pelo aparecimento da neoplasia e

progressão da doença, bem como o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas com base nestas descobertas. O progresso inicial na compreensão da genética do CaP começou com análises citogenéticas e genômicas dos tumores primários. Perdas cromossômicas envolvendo 10q23.3 sugeriu que o gene *PTEN* (do inglês, *Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome Ten*) pode ser supressor de tumor, sendo uma das aberrações genéticas somáticas mais comuns envolvidas no desenvolvimento do CaP e está frequentemente associada com a doença de alto risco (QI et al., 2014; LOTAN et al., 2011; YOSHIMOTO et al., 2007). A supressão do *PTEN* ocorre em 20-70% de CaP e tem sido associada à progressão rápida do tumor e recidiva precoce (QI et al., 2014).

A maioria dos estudos sobre a perda do *PTEN* no câncer de próstata tem se concentrado em deleções genômicas envolvendo 10q.23.3. Tais deleções, mais frequentemente identificadas por hibridação fluorescente ‘*in situ*’ (FISH), (do inglês: *Fluorescence “in situ” Hybridization*), ocorrem em 10-70% dos casos de câncer da próstata, dependendo da população de estudo examinada e estão associadas com um mau prognóstico. Para situações clínicas, a avaliação de perda alélica do *PTEN* por FISH é um pouco complexo, necessitando da contagem do número de sinais fluorescentes em relação aos sinais de controle em células interfásicas obtidas por biópsia (LOTAN et al., 2011).

O CaP pode assumir diversos padrões histológicos, mas a maioria dos casos corresponde a adenocarcinomas acinares que surgem a partir de células epiteliais prostáticas que expressam receptor de andrógeno (BOSTWICK, 1989). Por outro lado, adenocarcinomas mucinosos ductais, carcinomas e adenocarcinomas em anel de sinete são extremamente raros (GRIGNON, 2004).

As anomalias graves de diferenciação e proliferação que sustentam o desenvolvimento do CaP podem envolver múltiplas alterações genéticas, tais como perda de heterozigosidade, a ativação de oncogenes e perda dos genes supressores de tumor (FOSTER et al., 2000). Mas a maioria são uma consequência do envelhecimento natural, em que o processo de idade é o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento do CaP (FELGUEIRAS et al., 2014).

O CaP tem uma propensão para metástase, consequência de vários mecanismos moleculares. Em geral, estes processos conduzem a invasão local, migração e estabelecimento específico de sítio de metástases em locais secundários, geralmente nos ossos, pulmões ou fígado (BUBENDORF et al., 2000).

2.3 Diagnóstico do Adenocarcinoma de Próstata

O rastreamento do câncer de próstata é realizado por meio do toque retal, da dosagem da Fosfatase Ácida Prostática (PAP) e do Antígeno Prostático Específico (PSA), que inclui os níveis pré-operatórios deste. Entretanto, apresentam limitações relacionadas à sensibilidade e especificidade e ao baixo valor preditivo positivo (THOMPSON *et al.*, 2005; BRYANT & HAMDY, 2008). Em função disso, os benefícios e os riscos do rastreamento para este tipo de tumor têm sido amplamente debatidos na literatura e não há consenso em relação às diretrizes para sua utilização em nível populacional (BRYANT & HAMDY, 2008; CRAWFORD & ABRAHAMSSON, 2009; GREENE *et al.*, 2009; SCHODER *et al.*, 2009). Um modelo de previsão da evolução da doença, inclui os níveis pré-operatórios do PSA e o escore de *Gleason* do espécime cirúrgico, quando a doença é órgão-confinada (PARTIN *et al.*, 1995).

Uma das formas apontadas pela literatura para rastreamento é o exame de toque retal, procedimento de baixo custo e rápido (SOUZA *et al.*, 2011). Sendo utilizado para avaliar o tamanho, a forma e a consistência da próstata no sentido de verificar a presença de nódulos, mas sabe-se que este exame apresenta algumas limitações, uma vez que somente possibilita a palpação das porções posterior e lateral da próstata, deixando 40% a 50% dos tumores fora do seu alcance; depende do treinamento e experiência do examinador e ainda existe a resistência e rejeição de parcela importante dos pacientes em relação a esse tipo de exame (NAGLER *et al.*, 2005). Apesar das facilidades, acirra o imaginário masculino, sendo interpretado como uma afronta à masculinidade, o que pode influenciar na adesão ao exame (GOMES *et al.*, 2008).

A PAP é um dímero de glicoproteína produzida predominantemente pela próstata e foi inicialmente utilizado no soro como um marcador para a detecção de CaP metastático (GUTMAN & GUTMAN, 1938). Infelizmente, o PAP tem baixa sensibilidade para a detecção de doença localizada (HERNANDEZ & THOMPSON, 2004) e foi substituído como um teste na sequência da descoberta e ao desenvolvimento do teste do antígeno PSA (HARA *et al.*, 1971).

O PSA é uma serina protease de 33 kDa (calicreína-3) que é secretado pelas células epiteliais da próstata. Na próstata normal, o PSA é secretado a partir do epitélio da próstata para os ductos secretores, contribuindo para o fluido seminal. No entanto, no CaP, a ruptura da camada basocelular permite um “vazamento” do PSA na circulação, resultando em níveis elevados de PSA no sangue (VELONAS *et al.*, 2013). O seu nível

elevado na corrente sanguínea é considerado um importante marcador biológico para algumas doenças da próstata, entre elas, o CaP (CARROL *et al.*, 2009; THOMPSON & ANKERST, 2005; WOLF *et al.*, 2010).

O mecanismo de regulação hormonal das caliceínas tem sido profundamente estudado. O gene regulador do PSA é relacionado aos andrógenos. Portanto, medicamentos que afetam a produção ou o metabolismo dos andrógenos influenciam os níveis séricos do PSA. Finasterida (nas doses de 1 mg ou de 5 mg ao dia) reduz o valor do PSA em 50%, seis meses após início do tratamento, enquanto que a Dutasterida demora doze meses para atingir tal redução. Não é correto o conceito de que células tumorais produzam mais PSA, a fisiopatologia do aumento da concentração plasmática do PSA baseia-se na ocorrência de lise celular, possibilitando sua liberação à corrente sanguínea. O PSA é um marcador órgão-específico e não doença específica. Três das afecções prostáticas mais comuns podem elevá-lo, a saber: prostatite, HPB e CaP. Tratamento com antibióticos pode diminuir em aproximadamente 30% o nível do PSA elevado secundário à prostatite (BORGES DOS REIS & CASSINI, 2010).

O PSA não faz distinção entre as fases do CaP e, de forma significativa, não identifica o CaP metastático com a sensibilidade e especificidade necessária para tomar decisões terapêuticas precisas (HESSELS & SCHALKEN, 2013). O uso generalizado de PSA como uma ferramenta de triagem tem sido parcialmente responsável pelo rápido aumento nos diagnósticos CaP nas últimas duas décadas. Embora a mortalidade associada com CaP tem diminuído ao longo dos anos, é incerto se é devido à introdução do teste de PSA ou para os avanços e eficácia dos tratamentos atuais do CaP (SARDANA *et al.*, 2008).

Com o objetivo de melhorar a sensibilidade (porcentagem de homens com a doença nos quais há alteração do PSA) e a especificidade (porcentagem de homens sem a doença nos quais o PSA permanece inalterado) da dosagem sérica do PSA para diagnóstico de câncer prostático, foram introduzidos novos parâmetros utilizando-se isoformas do PSA, nível sérico dele, volume prostático, ajuste pela idade e cinética de elevação (BORGES DOS REIS & CASSINI, 2010).

Dosagem do PSA total não pode ser usada isoladamente como fator preditivo da extensão tumoral na glândula prostática ou da presença de metástases, mas fornece informações importantes que podem ser usadas no momento da decisão da terapêutica a ser empregada. Aproximadamente 80% dos tumores prostáticos estão confinados à glândula quando os valores do PSA são inferiores a 4,0 ng/mL. Quando o PSA está entre

4,0 a 10,0 ng/mL, 66% dos pacientes apresentam tumores confinados, mas quando ele está acima de 10,0 ng/mL, a chance de tumores sem extravasamento extraprostático é de aproximadamente 35%. Metástases ganglionares ocorre em cerca de 20% dos pacientes com PSA > 20 ng/mL e em 75% dos pacientes com PSA > 50 ng/mL. Quanto mais alto o valor do PSA, maior a chance de doença localmente avançada ou disseminada. Esse fato tem grande impacto na decisão terapêutica e no prognóstico da doença (BORGES DOS REIS & CASSINI, 2010). A Tabela 2 mostra o nível de PSA em relação a idade do paciente.

Tabela 2. Valores médios e máximos do PSA em relação à idade.

Idade (em anos)	Valor Médio PSA (ng/mL)	Valor Máximo PSA (ng/mL)
40-50	0,7	2,5
50-60	1,0	3,5
60-70	1,4	4,5
>70	2,0	6,5

Fonte: BORGES DOS REIS, R. & CASSINI, M.F.2010.

Infelizmente, o teste de PSA pode resultar em falsos positivos (VELONAS *et al.*, 2013). Ele também identifica falsamente CaP indolente, causando 40% - 50% dos casos a serem tratados desnecessariamente (LIN *et al.*, 2013). Reduzir o limiar de PSA tem sido sugerida como uma alternativa para satisfazer os atuais problemas do teste de PSA. No entanto, quando o limiar de PSA é diminuído existe um risco aumentado de identificação e tratamento de doença indolente desnecessariamente. Além disso, um PSA > 4 ng/mL pode normalmente ser causados por hiperplasia prostática benigna, prostatite e raramente por outras malignidades humanas (BODEY *et al.*, 1997; HAYTHORN & ABLIN, 2011).

Após prostatectomia radical espera-se, em média, três meses para que o PSA atinja níveis indetectáveis ou muito baixos (< 0,04 ng/mL). Recidiva bioquímica pós-cirúrgica é definida atualmente quando o valor do PSA, após atingir níveis indetectáveis, volta a aumentar e ultrapassa 0,20 ng/mL. Essa é a única situação na qual a dosagem do PSA total é 100% sensível e específica. Recidiva bioquímica precoce (< 6 meses) sugere doença avançada (metastática), enquanto aumento tardio do PSA (> 1 ano) sugere recidiva local. Quando a dosagem serina do PSA atinge níveis indetectáveis após cirurgia, devemos interpretar como presença de tecido prostático residual local ou metastático. Muitas vezes, não se consegue identificar, com métodos de imagem, a presença desse

tecido residual local e também de micrometástases (BORGES DOS REIS & CASSINI, 2010).

O escore de *Gleason* é um poderoso marcador prognóstico e correlaciona-se com a extensão da doença, particularmente com o risco de acometimento extraprostático, sendo este o mais forte preditor clínico de progressão do CaP (GLEASON *et al.*, 1979; RUBIN *et al.*, 2000; CORRÊA *et al.*, 2006). O sistema de classificação, descrita pela primeira vez em 1960, caracteriza a arquitetura do tumor da próstata e a morfologia. O patologista atribui uma pontuação primária e secundária, e a pontuação total é somado com uma gama de 2 a 10 (MARTIN *et al.*, 2011). Considera-se que tumores com escore de *Gleason* igual ou maior que 7 são biologicamente agressivos, com escore de 5 ou 6 são tumores com agressividade intermediária, e tumores com escore situado entre 2 e 4 têm agressividade biologicamente menor (KOCH *et al.*, 2000).

2.4 Estadiamento Clínico do Adenocarcinoma da Próstata

Apesar do aumento no conhecimento epidemiológico e molecular sobre o câncer da próstata não se pode prever quais pacientes irão desenvolver a doença clinicamente significativa e quais permanecerão com um tumor confinado. Então, a detecção precoce do CaP tem permitido que muitos pacientes tem a possibilidade de tratamento cirúrgico radical com intenção curativa. Dessa forma, a análise histopatológica tem grande relevância clínica, bem como, exames histológicos e sorológicos descrevem um grande número e importantes alterações, permitindo o monitoramento da evolução da doença (NASSIF & FILHO, 2010).

O Sistema TNM para a classificação dos tumores malignos foi desenvolvido pelo francês Pierre Denoix, entre os anos de 1943 e 1952. Em 1950, a União Internacional Contra o Câncer (UICC) nomeou um Comitê de Nomenclatura e Estatística de Tumores e adotou, como base para seu trabalho na classificação do estadiamento clínico, as definições gerais de extensão local dos tumores malignos sugeridas pelo Sub-Comitê de Registros de Casos de Câncer e Apresentação Estatística, da Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2004).

O conhecimento da biologia dos tumores levou a UICC a desenvolver um sistema que permite classificar a evolução das neoplasias malignas, para se determinar o melhor tratamento e a sobrevida dos doentes. Este sistema, denominado, no Brasil, de “estadiamento”, tem como base a avaliação da dimensão do tumor primário (representada

pela letra T), a extensão de sua disseminação para os linfonodos regionais (representada pela letra N) e a presença, ou não, de metástase à distância (representada pela letra M) e é conhecido como Sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos (BRASIL, 2015).

Cada categoria do estadiamento clínico apresenta diversas subcategorias: para o tumor primitivo, variam de T1 a T4; para o acometimento linfático, de N0 a N3; e para as metástases, de M0 a M1 – sendo que alguns tumores não preenchem obrigatoriamente todas as categorias T ou N. A combinação das diversas subcategorias do TNM (letra e números) determina os estádios clínicos, que variam de I a IV, na maioria dos casos. O estadiamento clínico também representa, portanto, a linguagem de que o oncologista dispõe para definir condutas e trocar conhecimentos a partir dos dados do exame físico e de exames complementares pertinentes ao caso (BRASIL, 2015). Na Tabela 5 mostra o estadiamento do CaP.

Tabela 3. Proposta do consenso internacional do Estadiamento do CaP.

TNM	DEFINIÇÃO	TNM	DEFINIÇÃO
T ₀	Sem evidência de tumor prostático	T _{3b}	Invasão do colo vesical
T _{1a}	Tumor não palpável < 5%	T _{3c}	Invasão das vesículas seminais
T _{1b}	Tumor não palpável > 5%	T ₄	Invasão da parede pélvica
T _{1c}	Tumor não palpável, PSA Alterado	N ₀	Sem metástases em linfonodos
T _{2a}	Nódulo menor em < ½ lobo	N ₁	Metástases em linfonodos ilíacos
T _{2b}	Nódulo > ½ lobo	N ₂ e N ₃	Metástases em linfonodos aórticos
T _{2c}	Nódulo bilateral	M ₀	Sem metástases sistêmicas
T _{3a}	Extensão perprostática mínima	M ₁	Metástases sistêmicas

Fonte: BORGES DOS REIS, R. & CASSINI, M.F.,2010.

O estadiamento patológico baseia-se nos achados cirúrgicos e no exame anatomopatológicos da peça operatória. É estabelecido após o tratamento cirúrgico e determina a extensão da doença com maior precisão. Este estadiamento pode ou não coincidir com o estadiamento clínico e não é aplicável a todos os tumores. Embora, para alguns (pele e ovário, por exemplo) seja o único estadiamento possível. É grafado com a letra p minúscula antes das letras T, N e M: Exemplo: pT1pN1pM0 (BRASIL, 2015).

Tendo em vista as limitações do estadiamento clínico, novos fatores prognósticos clínicos têm sido intensamente estudados. Os fatores prognósticos clínicos são obtidos anteriormente ao tratamento e norteiam a escolha da melhor opção terapêutica para cada paciente (JOHANSSON *et al.*, 2004). Os mais importantes marcadores prognósticos clínicos disponíveis atualmente são os níveis de pré-tratamento de PSA e o grau de diferenciação histológica dos fragmentos tumorais biopsiados, conforme classificação de Gleason. Extensa literatura respalda a utilidade clínica desses fatores prognósticos (BOSTWICK *et al.*, 2000).

Muitos tumores clinicamente classificados como localizados não o são de fato, levando a indicações terapêuticas curativas não efetivas (HAESE *et al.*, 2000). Por outro lado, pacientes com tumores com baixa significância clínica são tratados desnecessariamente em função da limitação atual da classificação prognóstica (ANDRÉN *et al.*, 2006).

A imprecisão na definição do prognóstico pré-tratamento do câncer de próstata localizado é um grave problema de saúde pública, tendo em vista a alta morbidade associada às opções de tratamento comumente utilizadas (MIGOWSKI & AZEVEDO E SILVA, 2010). Para estes autores, a recorrência bioquímica e o estadiamento patológico (após tratamento cirúrgico) são os desfechos mais utilizados em estudos sobre fatores prognósticos clínicos em câncer de próstata. Desfechos importantes como desenvolvimento de metástases e mortalidade específica não são muito utilizados devido à necessidade de longo tempo de seguimento.

2.5 Epidemiologia do CaP

O CaP é um problema de saúde pública relevante, sendo um importante agravo à saúde da população masculina. O CaP é o câncer mais comumente diagnosticado em homens (LOTAN *et al.*, 2011). Segundo a OMS, a distribuição de mortes por cânceres pelo mundo não é homogênea. Epidemiologistas que estudam câncer têm observado que a sua prevalência no mundo tem aumentado de maneira significativa no último século. Acredita-se que este resultado está relacionado, entre outros aspectos, com a industrialização e a urbanização ocorridas neste período. De fato, a morbi-mortalidade associada ao câncer observada em países desenvolvidos é maior do que em países em desenvolvimento. Além disso, algumas formas específicas de câncer, como o de cólon e reto, próstata e mama feminina, são mais frequentes em países desenvolvidos, enquanto

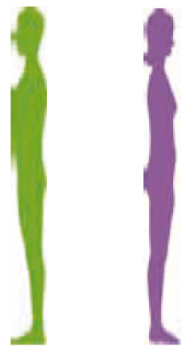
outras, como de estômago, esôfago e colo de útero têm maior incidência nos países em desenvolvimento. Estudos mostram que padrões distintos de câncer também são observados entre indivíduos que emigram para um novo país ou região (GARÓFOLO *et al.*, 2004).

O CaP é o segundo tumor em incidência, ocupando a sexta causa de morte entre os homens do mundo (FERLEY *et al.*, 2010). As taxas mais elevadas de CaP são encontradas na Europa, América do Norte e Austrália. Nos últimos anos, as taxas de incidências registradas estão aumentando em muitas regiões, em parte relacionadas com os progressos do diagnóstico. Sua incidência aumenta, particularmente, após os 60-70 anos (PETO, 2001).

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, do *inglês International Agency for Research on Cancer*), da OMS, houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012. Estima-se que em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população, bem como da redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento (BRASIL, 2014).

No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. O câncer de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil). Sem considerar os casos de câncer de pele não melanoma, estimam-se 395 mil casos novos de câncer, 204 mil para o sexo masculino e 190 mil para sexo feminino (BRASIL, 2014).

A distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo no Brasil, exceto pele não melanoma está apresentado na Figura 4.

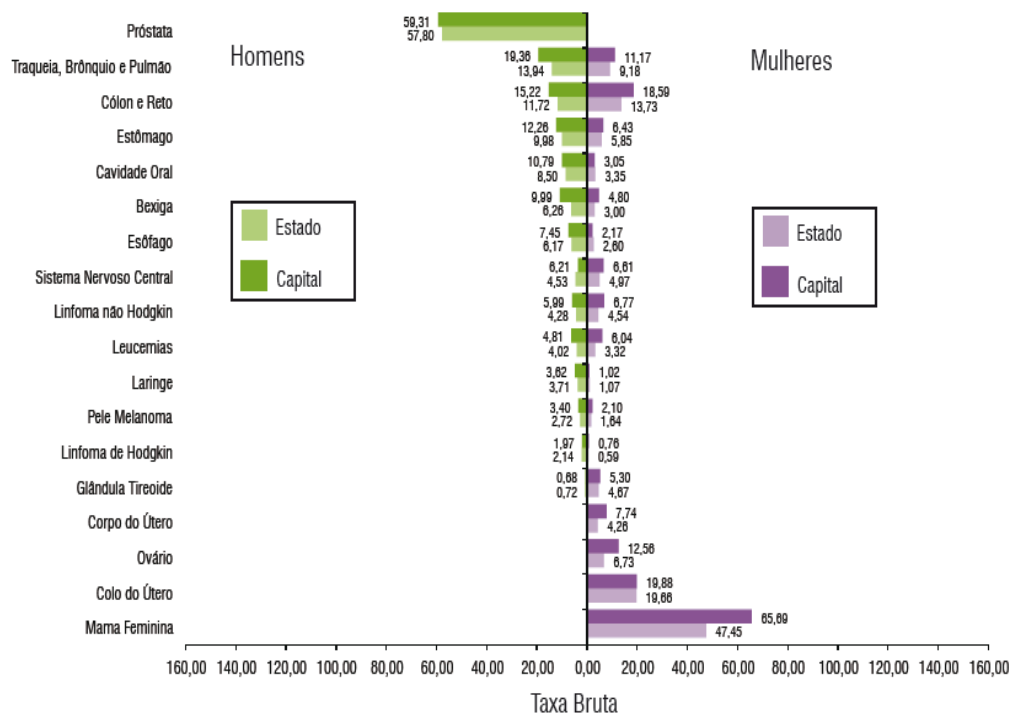
Localização primária	casos	%			Localização primária	casos	%
			Homens	Mulheres	Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%			Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%		Colo do Útero	15.590	5,7%	
Estômago	12.870	4,3%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%	
Cavidade Oral	11.280	3,7%		Glândula Tireoide	8.050	2,9%	
Esôfago	8.010	2,6%		Estômago	7.520	2,7%	
Laringe	6.870	2,3%		Corpo do Útero	5.900	2,2%	
Bexiga	6.750	2,2%		Ovário	5.680	2,1%	
Leucemias	5.050	1,7%		Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%	
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%		Leucemias	4.320	1,6%	

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Figura 4. Distribuição proporcional dos tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014, exceto pele não melanoma.

Fonte: Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

Na Região Centro-Oeste, no estado do Goiás, em sua capital Goiânia, as taxas brutas de incidência estimadas para 2014, segundo Estado e capital, estimada por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária estão apresentadas na Figura 5.



*Valores por 100 mil habitantes.

Figura 5. Taxas brutas de incidência estimadas para 2014 por sexo, segundo Estado e capital, Goiás.
Fonte: Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

Estimam-se 68.800 casos novos de câncer de próstata para o Brasil, no ano de 2014, como representado na Figura 6. Esses valores correspondem a um risco estimado de 70,42 casos novos a cada 100 mil homens. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do país, com 91,24/100 mil no Sul, 88,06/100 mil no Sudeste, 62,55/100 mil no Centro-Oeste, 47,46/100 mil no Nordeste e 30,16/100 mil no Norte (BRASIL, 2014).

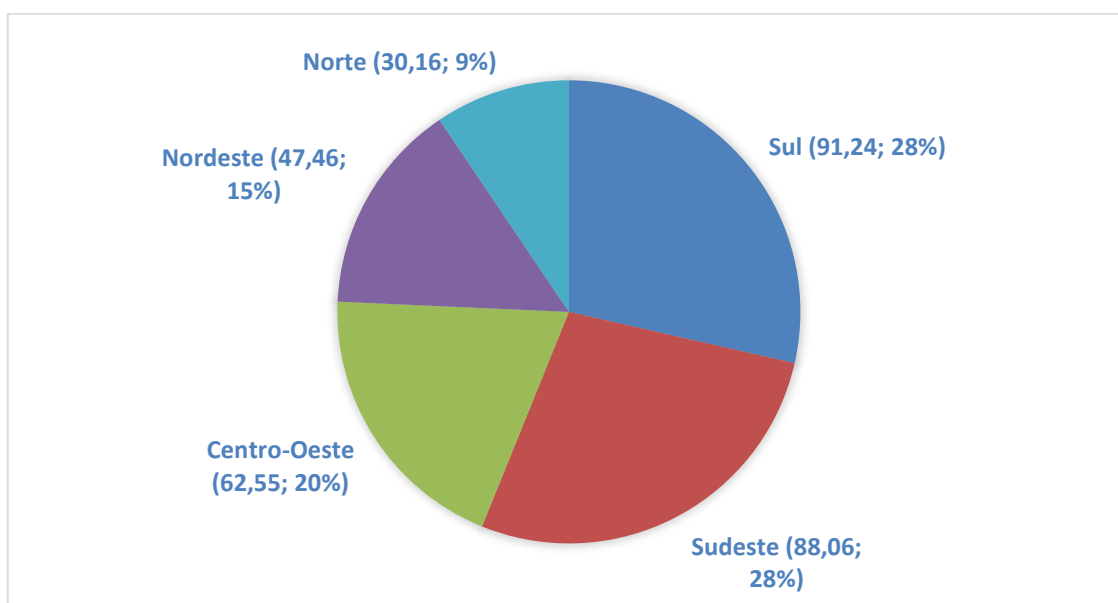


Figura 6. Incidência e porcentagem de câncer de próstata nas regiões brasileiras.
FONTE: Adaptado do INCA 2014.

O único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do CaP é a idade. Aproximadamente 62% dos casos diagnosticados no mundo ocorrem em homens com 65 anos ou mais. Com o aumento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos de câncer de próstata aumente cerca de 60% até o ano de 2015. Além disso, a etnia e a história familiar da doença também são consideradas fatores de risco. O CaP é aproximadamente duas vezes mais comum em homens negros quando comparados aos brancos. Os estadunidenses, jamaicanos e caribenhos com ascendência africana apresentam as mais altas taxas de incidência do câncer de próstata do mundo, o que pode ser atribuído, em parte, à hereditariedade (cerca de 5% a 10%). Apesar disso, é possível que essa diferença entre negros e brancos se dê em razão do estilo de vida ou de fatores associados à detecção da doença (BRASIL, 2014).

Outro fator importante na etiologia desse tipo de câncer é a dieta. Dietas com base em gordura animal, carne vermelha, embutidos e cálcio têm sido associadas ao aumento

no risco de desenvolver câncer de próstata. Além disso, a obesidade também é apontada no aumento do risco de desenvolver essa neoplasia, em especial para aquelas de comportamento mais agressivo. Em contrapartida, é possível que dietas ricas em vegetais, vitaminas D e E, licopeno e ômega-3 sejam capazes de conferir algum efeito protetor contra o câncer de próstata (BRASIL, 2014).

2.6 Etiologia e fatores de risco do CaP

A etiologia do CaP é desconhecida, embora alguns fatores de risco tenham sido identificados: fatores genéticos, raciais, dietéticos (RHODEN & AVERBECK, 2010).

Evidências epidemiológicas sugerem que o câncer de próstata apresenta um componente genético e familiar relevante. Nesse contexto e do ponto de vista fenotípico, esta neoplasia é classificada em: (i) adenocarcinoma de próstata esporádico, (ii) familiar e (iii) hereditário. Cânceres esporádicos (85%) ocorrem em indivíduos com história familiar negativa. O CaP familiar é definido como a ocorrência dessa condição em um homem com 1 ou mais familiares afetados pela doença. Uma pequena população de indivíduos (cerca de 9%) tem câncer de próstata hereditário verdadeiro, definido por três ou mais familiares afetados, a ocorrência desta condição em 3 gerações sucessivas ou, no mínimo, dois familiares com doença diagnosticada antes dos 55 anos (CARTER *et al.*, 1992).

Se um parente de primeiro grau tem a doença, o risco de câncer nos homens daquela família é, no mínimo, duas vezes maior quando comparados com os demais homens da população em geral. Se dois ou mais familiares de primeiro grau são afetados, o risco aumenta 5 a 11 vezes (AUS *et al.*, 2001; GRONBERG *et al.*, 1996), conforme indicada na Tabela 4.

Tabela 4. História familiar em relação ao risco relativo e absoluto do CaP.

HISTÓRICO FAMILIAR	RISCO RELATIVO	RISCO ABSOLUTO
NENHUMA	1	8
PAI OU IRMÃO	2	15
PAI AFETADO < 60 ANOS	3	20
CÂNCER HEREDITÁRIO	5	35-45

Fonte: Adaptada de AUS, et al., 2001.

Fatores hereditários são importantes no desenvolvimento do CaP clínico e fatores exógenos podem ter um importante impacto no aumento do risco. A questão que se impõe é se há ou não evidência suficiente para recomendar mudanças no estilo de vida para diminuir o risco (SCHULMAN *et al.*, 2000).

A idade é um importante fator de risco para o câncer de próstata. O câncer de próstata é raramente visto em homens com menos de 40 anos, a incidência aumenta rapidamente a cada década subsequente. Por exemplo, a probabilidade de ser diagnosticado com câncer de próstata é de 1 em 304 para homens com idade ≤ 49 ; 1 em 44 para homens com idade entre 50 a 59 anos, 1 em 16 para homens com idade entre 60 a 69 anos, e 1 em 9 para homens com idade ≥ 70 anos (A.C.G., 2015). O risco de desenvolver e morrer de câncer de próstata é significativamente maior entre os negros, e de níveis intermediários entre os brancos, e é mais baixo entre os japoneses nativos (ALTEKRUZE *et al.*, 2010; BUNKER *et al.*, 2010).

A instabilidade genética também é um fator de risco importante. Todo homem nasce programado para ter câncer da próstata, pois todos carregam em seu genoma proto-oncogenes, que sinalizam para uma célula normal a ordem para se transformar em maligna. O câncer da próstata surge porque as múltiplas divisões celulares ocorrem com o passar dos anos, acompanhado de discreta perdas de genes supressores e de ativação de proto-oncogenes, devida a quadros de inflamação ou a influência de mediadores locais (SROUGI *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2009; RHODEN & AVERBECK, 2010).

Hormônios endógenos, incluindo os andrógenos e estrógenos, provavelmente influenciam na carcinogênese da próstata. Tem sido amplamente relatado que eunucos e outros indivíduos com níveis de castração de testosterona antes da puberdade não desenvolvem câncer da próstata (WU & GU, 1991).

Alguns fatores de risco alimentar podem ser importantes moduladores de risco de câncer de próstata. Dentre estes incluem consumo de gordura e/ou carne vermelha, licopeno (KOLONEL, 2001) e produtos lácteos/cálcio/vitamina D. Os fitoquímicos são compostos não nutritivos derivados de plantas, e tem sido proposto que fitoestrogênios na dieta pode desempenhar um papel na prevenção do câncer de próstata (CHAN & GIOVANNUCCI, 2001).

A obesidade relacionado ao CaP afeta proporções substanciais da população masculina, a associação entre os dois é de grande importância para a saúde pública (ALLOTT *et al.*, 2013). Portanto, evidências sugerem que a obesidade (quer antes ou no

momento do diagnóstico) está fortemente associada com a progressão e mortalidade específica de câncer de próstata, independentes de estilo de vida ou a fatores clínicos (CHAN *et al.*, 2014).

O tabagismo está associado com um aumento moderado do risco de câncer de próstata (HUNCHAREK *et al.*, 2010). E esta associação é muito evidente, pois em fumantes há um aumento dos cânceres agressivos e fatais, sugerindo que o tabagismo pode estar envolvido na promoção metastática (ZU & GIOVANNUCCI, 2009).

2.7 Gene *PTEN* como marcador molecular no CaP

Entre os genes estudados no CaP, destaca-se o *PTEN*, que é um gene supressor tumoral (*GST*), do inglês, *Tumor Supressor Gene*, localizado em 10q23.3 como mostrado na Figura 7, com a função de codificar uma fosfatase que participa na regulação do ciclo celular na fase G1, adesão celular e apoptose, podendo ser inativado em decorrência de mutações e deleções em diversas neoplasias sólidas, incluindo o CaP (RISINGER *et al.*, 1997; VISAPAA *et al.*, 2003; CAMPOS *et al.*, 2013). Segundo Leslie & Downes (2004), *PTEN* é uma proteína de 403 aminoácidos, é um membro da grande família de proteína tirosina fosfatase (PTP).

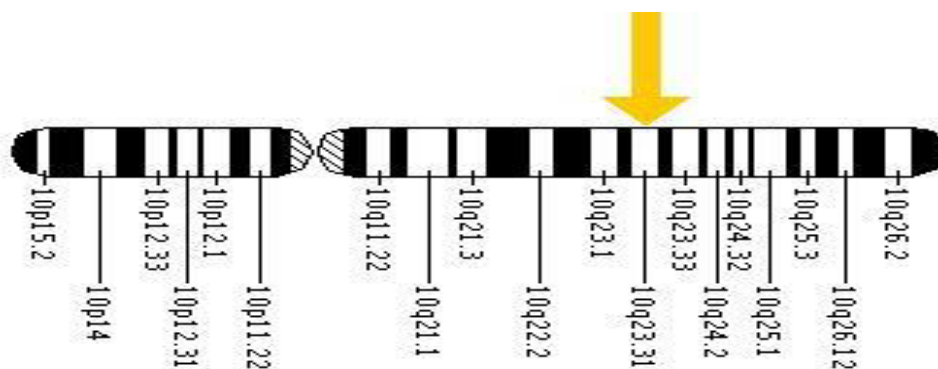


Figura 7. Ideograma do padrão de bandas do cromossomo humano, indicando a localização cromossômica do gene *PTEN*, em 10q23.3.

Adaptado de: <http://ghr.nlm.nih.gov/dynamicImages/chromomap/PTEN.jpeg>. (Medicine 2007).

PTEN é um dos genes supressores de tumor mais comumente perdidos em cânceres humanos, e a sua desregulação também está implicada em várias outras doenças (LESLIE & DOWNES, 2004). Diversas mutações têm sido associadas com o câncer da próstata (GRAY *et al.*, 1998), a proteína *PTEN* e perdas genômicas foram correlacionados com

um mau prognóstico no CaP (McMENAMIN *et al.*, 1999; SCHMITZ *et al.*, 2007; YOSHIMOTO *et al.*, 2007).

Outro importante papel do *PTEN* é a modulação da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), via a jusante da proteína quinase (AKT), do inglês, *Murine Thymomna Viral Oncogene Homolog*. Esta via regula uma série de genes alvo que estão envolvidos na apoptose e na progressão do ciclo celular (BHALLA *et al.*, 2013). A perda de *PTEN* e a subsequente ativação da via PI3K estão associada com a progressão do tumor no câncer da próstata (KOKSAL *et al.*, 2004; BERTRAM *et al.*, 2006). Deleção da *PTEN* está associada com um aumento do potencial de transformação e marca um aumento na proliferação celular no câncer da próstata através da sua regulação negativa da via PI3K (HAN *et al.*, 2009).

Estudos com a FISH permitem a avaliação robusta de perda genômica em amostras de tumor de tamanho razoável. A maioria dos estudos identificaram uma associação entre a perda genômica de *PTEN* e pior evolução clínica do CaP (YOSHIMOTO *et al.*, 2007; REID *et al.*, 2012;). Estudos prévios de *PTEN* por FISH têm usado principalmente sondas individuais que recobrem todo o gene. A sonda genômica do gene *PTEN* abrange 368 kb e inicia-se a partir de 166 kb da extremidade 5' do gene e estende-se a partir de 98 kb da extremidade 3' do gene (QI *et al.*, 2014).

Alterações somáticas de *PTEN* incluem mutações pontuais, pequenas deleções, deleções e silenciamento epigenético. A perda funcional de *PTEN* e subsequente ativação da via AKT, uma das anormalidades mais comuns na progressão do CaP, e mapeamento região cromossômica mostrou *PTEN* ser o gene mais frequentemente suprimida em CaP (MUGA *et al.*, 2010). Diferentes estudos têm indicado que haploinsuficiência da *PTEN* poderia ser um marcador de prognóstico precoce para o CaP, e perda completa da expressão de *PTEN* parece correlacionar-se com o estágio patológico avançado e de alta escala de Gleason (LIU *et al.*, 2006).

Considerando o rearranjo do gene relacionado com ETS, do inglês, *ETS-Releted Gene*, e deleção de *PTEN* são fortemente implicados no desenvolvimento do CaP, pouco se sabe sobre a ligação entre estes dois eventos genômicos. Yoshimoto *et al.*, (2006) relataram que a fusão *TMPRSS2-ERG* pode ser acompanhado por deleção de *PTEN* em câncer da próstata localizado. A utilização destes marcadores como um painel combinado permitiria uma melhor diferenciação entre baixo risco e alto risco do câncer de próstata (QU *et al.*, 2013).

As alterações moleculares envolvidos na patogenia e história natural do CaP são pouco compreendidos. Assim, os passos essenciais que marcam a transição entre as fases iniciais de desenvolvimento do câncer de próstata para estágios mais agressivos da doença não são conhecidos. Na literatura sobre o CaP, mutações em *PTEN* têm sido descritas com dados discrepantes. Apesar de mutações no *PTEN* foram relatados no câncer da próstata, pela primeira vez em 1997, e relativamente poucos trabalhos têm analisado o estado mutacional deste gene no câncer de próstata desde então, e talvez o número de adenocarcinomas testados nestes estudos tem sido muito pequeno, representando um evento pouco estudado (MUGA *et al.*, 2010).

Seria interessante investigar outros mecanismos de alteração no *PTEN*, como a deleção ou inativação epigenética. O mecanismo mais comum de inativação do *PTEN* de ambos os alelos é a mutação de um deles e supressão da outra, apesar de níveis reduzidos de proteínas PTEN são muitas vezes visto na ausência de anomalias genômicas (MUGA *et al.*, 2010). A perda de heterozigose (LOH), do inglês, *Loss of Heterozigosity*, de *PTEN* frequentemente relatado em adenocarcinomas da próstata primário, enquanto a proporção de adenocarcinomas com deleção de um alelo e mutação do outro é baixo (PARSONS, 2004; UZOH *et al.*, 2009).

Vários estudos têm indicado que a haploinsuficiência da proteína PTEN poderia ser um marcador de prognóstico precoce do câncer da próstata, e a perda completa de expressão parece correlacionar-se com os marcadores patológicos de mau prognóstico e a progressão do tumor (MUGA *et al.*, 2010).

A frequência relatada de perdas do *PTEN* no câncer de próstata varia muito, provavelmente como resultado de diferenças na preparação do tecido, estágio da doença, e da metodologia utilizada na detecção de aberrações moleculares. A heterogeneidade desses estudos potencialmente obscurecem o impacto clínico da perda do *PTEN* no câncer de próstata humano (YOSHIMOTO *et al.*, 2006).

2.8 FISH - Hibridização Fluorescente *in situ*

Entre as técnicas de citogenética molecular de particular utilidade para diagnósticos em ciência médica, incluindo mapeamento de genes, diagnóstico de anomalias cromossômicas e os estudos de estrutura e função celular, a técnica de Hibridação Fluorescente *in situ* - FISH (do inglês, Fluorescence *in situ* Hybridization) é, geralmente, a de escolha na maioria dos centros de estudos e diagnóstico.

Na pesquisa clínica, FISH pode ser usada para diagnóstico pré-natal de aberrações cromossômicas e diagnóstico pós-natal de cromossomopatias (NATH *et al.*, 2000). O FISH é uma técnica poderosa para localização de sequências específicas de DNA ou RNA em células, tecidos e tumores, na cromatina em intérfase e cromossomos metafásicos para identificar alterações cromossômicas, numéricas e estruturais. Fornecendo um *link* único entre os estudos de biologia celular, citogenética e genética molecular (HOVHANNISYAN, 2010).

O princípio da metodologia da técnica de FISH, conforme indicado na Figura 8, baseia-se na capacidade do DNA de fita simples de hibridizar com o DNA complementar, ou seja, um grande número de cópias de um segmento de ácido nucléico particular (DNA ou RNA) são marcadas diretamente com fluorocromos: isotiocianato de fluoresceína (FITC), vermelho Texas isotiocianato (TRITC), rodamina, spectrumOrange, spectrumGreen, dentre outros ou indiretamente marcado com haptenos (biotina, digoxigenina). Segmentos de DNA identificados são desnaturados, marcados com fluorocromos específicos, e utilizados como sondas para reconhecer e hibridizar com sequências homólogas de DNA nuclear desnaturado fixados a lâminas de microscopia (HACKEL & VARELLA-GARCIA, 1997).

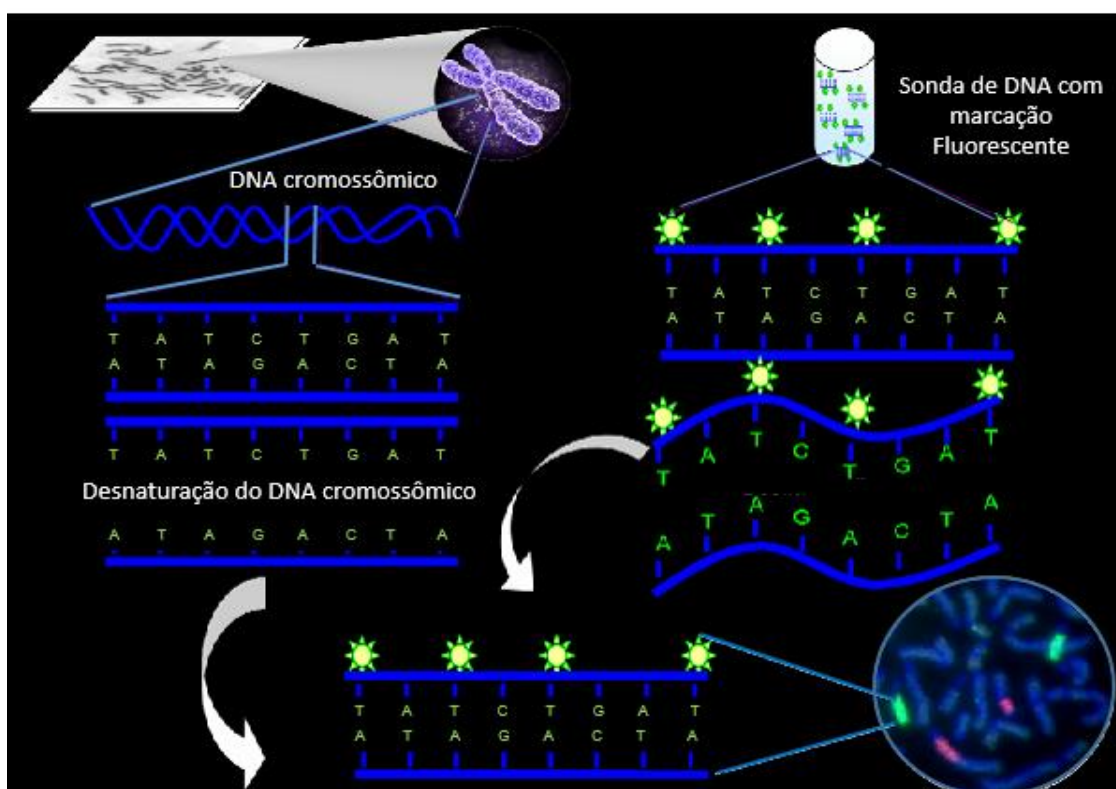


Figura 8. Representação esquemática simplificada da técnica de FISH.
Fonte: West Coast Pathology Laboratories, 2013.

A observação das sequências hibridizadas é realizada utilizando microscopia de fluorescência. A luz da fonte ultravioleta (UV) de uma lâmpada de halogênio é filtrada de modo a que apenas os comprimentos de onda adequados para a excitação de moléculas fluorescentes atinjam a amostra. A luz emitida por fluorocromos é geralmente de maiores comprimentos de onda, o que permite a distinção entre a excitação e a emissão de luz por meio de um segundo filtro óptico. Portanto, é possível ver sinais coloridos brilhantes em um fundo escuro. Também é possível distinguir entre várias bandas de excitação e de emissão, assim, entre vários fluorocromos, que permite a observação de muitas sondas diferentes no mesmo alvo celular (NATH *et al.*, 2000).

A técnica de FISH tem um impacto positivo e relevante no diagnóstico genético e é um requisito para futuras investigações moleculares, auxiliando na identificação de genes relacionados ao fenótipo tumoral. Uma grande vantagem da hibridação *in situ* é que o teste permite a utilização máxima do tecido que é difícil de se obter (por exemplo, embriões e biópsias clínicas). Várias hibridações diferentes podem ser realizadas no mesmo tecido. Bibliotecas de tecidos podem ser formadas e armazenadas em congelador para uso futuro (JENSEN, 2014).

As vantagens de usar a FISH estão relacionadas à rapidez nas pesquisas de aneuploidias, sendo que não há necessidade de crescimento em culturas das células, podendo usar tecidos preservados, tecidos fixados em formol, amostras de sangue e de medula óssea. Dos vários meios para se determinar a deleção genômica do *PTEN*, a FISH oferece a vantagem de ser altamente específica e quantitativa, além de permitir a determinação do número de cópias do gene dentro de células individuais em cortes de tecido (YOSHIMOTO, 2006).

Apesar de muitos problemas técnicos ainda limitar a aplicação atual de FISH para as células que não se dividem, a citogenética de intérfase, com essa metodologia tem tido uma abordagem cada vez mais apropriada para investigar questões biológicas importantes. Avanços metodológicos tanto nas preparações de amostra e de sonda, bem como nos sistemas de aquisição, processamento das imagens e análise dos sinais de hibridação, contribuem com o uso de FISH em procedimentos de diagnóstico (HACKEL & VARELLA-GARCIA, 1997).

2.9 Cienciometria

Com o desenvolvimento das pesquisas científicas e a divulgação constante de achados tornou-se necessário a avaliação de tais avanços e a determinação dos desenvolvimentos alcançados pelas diferentes áreas do saber, surgindo então os medidores científicos, denominados de acordo com suas diversas atividades, e dentro desses medidores científicos tem-se a cienciometria (VANTI, 2002).

O termo cienciometria surgiu na antiga União Soviética, tornando-se mais conhecido no final da década de 1970, com uma publicação na revista “*Scientometrics*”, na Hungria. Acadêmicos começaram a ter mais interesse pela cienciometria na década de 1980 devido ao surgimento de um banco de dados fornecidos para as universidades pelo antigo “*Institute for Scientific Information*” (ISI, hoje Thomsom ISI) (VANTI, 2002). Esse banco de dados dispõe de informações sobre as publicações de diversos periódicos, em diferentes abordagens e nos mais variados campos do conhecimento (STREHL & SANTOS, 2002).

A cienciometria pode ser definida como o estudo dos aspectos quantitativos da ciência, mediante o estabelecimento da mesma como uma disciplina ou atividade econômica. Esse tipo de estudo métrico da informação é considerado uma área da sociologia da ciência, que abrange análises quantitativas das atividades científicas e identifica domínios de interesse, onde os assuntos estão mais concentrados (TAGUE-SUTCKIFFE, 1992; MACIAS-CHAPULA, 1998).

Com a cienciometria, pode-se avaliar a importância de determinado assunto, autor e/ou trabalho, além de evidenciar as tendências e contribuições de uma determinada disciplina, pesquisador ou grupo de pesquisadores, instituição ou país em relação ao avanço científico e tecnológico mundial (MACIAS-CHAPULA, 1998; STREHL & SANTOS, 2002).

De acordo com Spinack (1998), a importância da técnica cienciométrica pode ser vista ao analisar a lista adiante das possibilidades de aplicação:

- identificar as tendências e o crescimento do conhecimento em áreas diversas;
- mensurar a cobertura das revistas secundárias;
- identificar os usuários de uma disciplina;
- identificar autores e tendências em disciplinas distintas;
- medir a utilidade dos serviços de disseminação seletiva de informação;

- prever tendências das publicações;
- identificar as revistas do núcleo de uma disciplina;
- formular políticas de aquisições de orçamento;
- adaptar políticas de descarte de publicações;
- estudar a dispersão e a obsolescência da literatura científica;
- projetar processo de indexação, classificação e preparação de resumos automáticos;
- prever a produtividade de editores, dos autores individuais, de organizações, países etc.

Para tanto, as abordagens cienciométricas, pelas quais a ciência pode ser retratada pelos resultados alcançados, têm base na noção de que a essência da pesquisa científica é a produção de conhecimento e que a literatura científica é um componente desse conhecimento (MACIAS-CHAPULA, 1998).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Caracterizar a produção científica do adenocarcinoma de próstata, utilizando a técnica de FISH como ferramenta molecular na detecção da deleção do gene *PTEN*, na base de dados SCOPUS, no período de 2005 a 2015.

3.2 ESPECÍFICOS

- Verificar a quantidade de trabalhos publicados no período estipulado da pesquisa;
- Quantificar os tipos de publicações (artigos experimentais, revisões, papers);
- Citar os principais autores que mais publicaram e as áreas envolvidas no tema estudado;
- Verificar as revistas que mais publicaram sobre o assunto e o fator de impacto (FI) destes periódicos;
- Identificar as principais filiações institucionais que mais publicaram sobre o assunto;
- Verificar quais os principais países que mais publicaram artigos na temática proposta;
- Observar as principais palavras-chave utilizadas na pesquisa realizada.

4 MATERIAS E MÉTODOS

Para a análise quantitativa dos estudos sobre o CaP utilizando a técnica da FISH como ferramenta citomolecular a fim de avaliar essa metodologia como recurso para identificar a deleção do gene *PTEN* nessa patologia, no período de 2005 a 2015, foi utilizado o método cienciométrico, que tem como base a análise métrica da produção científica em uma determinada área.

O levantamento dos estudos foi realizado utilizando as palavras-chave: “*prostatic neoplasms AND pten AND fish*”. O uso do operador de busca “AND” recupera somente os registros que contém ambos os termos. As palavras utilizadas são descritores MESH, do inglês, *Medical Subject Headings*, utilizados pela base de dados Medline do portal PubMed, que usa uma terminologia padronizada, auxiliando na definição dos assuntos e na recuperação dos artigos de interesse.

Nesse estudo, o levantamento foi realizado utilizando o banco de dados publicados no sítio do SCOPUS, uma das maiores base de dados internacionalmente reconhecida pelas publicações em periódicos científicos. Mantida pela Elsevier Company, empresa integrante da Reed Elsevier Group PLC, com cerca de 14 mil periódicos e 167 milhões de publicações científicas em diversos temas. O SCOPUS teve seu início comercial em 3 de novembro de 2004, sendo hoje uma das bases de dados científicos mais utilizadas e mais confiáveis de todo o mundo (ELSEVIER, 2015). Essa base de dados foi utilizada por sua abrangência quanto ao número de publicações e qualidade das revistas indexadas.

A partir das publicações selecionadas, os artigos foram identificados e seus resumos (*abstracts*) lidos e consideradas as seguintes informações: (i) ano de publicação do artigo; (ii) periódico em que o artigo foi publicado; (iii) tipo de documento publicado (experimental, revisão); (iv) nome dos autores do trabalho; (v) área do conhecimento em que se enquadra; (vi) palavras-chave; (vii) instituições às quais estão filiadas os autores; (viii) países onde foram realizados os estudos e (ix) fator de impacto (FI), do inglês, Impact Factor, das revistas que publicaram os artigos.

O *Journal Citation Reports* (JCR) é uma base reconhecida por avaliar periódicos indexados na Web of Science. Ele apresenta dados quantitativos que apoiam uma revisão sistemática e objetiva das revistas cobrindo várias áreas do conhecimento, incluindo as Ciências Biológicas. O JCR oferece uma perspectiva para avaliação e comparação de periódicos por meio da acumulação e tabulação de contagens de citações e artigos de

praticamente todas as especialidades no campo da ciência. Constitui uma importante ferramenta auxiliar tanto pesquisadores, que poderão determinar onde publicar seus trabalhos e quais periódicos utilizar em suas pesquisas, quanto para bibliotecários que realizam análises de coleções de periódicos para aquisição (JCR, 2009).

O FI dos periódicos utilizados nas análises foi obtido a partir do JCR do ano de 2014. Fornece um modo sistemático e objetivo de avaliar os principais periódicos de pesquisa do mundo. Ele oferece uma perspectiva exclusiva para avaliação e comparação de periódicos por meio da cumulação e tabulação de contagens de citações e artigos de praticamente todas as especialidades nos campos da ciência, ciências sociais e tecnologia (JCR, 2009).

O FI identifica a frequência média com que um artigo de um periódico é citado em um determinado ano. Ele é calculado dividindo-se o número de citações no ano pelo número total de artigos publicados nos dois anos anteriores. Esse número pode ser usado para avaliar ou comparar uma importância relativa do periódico com outros do mesmo campo ou visualizar a frequência com que os artigos são citados para determinar quais os melhores periódicos para sua pesquisa (REUTERS, 2015).

Os resultados da coleta dos artigos incluído foram tabulados e organizados em uma planilha de Excel® de acordo com cada variável da pesquisa, conforme já mencionado. A partir de então, foram construídas as tabelas separadamente com a estatística descritiva do estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com o levantamento realizado na base de dados SCOPUS, foram encontrados 29 trabalhos no período de 2005 a 2015 distribuídos ao longo desses anos, utilizando as palavras-chave “*prostatic neoplasms AND pten AND fish*”. O número baixo de trabalhos encontrados utilizando esses termos, se deve pela especificidade das palavras-chaves da pesquisa. No entanto, foram excluídos quatro artigos que não continham as informações procuradas.

Ao analisar o número de publicações de artigos por ano, utilizando os termos citados, não se observa uma distribuição uniforme, como mostra a Figura 9, de tal forma que o ano de 2005 não teve nenhuma publicação; 2007, 2008 2010 e 2015 tem-se somente um artigo por ano de publicação; em 2006 e 2009 foram publicado dois artigos. O maior número de publicações ocorreu nos anos de 2013 e 2014, quando foram publicados cinco artigos em cada ano. No ano de 2011 publicou-se três artigos e no ano de 2012, quatro artigos. Os anos que mais tiveram publicações foram os anos de 2013 e 2014, com cinco publicações, em cada ano. Com o passar desse período específico, nota-se variações nos números de publicações, cujo aumento relaciona-se com o interesse dos pesquisadores nessa área de estudo e que o número de publicações é utilizado como medida para quantificar o progresso e evolução da ciência (VERBEEK *et al.*, 2002).

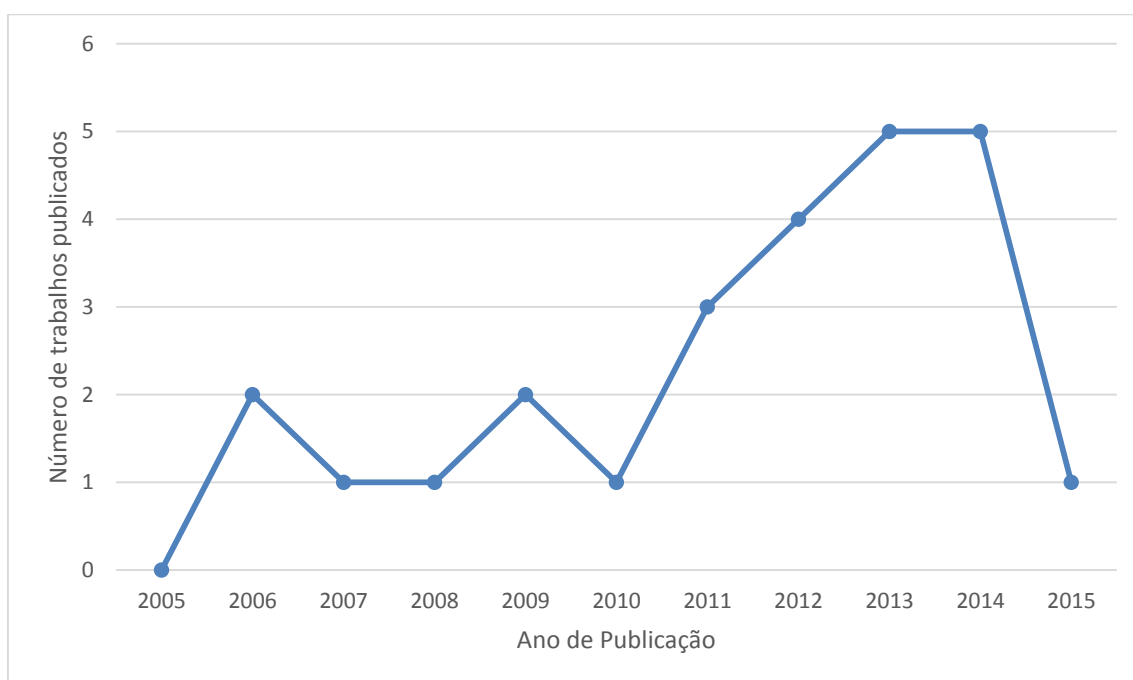


Figura 9. Distribuição da quantidade de artigos publicados na área de genética, no período de 2005 a 2015, indexados no SCOPUS.

Na Figura 10, os trabalhos analisados foram publicados, principalmente, como documentos na forma de 24 artigos (96%) e 1 revisão (4%) em 15 revistas diferentes. Desta forma, 96% dos artigos publicados são trabalhos de pesquisas experimentais, o que demonstrou que os estudos realizados nessa temática, concentra seus interesses em procedimentos práticos e laboratoriais não em revisões bibliográficas. E estes trabalhos experimentais, orientados por metas e estratégias, que buscava novos conhecimentos e respostas sobre os fundamentos dos fenômenos e fatos observáveis. O estudo de revisão, foi o que apresentou menor taxa de publicação, sendo apenas um artigo (4%), essa tendência pode ser explicada por ser um trabalho que se gasta muito tempo, e os próprios cientistas acreditam que estes não trazem poder atrativo. De fato, inúmeros trabalhos em diferentes áreas relatam que estudos teóricos têm menor frequência que estudos experimentais ou descritivos (LIMA-RIBEIRO *et al.*, 2007; CARNEIRO *et. al.*, 2008).

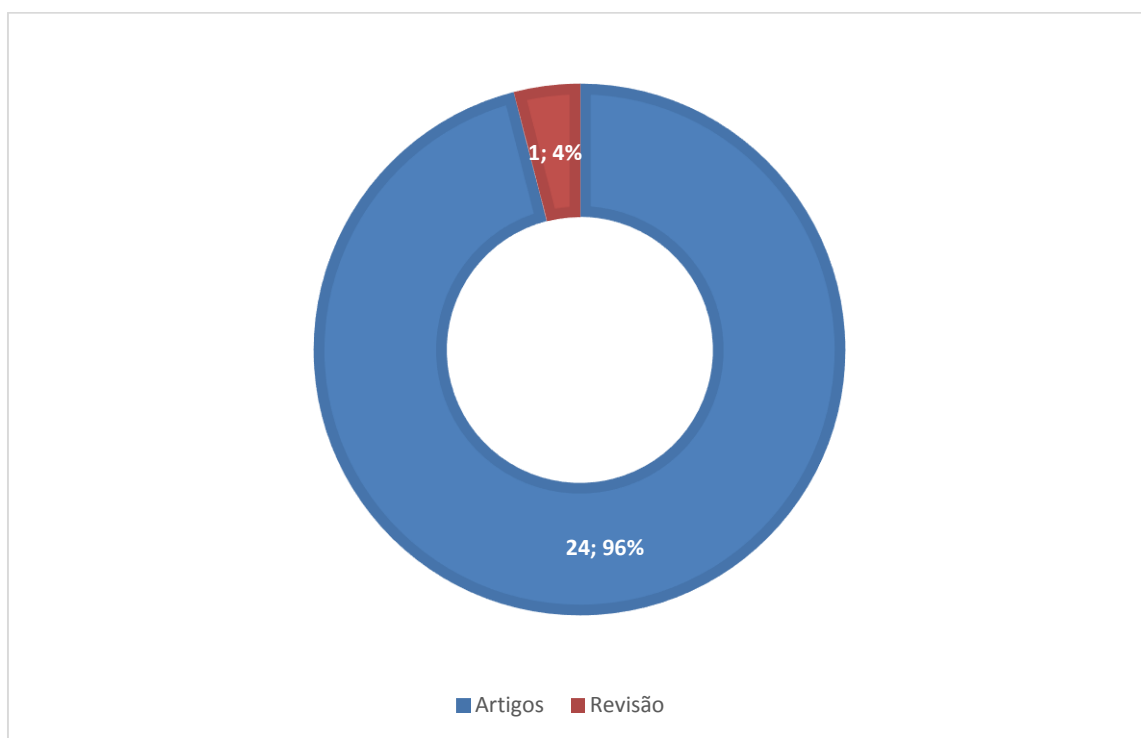


Figura 10. Porcentagem e número de artigos publicados de acordo com o tipo de pesquisa.

Na pesquisa sobre o assunto abordado, os artigos foram distribuídos em 15 revistas. Posteriormente, foi avaliado o número de artigos publicados em cada uma delas. Três revistas tiveram um maior número de publicações, a *British Journal of Cancer*, o *Journal of Pathology* e a *Modern Pathology* publicaram 3 artigos cada uma delas, o que

corresponde a 36% do total das publicações. As que publicaram dois artigos cada, foram a *BMC Cancer*, *Cancer Epidemiology Biomarker*, *Plos One* e *Prostate* totalizaram 32%. As outras oito revistas, cada uma publicou somente um artigo cada, totalizando 32%. A Figura 11 mostra os periódicos e o número de artigos publicados no período de 2005 a 2015.

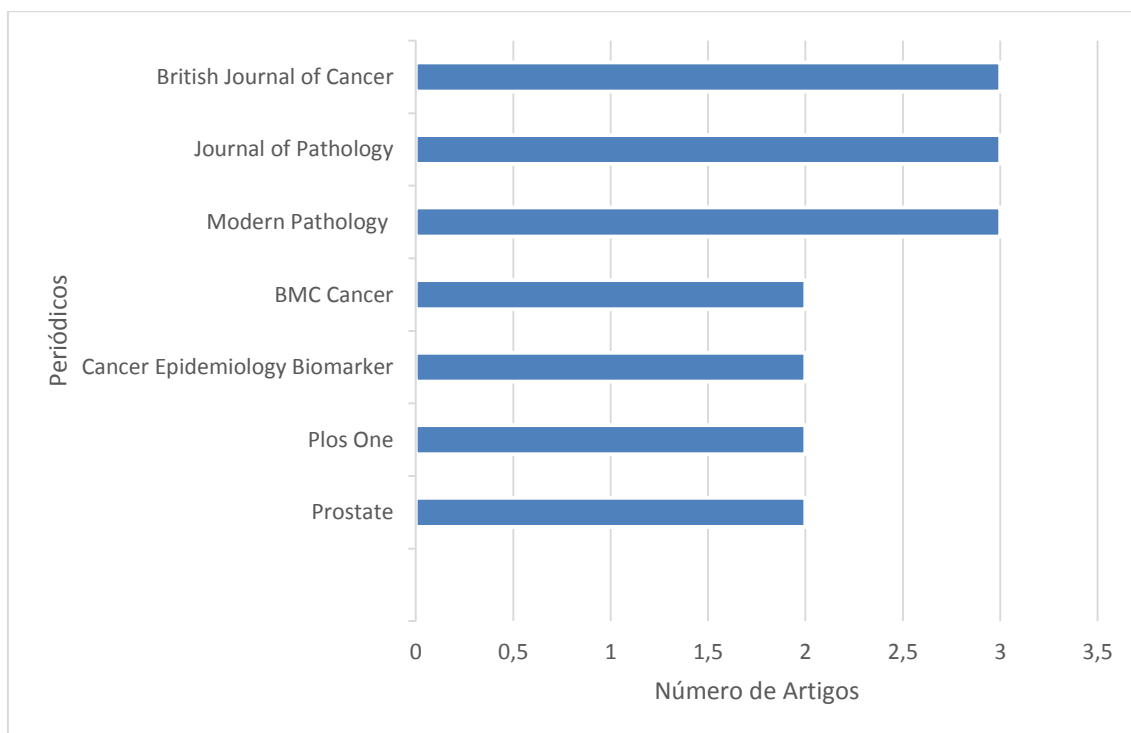


Figura 11. Número de artigos publicados por periódicos analisados na base de dados SCOPUS.

A *British Journal of Cancer* proporciona um fórum para médicos e cientistas para comunicar resultados de pesquisas originais que tenham relevância para a compreensão da etiologia do câncer e melhorar o tratamento e a sobrevida do paciente. Uma vez aceito, os artigos são publicados *on line* e em versão impressa, seu FI é de 4,836 de acordo com o JCR de 2014. A revista *Journal of Pathology* publica documentos importantes em patologia e medicina experimental na forma dos seguintes documentos: artigos de pesquisa, revisões, comentários e perspectivas, seu FI é de 7,429 de acordo com o JCR de 2014. A *Modern of Pathology* tem como foco principal os aspectos da patologia moderna, publicando artigos originais e relatando pesquisas clínicas inovadoras, artigos de revisão, métodos em patologia, artigos especiais e relatos de caso, o seu FI é de 6,187 de acordo com o JCR de 2014.

A forma de contagem dos autores foi completa, sendo um total de 151 autores, atribuindo a eles toda sua produtividade, independente deles serem principais ou colaboradores. Dos autores que publicaram os artigos sobre o assunto estudado, ao longo de dez anos, 8 autores publicaram mais de três artigos, apresentando uma frequência de 5%. Observa-se que *Squire, J.A.* e *Yoshimoto, M.* publicaram sete artigos cada um, totalizando 1% de todos os autores que publicaram. Na Figura 12 relaciona os principais autores que publicaram nos últimos dez anos (2005-2015) artigos no tema proposto, demonstrando que esses dois autores destacaram-se quanto ao número de publicações. Em relação aos autores que publicaram três artigos cada um, totalizando 4%, estão seis autores, sendo eles: *Brewer, D.*; *Clark, J.*; *Cooper, C.S.*; *Joshua, A.M.*; *Soares, F.A.* e *Zielenska, M.* Nesse mesmo período, *Bismar, T.A.* e *Chinnayan* publicaram dois artigos, cada um.

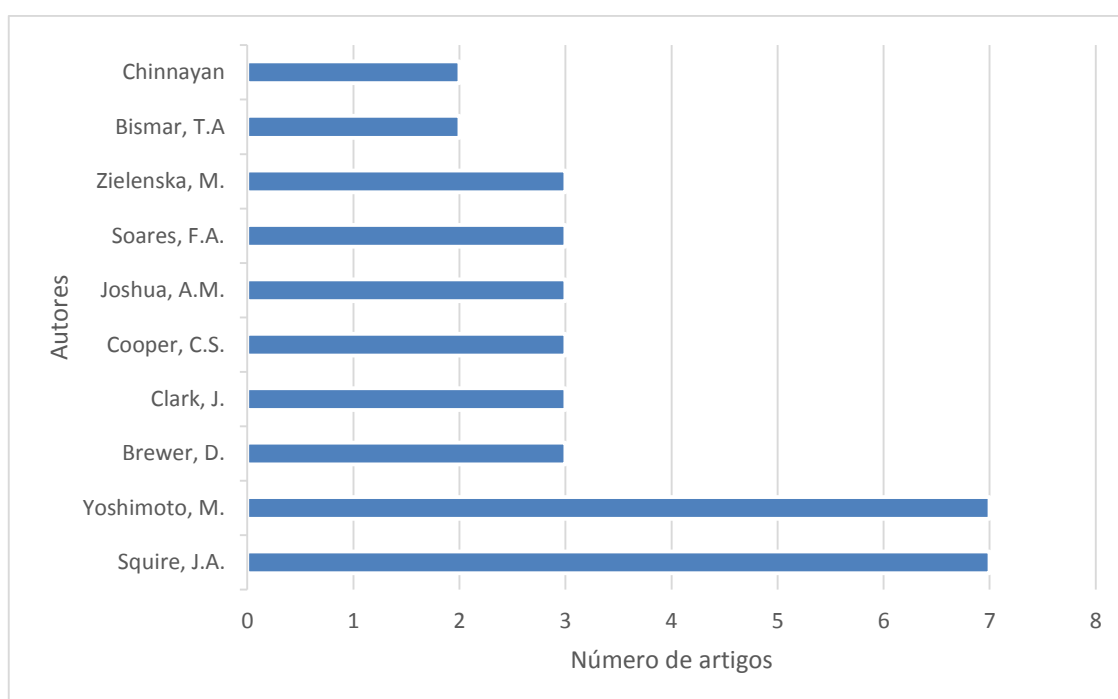


Figura 12. Nomes dos 10 autores que mais publicaram artigos no tema pesquisado.

Um total de 14 países tem pesquisadores que publicaram sobre o conteúdo pesquisado, conforme indicado na Figura 13, destacando que esse tema é de interesse global, pela sua importância, por ser o tipo de câncer que mais acomete os homens e que sua incidência está aumentando em decorrência do envelhecimento da população, associado à melhoria e maior popularização dos sistemas de diagnóstico. Somando-se o número de artigos publicados e a porcentagem dos quatro países que mais se dedicaram

a essa problemática estão: os EUA com 11 artigos publicados (30%), Canadá com 9 artigos (24%) e Brasil e Reino Unido com 3 artigos cada (8% cada), totalizando 70% de toda a produção em relação aos demais países. Isso se deve ao fato de que nos Estados Unidos o câncer de próstata representa um grande desafio de saúde pública para seus homens, classificado como o câncer mais comumente diagnosticado e uma das principais causas de morte por câncer em homens norte-americanos (CHOUCAIR *et al.*, 2012; BHALLA *et al.*, 2013). Essa explicação vale também para os outros países, como Canadá, Brasil e Reino Unido que, nos últimos anos, registraram um aumento nas taxas de CaP.

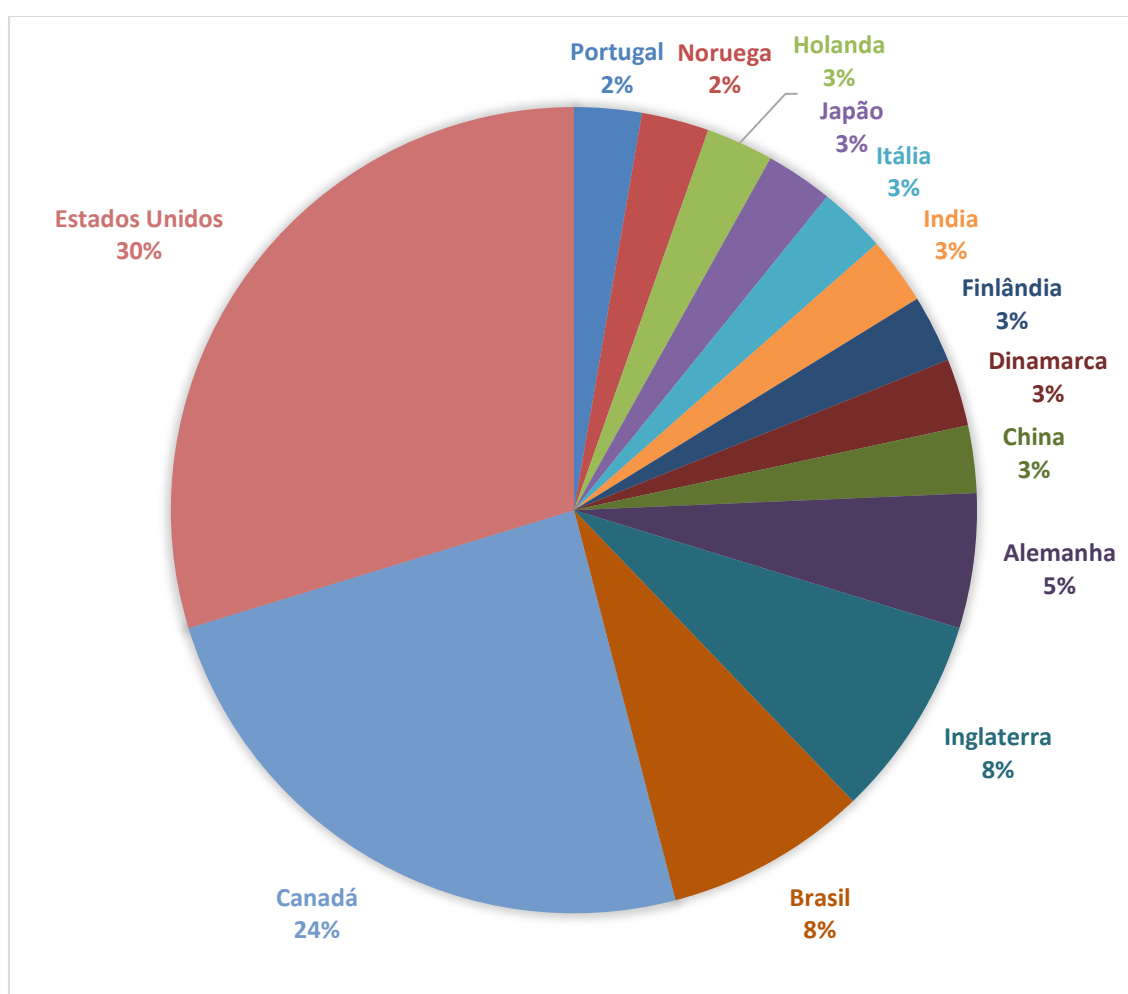


Figura 13. Descrição dos 14 países que publicaram ao longo do tempo da pesquisa (2005-2015).

Os artigos foram publicados em quatro áreas científicas diferentes segundo a classificação do SCOPUS, de acordo com a Figura 14. A área que mais publicou foi a de Medicina, com 23 artigos (56%), seguidos das áreas de Bioquímica, Genética e Biologia Molecular com 15 artigos (36%), Agricultura e Ciências Biológicas com 2 artigos (5%) e Farmacologia, Toxicologia e Farmacêutica com apenas um artigo publicado (3%). Essa

distribuição dos artigos por área de estudo pode estar relacionada de um artigo poder ser incluído em áreas diversas do estudo, pois a nomeação das áreas não é restrita a uma única área. Se intui que a abordagem do assunto câncer de próstata relacionado a perda do gene PTEN analisado pela técnica da FISH é um interesse multidisciplinar, sendo seu maior impacto na área da Medicina. Mas com os avanços da Genética e Biologia Molecular, a técnica da FISH tem um grande número de aplicações nesta área. Nesse contexto evidencia-se a vantagem dessa técnica, que permite o uso máximo do tecido, que é difícil de ser obtido, podendo ser realizadas diversas hibridizações diferentes no mesmo tecido (QIAN & LLOID, 2003).

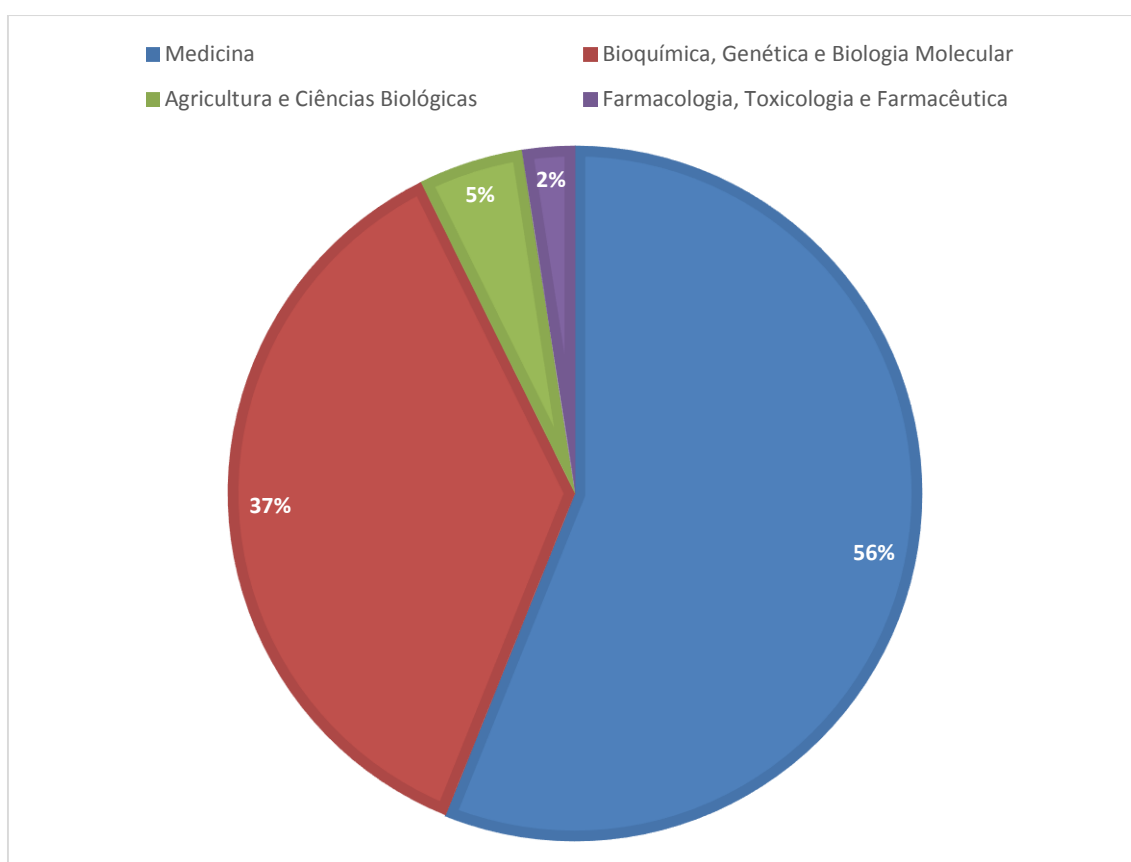


Figura 14. Principais áreas científicas de publicação dos estudos relacionados ao CaP no intervalo de 2005 a 2015, indexados no SCOPUS.

Ao verificar a quantidade total de palavras-chave, que são termos simples ou expressão composta, do próprio autor, para definir o assunto, nos artigos incluídos na análise cienciométrica, conforme apresentado na Figura 15, *Prostate Cancer* foi a mais utilizada com 9 citações (14%), seguida da palavra *PTEN* com 8 citações (13%), a palavra *FISH* foi citada 7 vezes (11%), *Immunohistochemistry* citada 5 vezes (8%) e *Prognosis*

citada 4 vezes (6%) de um total de 51 palavras relacionadas ao tema. Essas cinco palavras equivalem a 52% do total.

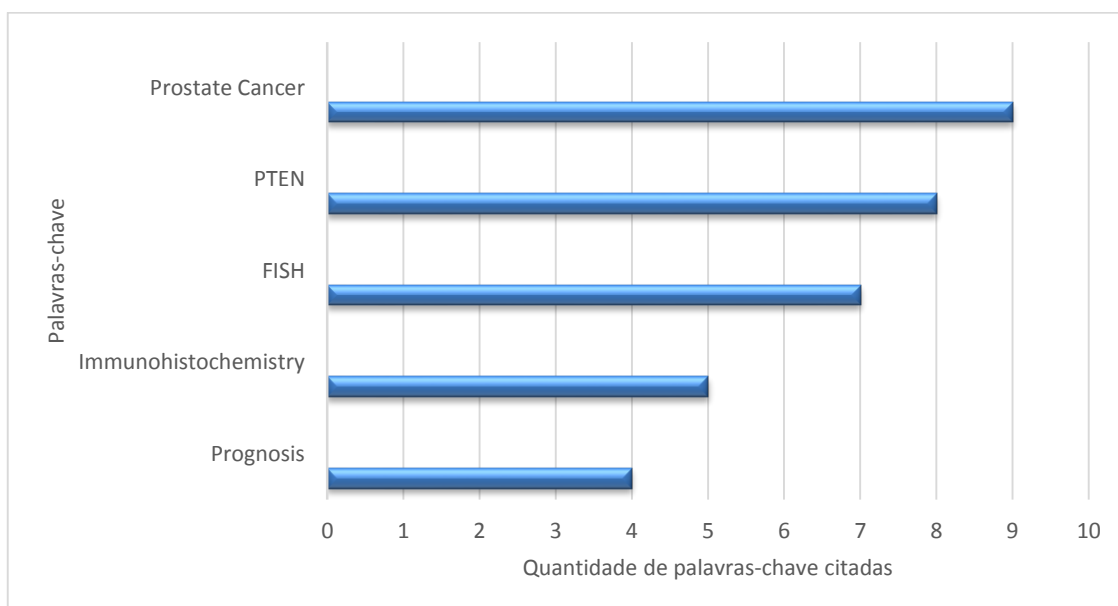


Figura 15. As cinco principais palavras-chave utilizadas nas publicações referentes a pesquisa realizada.

Pela filiação institucional dos autores foram encontrados um total de 93 instituições diferentes, conforme mostra a Figura 16. No entanto, somente 8 instituições diferentes, seus autores publicaram três ou mais artigos, equivalendo a apenas 25% do total de publicações. Sendo que a instituição que mais publicou, com 5 artigos (4% do total), foi a *Princess Margaret Hospital University*, sendo considerado o maior centro de estudo sobre o câncer no Canadá, e uma das cinco maiores do mundo. Das instituições que publicaram 4 artigos (9% no total), a *Queen's University*, *University of Toronto* e a *University of Toronto Faculty of Medicine*, todas elas canadenses, evidenciando que esse país, com economia de primeiro mundo, tem um interesse nos estudos em câncer, em especial, o de próstata, investindo satisfatoriamente em pesquisa. Se destaca aqui no Brasil, o *Hospital A.C. Camargo*, que publicou 3 artigos (3% do total), sendo esse hospital um instituição privada sem fins lucrativos e, atualmente é um dos maiores centros oncológicos integrados do mundo. Foram quatro instituições diferentes que publicaram três artigos, totalizando 12%. Porém a maioria das instituições publicaram um (65% das instituições) ou dois artigos (11% das instituições).

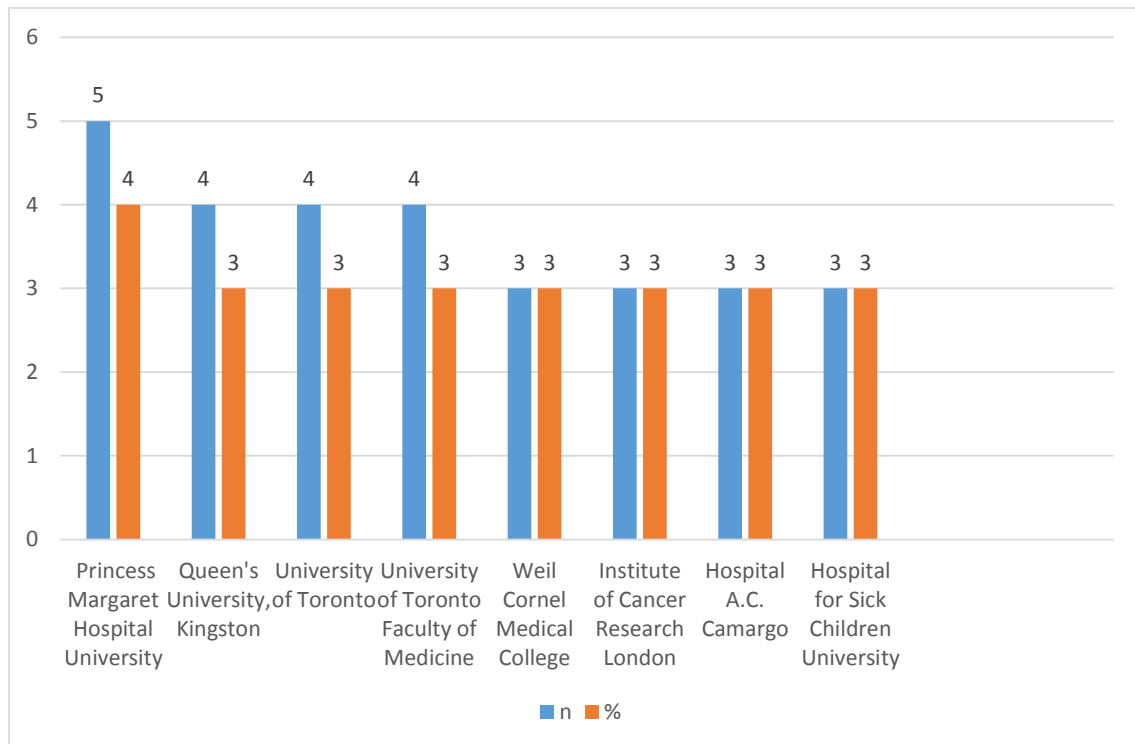


Figura 16. Principais filiações institucionais dos autores que mais publicaram sobre o câncer de próstata utilizando a FISH para análise do gene PTEN.

Esta técnica quantitativa de avaliação se propõe a medir a propagação do conhecimento científico e o fluxo da informação sob enfoques diversos. E essa análise cientiométrica sobre o câncer de próstata, busca entender a sua importância como um dos cânceres que mais acomete os homens na atualidade, relacionando-a com o crescimento quantitativo de sua produção científica.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após as análises cientométricas dos dados coletados observou que a quantidade de publicações ao longo do período estudado, 2005 a 2015, sofreu uma variação no decorrer dos dez anos, não havendo uma uniformidade na publicação de artigos originais sobre o tema proposto. No entanto, os anos de 2013 e 2014, as publicações sobressaíram em relação aos demais anos. A maioria dessas publicações foram na forma de artigos originais.

Verificou-se que dentre as revistas que mais publicaram sobre o tema de interesse, foram: *a British Journal of Cancer*, o *Journal of Pathology* e a *Modern Pathology*, o que corresponde a 36% do total das publicações. Essas revistas estão sediadas em países desenvolvidos, confirmando que esses países investem maiores recursos em pesquisa de ponta e são dominantes quanto ao seu prestígio científico, com fatores médios de impacto bem avaliados.

Constatou-se que os EUA, Canadá e Brasil foram os países que mais publicaram artigos em relação a essa temática, mostrando que não somente os países desenvolvidos são os principais detentores da produção científica no mundo. Embora, ainda que a produção científica brasileira tenha crescido significativamente nos últimos anos, o impacto intelectual, social e econômico das publicações produzidas no Brasil, continua com baixa significância e, ainda tem muito a crescer. Fato esse que deve ser alterado, com maiores investimentos financeiros e de pessoal qualificado, partindo tanto por parte governamental, quanto das instituições privadas, melhorando assim a credibilidade das instituições de pesquisa e dos pesquisadores brasileiros.

Constatou-se que as principais filiações institucionais dos autores que mais publicaram sobre o câncer de próstata utilizando a FISH para análise do gene *PTEN* são canadenses, evidenciando que esse país investe bem em pesquisa. Porém uma dessas instituições é brasileira, o Hospital A.C. Camargo, que é uma instituição privada sem fins lucrativos e, atualmente é um dos maiores centros oncológicos integrados do mundo.

Portanto, conclui-se que nesta análise cientométrica, foram apresentados os dados de estudos quantitativos sobre o adenocarcinoma de próstata, evidenciando a importância de cada um dos objetivos propostos, buscando alternativas para melhorar o crescimento da ciência e a visibilidade das produções sobre este tema no contexto da atividade científica mundial.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, V.L.; LEITÃO, A.; REINA, L.C.B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**. 2005; Vol. 28. N.1: 148-129.

ALLOTT, E.H.; MASKO, E.M.; FREEDLAND, S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. **Eur Urol**. 2013;63(5):800-9.

ALTEKRUSE, S.F.; KOSARY, C.L; KRAPCHO, M. **Cancer Statistics Review**. 2010; 1975-2007. Bethesda, Md: National Cancer Institute.

AMERICAN CANCER SOCIETY: Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015.

ANDRÉN, O.; FALL, K.; FRANZÉN, L.; ANDERSON, S.O; JOHANSSO, J.E.; RUBIN, M.A. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year follow-up in a population based cohort in Sweden. **J Urol**. 2006;175(4):1337-40.

AUS, G.; ABBOU, C.C.; PACIK, D.; SCHIMID, H.P. Guidelines on Prostate Cancer. **Eur Urol**. 2001; 40:97-101.

AVERBECK, M.A; BLAYA, R.; SEBEN, R.R. Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. **Revista da AMRIGS**. 2010; Porto Alegre, 54 (4): 471-477.

AYALA, A.G.; RO, J.Y.; BABAIAN, R. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. **The American Journal of Surgical Pathology**. 1989;13(1):21-27.

BERTRAM, J.; PEACOCK, J.W.; FAZLI, L.; MUI, A.L.; CHUNG, S.W.; COX, M.E.; MONIA, B.; GLEAVE, M.E.; ONG, C.J. Loss of PTEN is associated with progression to androgen independence. **Prostate**. 2006; 66:895-902.

BHALLA, R.; KUNJU, L.P.; TOMLINS, S.A. Novel Dual Color Immunohistochemical methods for detecting ERG-PTEN and ERG-SPINK1 status in prostate carcinoma. **Modern pathology** : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2013;26(6):835-848.

BHAVSAR, A.; VERMA, S. Anatomic Imaging of the Prostate. **BioMed Research International**. 2014; 2014:728539.

BODEY, B.; BODEY, B. Jr.; KAISER, H.E. Immunocytochemical detection of prostate specific antigen expression in human primary and metastatic melanomas. **Anticancer Res**. 1997; 17:2343-2346.

BORGES DOS REIS, R.; CASSINI, M.F. Antígeno Prostático Específico (PSA). In: ZERATI FILHO, M; NARDOZZA JÚNIOR, A.; REIS, R.B.(Orgs.). **Urologia Fundamental**. São Paulo: Planmark, 2010. p. 189 - 194.

BOSTWICK, D.G. The pathology of early prostate cancer. **CA Cancer J Clin.** 1989; 39(6):376–393.

BOSTWICK, D.G.; GRIGNON, D.J.; HAMMOND, M.E.; AMIN, M.B.; COHEN, M.; CRAWFORD, D. Prognostic Factors in Prostate Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Arch Pathol Lab Med.** 2000; 124(7):995-1000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos/traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa / 2014 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. MANUAL DE BASES TÉCNICAS DA ONCOLOGIA – SIA/SUS - SISTEMA DE INFORMAÇÕES AMBULATORIAIS. 19ª Edição. Brasília. Janeiro de 2015.

BRYANT, R.J.; HAMDY, F.C. Screening for prostate cancer: an update. **Eur Urol.** 2008; 53(1):37-44.

BUBENDORF, L.; SCHOPFER, A.; WAGNER, U. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1589 patients. **Hum Pathol.** 2000; 31(5):578–583.

BUNKER, C.H.; PATRICK, A.L.; KONETY, B.R. High prevalence of screening-detected prostate cancer among Afro-Caribbeans: the Tobago Prostate Cancer Survey. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2002; 11 (8): 726-9.

CAMPOS, E. C. R.; FONSECA, F. P.; ZEQU, S. C. Analysis of PTEN gene by fluorescent in situ hybridization in renal cell carcinoma. **Rev. Col. Bras. Cir.** 2013; 40(6): 471-475.

CARNEIRO, F. M., NABOUT, J.C., BINI, L.M. Trends in the scientific literature on phytoplankton. **Limnology.** 2008; 9: 153-158.

CARROL, P.; ALBERTSEN, P.C.; GREENE, K.; BABAIAN, R.J.; CARTER, H.B.; GANN, P.H. Prostate-specific antigen best practice statement: 2009 update. <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-qualitycare/clinicalguidelines/main-reports/psa09.pdf> - Acessado em 18/Set/2015.

CARVALHO, S. M. F. et al. Genética do câncer hereditário. **Rev. Bras. de Canc.** 2009; v.55, n.3, p.263-269.

CARTER, B.S.; BEATY, T.H.; STEINBERG, G.D.; CHILDS, B.; WALSH, P.C. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. **Proc Nati Acad Sci USA.** 1992; 89:3367-3371.

CHAN, J.M.; GIOVANNUCCI, E.L. Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. **Epidemiol Ver.** 2001; 23 (1): 82-6.

CHAN, J.M.; VAN BLARIGAN, E.L.; KENFIELD, S.A. What should we tell prostate cancer patients about (secondary) prevention? *Current opinion in urology*. 2014;24(3):318-323.

CHENG, I.; WITTE, J.S.; JACOBSEN, S.J. Prostatitis, Sexually Transmitted Diseases, and Prostate Cancer: The California Men's Health Study. Myer L, ed. **PLoS ONE**. 2010; 5(1):e8736.

CHOUCAIR, K.; EJDELMAN, J.; BRIMO, F.; APRIKIAN, A.; CHEVALIER, S.; LAPOINTE, J. PTEN genomic deletion predicts prostate cancer recurrence and is associated with low AR expression and transcriptional activity. **BMC Cancer**. 2012; 12:543.

CORRÊA, L.A.; BENDHACK, M.L.; SOYZA, A.A.O.; SABANEFF, J. Câncer de Próstata: Fatores Prognósticos. **Sociedade Brasileira de Urologia**. 2006; 30 suplemento 01.

CRAWFORD, E.D.; ARAHAMSSON, P. PSA-based screening for prostate cancer: how does it compare with cancer screening tests? **Europ Urol**. 2008; 54(2):262-273.

DI FIORI, M.S.H. Atlas de Histologia. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000.

ELSEVIER. Scopus comes of age. <http://www.elsevier.com/about/press-releases/science-and-technology/scopus-comes-of-age>, 2014. Acesso em: 20 de novembro de 2015.

FELGUEIRAS.J.; SILVA,J.V.; FARDILHA, M. Prostate cancer: the need for biomarkers and new therapeutic targets. **Journal of Zhejiang University Science B**. 2014; 15(1):16-42.

FERLAY, J.; SHIN, H.R.; FORMAN, D.; MATHERS, C.D.; PARKIN, D. Globocan 2008: cancer incidence and mortality worldwide. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.

FOSTER, C.S.; BOSTWICK, D.G.; BONKHOFF, H. Cellular and molecular pathology of prostate cancer precursors. **Scand J Urol Nephrol Suppl**. 2000; 34(1):19-43.

FREIRE, G.C.; PIOVESAN, A.C. Guia prático de urologia / editores Donard Augusto Bendhack, Ronaldo Damião. 1.ed. Rio de Janeiro :SBU – Sociedade Brasileira de Urologia; São Paulo: **BG Cultural**, 1999. Cap. 15, págs 79-83.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C.M.; CAMARGO, K.G. Diet and cancer: An epidemiological view. **Rev. Nutr**. 2004; Campinas, 17(4):491-505, out./dez.

GLEASON, D.F.; MELLINGER, G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **J Urol**. 1974; 111:58-64.

GOMES, R.; NASCIMENTO, E.F.; LEFS, R.; ARAÚJO, F.C. As arranhaduras da masculinidade: uma discussão sobre o toque retal como medida de prevenção do câncer prostático. **Ciênc Saúde Colet.** 2008; 13(6):1975-84.

GRAY, I.C.; STEWART, L.M.D.; PHILLIPS, S.M.A.; HAMILTON, J.A.; GRAY, N.E.; WATSON, G.J.; SPURR, N.K.; SNARYL, D. Mutation and expression analysis of the putative prostate tumour-suppressor gene PTEN. **Br J Cancer.** 1998; 78 (10):1296–1300.

GREENE, K.L.; ABERTSEN, P.C.; BABAIAN, R.J.; CARTER, H.B.; GANN, P.H.; HAN, M.; KUBAN, D.A.; SARTOR, A.O.; STANFORD, J.L.; ZIETMAN, A.; CARROLL, P. Prostate Specific Antigen best practice statement: 2009 update. **J Urology.** 2009; 182(5):2232-2241.

GRIGNON, D.J. Unusual subtypes of prostate cancer. **Modern Pathol.** 2004; 17(3):316–327.

GRONBERG, H.; DAMBER, L.; DAMBER, J.E. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. **Cancer.** 1996; 77:138-143.

GUTMAN, A.B.; GUTMAN, E.B. An “Acid” phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. **J. Clin. Invest.** 1938; 17:473–478.

HAAS, G.P.; DELONGCHAMPS, N.; BRAWLEY, O.W.; WANG, Y.C.; ROZA, G. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. **Can J Urol.** 2008; 15(1): 3866-71.

HACKEL, C.; VARELLA-GARCIA, M. Interphase cytogenetics using fluorescence in situ hybridization: an overview of its application to diffuse and solid tissue. **Braz. J. Genet.** 1997, Ribeirão Preto, v. 20, n. 1.

HAESE, A.; BECKER, C.; NOLDUS, J.; GRAEFEN, M.; HULAND, E.; HULAND, H. Human glandular kalikrein 2: a potential serum marker for predicting the organ confined versus nonorgan confined growth of prostate cancer. **J Urol.** 2000; 163(5):1491-97.

HALLAL, C.I.A.; GOTLIEB, D.L.S.; LATORRE, M.R.D.O. Evolução da mortalidade por neoplasias malignas no Rio Grande do Sul, 1979-1995. **Rev Bras Epidemiol.** 2001; 4(3): 168-77.

HAN, B.; MEHRA, R.; LONIGRO, R.J. Fluorescence In situ Hybridization Study Shows Association of PTEN Deletion with ERG Rearrangement during Prostate Cancer Progression. **Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.** 2009; 22(8):1083-1093.

HARA, M.; KOYANAGI, Y.; INOUE, T.; FUKUYAMA, T. Some physico-chemical characteristics of “seminoprotein”, na antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. **Nihon Hogaku Zasshi.** 1971;25:322–324.

HAYTHORN, M.R.; ABLIN, R.J. Prostate-specific antigen testing across the spectrum of prostate cancer. **Biomark. Med.** 2011; 5:515–526.

HERNANDEZ, J.; THOMPSON, I.M. Prostate-specific antigen: A review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. **Cancer.** 2004 ;101:894–904.

HESSELS, D.; SCHALKEN, J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: A review. **Asian J. Androl.** 2013.

HOROVITZ, D.D.G. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: propostas para estruturação e integração da abordagem no sistema de saúde [Tese de Doutorado] Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2003.

HOROVITZ D.D.G.; DE FARIA FERRAZ, V.E.; DAIN, S.; MARQUES-DE-FARIA, A.P. Genetic services and testing in Brazil. **Journal of Community Genetics.** 2013; 4(3):355-375.

HOVHANNISYAN, G.G. Fluorescence in situ hybridization in combination with the comet assay and micronucleus test in genetic toxicology. **Molecular Cytogenetics.** 2010; 3:17.

HRICAK, H.; SCARDINO, P.T. Prostate Cancer. Contemporary Issues in Cancer Imaging. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2009.

HUNCHAREK, M.; HADDOCK, K.S.; REID, R.; KUPELNICK, B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. **American journal of public health.** 2010; 100 (4):693–701.

IMPERATO MCGINLEY, J.; GUERRERO, L.; GAUTIER, T. Steroid 5 α reductase deficiency in man. An inherited form of male pseudohermaphroditism. **Birth Defects: Original Article Series.** 1975; 11(4):91–103.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Rastreamento do Câncer de Próstata. Novembro de 2013

INCA – Instituto Nacional do Câncer. O que é câncer?. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322. Acesso em: 27 ago. 2015.

INSTITUTO DA PRÓSTATA E INCONTINÊNCIA URINÁRIA – IPIU – O que é e tipos de cânceres de próstata. Disponível em: <http://institutodaprostata.com/cancro-da-prostata/o-que-e-o-cancro-da-prostata/>. Acesso em: 31 ago. 2015.

JCR - Journal citation reports. Cartão de referência rápida: suportado pelo Isi Web of Knowledge. [s.l]: Thomson Reuters, 2009. Acesso em: 15 out 2015.

JENSEN, E. Technical Review: In Situ Hybridization. **The Anatomical Record.** 2014; 297:1349–1353.

JEREZ-ROIG, J.; SOUZA, D.L.B.; MEDEIROS, P.F.M.; BARBOSA, I.R.; CURADO, M.P.; COSTA, I.C.C.; LIMA, K.C. Projeções de mortalidade por câncer de próstata no

Brasil: um estudo de base populacional. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro. 2014; 30(11): 2451-2458.

JOHANSSON, J.E.; ANDRÉN, O.; ANDERSON, S.O.; DICKMAN, P.W.; HOLMBERG, L.; MAGNUSON, A.; ADAMI, H.O. Natural history of early, localized prostate cancer. **JAMA**. 2004; 291(22):2713-19.

KOCH, M.O.; FOSTER, R.S., BELL, B.; BECK, S.; CHENG, L.; PAREKH, D. Characterization and predictors of prostate specific antigen progression rates after radical retropubic prostatectomy. **J Urol**. 2000;164(3 Pt 1):749-53.

KOKSAL, I.T.; DIRICE, E.; YASAR, D.; SANLIOGLU, A.D.; CIFTCIOGLU, A.; GULKESEN, K.H.; OZES, N.O.; BAYKARA, M.; LUCALI, G.; SANLIOGLU, S. The assessment of PTEN tumor suppressor gene in combination with Gleason scoring and serum PSA to evaluate progression of prostate carcinoma. **Urol Oncol**. 2004; 22:307–312.

KOLONEL, L.N. Fat, meat, and prostate cancer. **Epidemiol Ver**. 2001; 23 (1): 72-81.

LEE, C.H.; AKIN-OLUGBADE, O. KIRSCHENBAUM, A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. 2011; 40(3):565–575.

LIMA-RIBEIRO, M.S., NABOUT, J.C., PINTO, M.P., MOURA, I.O., MELO, T.L., COSTA, S.S., RANGEL, T.F.L.V.B. Análise cienciométrica em ecologia de populações: importância e tendências dos últimos 60 anos. **Acta Scientiarum. Biological Sciences**. 2007; 29: 39-47.

LIU, W.; CHANG, B; SAUVAGEOT, J. Comprehensive assessment of DNA copy number alterations in human prostate cancers using Affymetrix 100K SNP mapping array. **Genes Chromosomes Cancer**. 2006; 45:1018–1032.

LOTAN, T.L.; GUREL, B.; SUTCLIFFE, S. PTEN Protein Loss by Immunostaining: Analytic Validation and Prognostic Indicator for a High Risk Surgical Cohort of Prostate Cancer Patients. **Clinical Cancer Research**. 2011; 17(20):6563-6573.

MACHADO, S. P.; SAMPAIO, H.A.C.; LIMA, J.W. Caracterização antropométrica de portadores de câncer de próstata do Ceará, Brasil. **Rev. Nutr**. 2009. Campinas, v. 22, n.3, p. 367-376. Acessado em: 27 Aug. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732009000300007>.

MACIAS-CHAPULA, C.A. O papel da informetria e da cienciométrica e sua perspectiva nacional e internacional. **Ciência da informação**. 1998. Brasília, v. 27, n. 2, p.134-140.

McCALL, P.; WITTON, C.J.; GRIMSLEY, S.; NIELSEN, K.V.; EDWARDS, J. Is PTEN loss associated with clinical outcome measures in human prostate cancer? **British Journal of Cancer**. 2008; 99(8):1296-1301.

MACLEOD, K. Tumor suppressor genes. **Curr Opin Genetc**. Dec. 2000; 10:81-93.

McMENAMIN, M.E.; SOUNG, P.; PERERA, S.; KAPLAN, I.; LODA, M.; SELLERS, W.R. Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. **Cancer Res.** 1999; 59:4291–4296.

MARTIN, N.E.; MUCCI, L.A.; LODA, M.; DePINHO, R.A. Prognostic Determinants in Prostate Cancer. **Cancer journal (Sudbury, Mass).** 2011; 17(6):429-437.

MEDICINE, U.S.N.L.O. Pten: Genetics, Home and Reference. 2007. Adaptado e traduzido em Outubro de 2015, de: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PTEN>.

MIGOWSKI, A.; AZEVEDO E SILVA, G. Survival and prognostic factors of patients with clinically localized prostate câncer. **Rev Saúde Pública.** 2010; 44(2):344-52.

MOREIRA, W. Revisão de Literatura e Desenvolvimento Científico: conceitos e estratégias para confecção. Janus, São Paulo, ano 1º, nº 1, 2004. Disponível em: <http://www.nesc.ufg.br/uploads/19/original_Revis__o_de_Literatura_e_desenvolvime nto_cient__fico.pdf>. Acesso em: 20 out 2015.

MUGA, S.; SILVIA, H.; LAIA, A. Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas. **Modern Pathology.** 2010; 23, 703–712.

NAGLER, H.M.; GERBER, E.W.; HOMEL, P.; WAGNER, J.R.; NORTON, J.; LEOVITCH, S. Digital rectal examination is barrier to population-based prostate cancer screening. *Urology.* 2005; 65:1137-40.

NASSIF, A.E.; FILHO, R.T. Immunohistochemistry expression of tumor markers CD34 and P27 as a prognostic factor of clinically localized prostate adenocarcinoma after radical prostatectomy. **Rev. Col. Bras. Cir.** 2010; 37(5): 338-344.

NATH, J., et al. "Uma revisão de Fluorescência hibridização in situ (FISH): Situação Atual e Perspectivas Futuras". **Biotech Histochem.** 2000.

NETTER, F.; OVALLE, W.K.; NAHIRNEY, P.C. Netter's Essential Histology. 2014. 2ª Ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**.

PARSONS, R. Human cancer, PTEN and the PI-3 kinase pathway. **Semin Cell Dev Biol.** 2004; 15:171–176.

PARTIN, A.W.; PIANTADOSI, S.; SANDA, M.G.; EPSTEIN, J.I.; MARSHALL, F.F.; MOHLER, J.L. Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. **Urology.** 1995; 45:831-8.

PETO, J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. **Nature.** 2001; 411(6835): 390-5.

PINTO, A.C.; MACÉA, J.R. Anatomia Cirúrgica dos Tratos Urinário e Genital. In: ZERATI FILHO, M; NARDOZZA JÚNIOR, A.; REIS, R.B.(Orgs.). *Urologia Fundamental.* São Paulo: **Planmark**, 2010. p. 17-27.

POMPEO, A.C.L. Câncer da Próstata. In: BENDHACK, A.D.; DAMIÃO, R. Guia Prático de Urologia. 1. ed. Rio de Janeiro: SBU – Sociedade Brasileira de Urologia; São Paulo: **BG Cultural**, 1999. p. 162-172.

QI, M.; YANG, X.; ZHANG, F. ERG Rearrangement Is Associated with Prostate Cancer-Related Death in Chinese Prostate Cancer Patients. Yu J, ed. **PLoS ONE**. 2014; 9(2):e84959.

QIAN, X.; LLOYD, R.V. Recent developments in signal amplification methods for in situ hybridization. **Diagn. Mol. Pathol.** 2003. 12: 1–13.

QU, X.; RANDHAWA, G.; FRIEDMAN, C., et al. A Three-Marker FISH Panel Detects More Genetic Aberrations of AR, PTEN and TMPRSS2/ERG in Castration-Resistant or Metastatic Prostate Cancers than in Primary Prostate Tumors. Tang DG, ed. **PLoS ONE**. 2013; 8(9):e74671.

REID, A.H.M.; ATTARD, G.; BREWER, D. Novel, gross chromosomal alterations involving PTEN cooperate with allelic loss in prostate cancer. **Mod Pathol.** 2012; **United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.**

REUTERS, T. Immediacy index. Journal Citation Reports. 2012a. Disponível em: <http://adminapps.webofknowledge.com/JCR/help/h_immedindex.htm#immed_index>. Acesso em: 15 out 2015.

RISINGER, J.I.; HAYES, A.K.; BERCHUCK, A.; BARRETT, J.C. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. **Cancer Res.** 1997; 57: 4736-8.

ROHDEN, E.L.; AVERBECK, M.A. Localized prostate cancer. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, 54 (1): 92-99, jan.-mar. 2010.

RUBIN, M.A.; DUNN, R.; KAMBHAM, N.; MISICK, C.P.; O'TOOLE, K.M. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy?. **Am J Surg Pathol.** 2000; 24:1634-40.

SANTOS, R.N.M. Produção científica: Por que medir? O que medir?. **Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, Campinas, 2003, v. 1, n. 1, p. 22-38.

SARDANA, G.; JUNG, K.; STEPHAN, C.; DIAMANDIS, E.P. Proteomic analysis of conditioned media from the PC3, LNCaP, and 22Rv1 prostate cancer cell lines: Discovery and validation of candidate prostate cancer biomarkers. **J. Proteome Res.** 2008; 7:3329–3338.

SCHMITZ, M.; GRIGNARD, G.; MARGUE, C.; DIPPEL, W.; CAPESIUS, C.; MOSSONG, J.; NATHAN, M.; GIACCHI, S.; SCHEIN, R.; KIEFFER, N. Complete loss of PTEN expression as a possible early prognostic marker for prostate cancer metastasis. **Int J Cancer.** 2007; 120(6):1284–1292).

SCHODER, F.H.; HUGOSSON, J.; ROOBOL, M.J.; TAMMELA, T.L.J.; CIATTO, S.; NELEN, V.V.; KWIATKOWSKI, M.; LUJAN, M.H.; ZAPPA, M. Screening and

prostate-cancer mortality in a randomized European study. **N Engl J Med.** 2009; 360(13):1320-1328.

SCHULMAN, C.C.; ZLOTTA, A.R.; DENNIS, L.; SCHRODERE, F.H.; SAKR, W.A. Prevention of prostate cancer. **Scand J Urol Nephrol.** 2000; 205 (Suppl):50-61.

SMITH, R.A.; METTLIN, C.J.; EYRE, H. Cancer screening and early detection. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. Canada: **BC Decker.** 2003.

SOUZA, L.M.; SILVA, M.P.; PINHEIRO, I.S. Um toque na masculinidade: a prevenção do câncer de próstata em gaúchos tradicionalistas. **Rev Gaúcha Enferm.** 2011. Porto Alegre (RS);32(1):151-8.

SPINAK, E. Indicadores cienciométricos. *Ciência da Informação*, Brasília. 1998. v. 27, n. 2, p. 141-148.

SROUGI, M. et al. Doenças da próstata. **Rev. Méd.** 2008, São Paulo, v.87, n.3, p.166-177.

STREHL, L.; SANTOS, C.A. Indicadores de qualidade da atividade científica. **Cienc. Hoje.** 2002, Rio de Janeiro, v. 31, n. 186, p. 34-39.

TAGUE-SUTCKIFFE, J. An introduction to informetrics. *Information Processing and Management*. **Oxford.** 1992. v. 28, n. 1, p. 1-3.

THOMPSON, I.M.; ANKERST, D.P.; CHI, C.; SCOTT, L.M.; GOODMAN, P.J.; CROWLEY, J.J.; PARNES, H.L.; COLTMAN, C.A. Operating Characteristics of Prostate-Specific Antigen in Men With an Initial PSA Level of 3.0 ng/ mL or Lower. **JAMA.** 2005; 294(1):66-70.

THOMPSON, I.M.; ANKERST, D.P. Prostate – specific antigen in the early detection of prostate cancer. **CMAJ.** 2007; 176:1853-8.

UZOH, C.C.; PERKS, C.M.; BAHL, A. et al. PTEN-mediated pathways and their association with treatment-resistant prostate cancer. **BJU Int.** 2009; 104:556–561.

VANTI, N.A.P. Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento. **Cienc. Inf.** 2002, Brasília, v. 31, n. 2, p. 152-162.

VELONAS, V.M.; WOO, H.H.; DOS REMÉDIOS, C.G.; ASSINDER, S.J. Current Status of Biomarkers for Prostate Cancer. **International Journal of Molecular Sciences.** 2013; 14(6):11034-11060.

VERBEEK, A. et al. Measuring progress and evolution in science and technology - I: The multiple uses of bibliometric indicators. **Int. J. Manag. Rev.**, Oxford, v. 4, n. 2, p. 179-211. 2002.

VISAPAA, H.; SELIGSON, D.; HUANG, Y.; RAO, J.Y.; BELLDEGRUN, A.; HORVATH, S.; PALOTIE, A. Ki 67, gelsolin and PTEN expression in sarcomatoid renal tumors. **Urol Research**. 2003; 30:387-9.

WILSON, J.D.; GRIFFEN, J.E.; LESHIN, M.; GEORGE, F.W. Role of gonadal hormones in development of the sexual phenotypes. **Human Genetics**. 1981; 58(1):78-84.

WOLF, A.M.; WENDER, R.C.; ETZIONI, R.B.; THOMPSON, I.M.; D'AMICO, A.V.; VOLK, R.J., et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. **CA Cancer J Clin**. 2010; 60:70-98.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. Food, nutrition and prevention of cancer: A global perspective. Washington: **American Institute for Cancer Research**. 1997. p.35-71, 508-40.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Health Report 1998: Life in the 21st century a vision for all. Geneva: **WHO**. 1998. p.61-111.

WU, C.P.; GU, F.L. The prostate in eunuchs. **Prog Clin Biol Res**. 1991. 370: 249-55.

WUNSCH FILHO, V.; MONCAU, E.J. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: Padrões regionais e tendências temporais. **Rev Assoc Med Bras**. 2002; 48(3):250-57.

WUNSCH FILHO, V.; ANTUNES, J.L.F.; BOING, A.F.; LORENZI, R.L. Perspectivas da investigação sobre determinantes sociais em câncer. **Physis**. 2008; 18(3):427- 50.

YOSHIMOTO, M.; CUTZ, J.C.; NUIN, P.A., et al. Interphase FISH analysis of PTEN in histologic sections shows genomic deletions in 68% of primary prostate cancer and 23% of high-grade prostatic intra-epithelial neoplasias. **Cancer Genet Cytogenet**. 2006; 169:128-37.

YOSHIMOTO, M.; CUTZ, J.C.; NUIN, P.A.; JOSHUA, A.M.; BAYANI, J.; EVANS, A.J.; ZIELENSKA, M.; SQUIRE, J.A. Interphase FISH Analysis of PTEN in Histologic Sections Shows Genomic Deletions are Present in 68% of Primary Prostate Cancer and 23% of High-Grade Prostatic Intra-Epithelial Neoplasia. **Cancer Genetics and Cytogenetics**. 2006. 169:128-37.

YOSHIMOTO, M.; CUNHA, I.W.; COUDRY, R.A., et al. FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. **British Journal of Cancer**. 2007; 97(5):678-685.

YOSHIMOTO, M.; JOSHUA, A.M.; CUNHA, I.W., et. al. Absence of TMPRSS2:ERG fusions and PTEN losses in prostate cancer is associated with a favorable outcome. **Modern Pathology**. 2008. 21: 1451-1460;

ZEQUI, S.C.; CAMPOS, R.S.M. Anatomia Cirúrgica dos Tratos Urinário e Genital. In: ZERATI FILHO, M; NARDOZZA JÚNIOR, A.; REIS, R.B.(Orgs.). Urologia Fundamental. São Paulo: **Planmark**. 2010. p. 205-213.

ZU, K.; GIOVANNUCCI, E. Smoking and aggressive prostate cancer: a review of the epidemiologic evidence. **Cancer Causes Control**. 2009; 20 (10):1799–810.