

PLOIDIA, MARCAÇÃO DE RECEPTORES HORMONAIS E ANTÍGENO CÁRCINO-EMBRIÔNICO EM CARCINOMA DUCTAL DA MAMA MASCULINA: RELATO DE DOIS CASOS

Ploidy, hormonal and carcino-embryonic antigen expression in ductal invasive carcinoma of the male breast: report of two cases

DEBORAH KRUTMAN ZVEIBIL* JOÃO GUIDUGLI NETO*

São apresentados dois casos de carcinoma ductal de mama masculina estudados quanto ao diagnóstico e análise prognóstica através do estudo do conteúdo de DNA nuclear; número de células em fase proliferativa (fase "S"), marcação por técnicas imunohistoquímicas de receptores estrogênicos (P-29), progestagênicos e antígeno cárcino embriônico (CEA). Os achados são comparados com aqueles obtidos nos estudos de carcinomas ductais de mama feminina, sugerindo que a determinação citométrica de DNA possa ter valor prognóstico mais importante que a determinação de CEA e receptores hormonais nesses casos.

Unitermos: Ploidia. Análise de DNA. Citometria. Marcadores tumorais. Carcinoma ductal - homem. Antígeno cárcino-embriônico.

Keywords: Ploidy. DNA analysis. Tumor markers. Ductal carcinoma - men. Carcinoembryonic antigen.

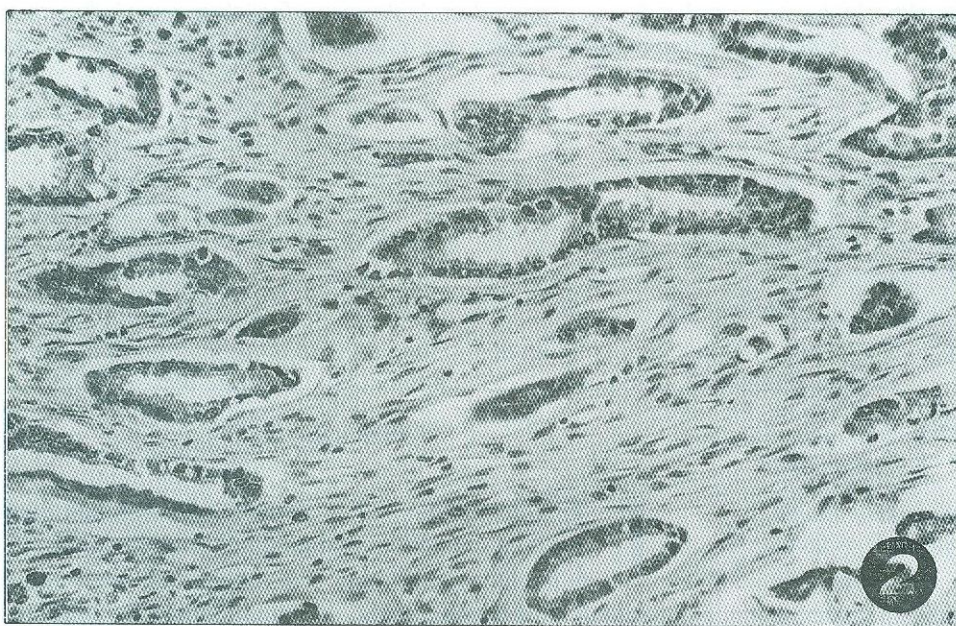
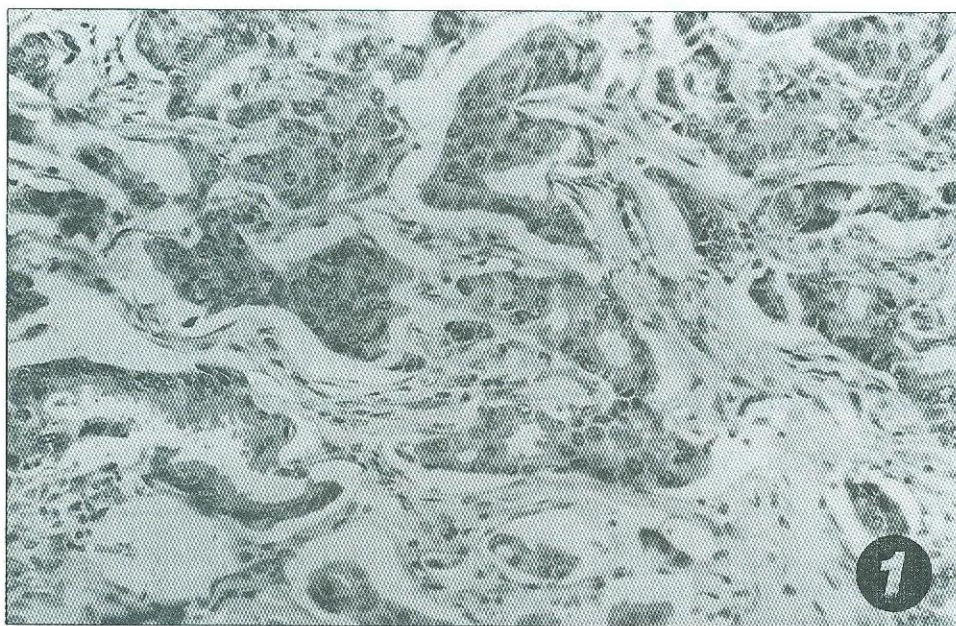
Introdução

Um dos campos mais importantes da oncologia atual é o das neoplasias malignas mamárias, pela sua importância epidemiológica, sendo hoje nos centros mais desenvolvidos a mais comum em mulheres. O estudo detalhado do quadro histológico dessas lesões, a determinação da presença de receptores hormonais, bem como do conteúdo de DNA nuclear e da velocidade de crescimento da neoplasia, por meio de estudos citométricos, tornaram possível o estabelecimento de parâmetros de comportamento biológico, permitindo melhor adequação terapêutica (6, 12).

Em homens as neoplasias malignas da mama são bastante raras. Representam menos de 0,5% das neoplasias que ocorrem no sexo masculino em nosso meio, conforme dados do Ministério da Saúde do ano de 1993.

Neste trabalho estudamos dois casos de carcinoma em mama masculina, quanto a seus pormenores histológicos, classificando-os detalhadamente; caracteres imunohistoquímicos e avaliação de parâmetros citométricos por meio de

* Médicos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Albert Einstein.



Figuras 1 e 2 - Carcinoma mamário em paciente do sexo masculino. M.E. 240 x e 100x respectivamente.

técnicas de análise de imagem e assim comparar tais dados com aqueles obtidos em estudos semelhantes realizados em neoplasias correspondentes em mulheres.

Relato de casos

Caso 1: Paciente do sexo masculino, 52 anos, branco, submetido a mastectomia após diagnóstico anatomopatológico peroperatório de malignidade em nódulo mamário, sendo feita ressecção complementar de linfonodos axilares.

O diagnóstico após exame do material incluído em parafina foi de Carcinoma de Ductos Mamários: forma

infiltrativa; grau III da classificação de Broders; alto grau de malignidade, da classificação de Bloom & Richardson (4); grau nuclear 1, da classificação de Black (Figura 1).

Ao exame anatomopatológico observou-se também a presença de infiltração linfática vascular intra e peritumorais.

Cortes suplementares foram avaliados por técnicas imunohistoquímicas (11), para estudo de receptores hormonais de estrógeno e progesterona e CEA. Outros cortes foram corados pela técnica de Feulgen Voit (7), para análise do conteúdo de DNA nuclear através de técnicas de análise digital da imagem. Foram utilizados como cromógenos nos procedimentos imunohistoquímicos o "fast-red" quando usada a técnica da forfatase-alcalina e Diamnbenzidina (DAB) quando usada a técnica da Avidina-Biotina.

O exame imunohistoquímico mostrou a quase totalidade das células neoplásicas com expressão de receptores estrogênicos, com o uso do anticorpo primário P29 (Biogenex, EUA) (proteína relacionada a receptores de estrógeno) e cerca de 80% das células com expressão para receptores de progesterona (Biogenex, EUA). A pesquisa de CEA foi ne-

gativa nas células neoplásicas.

Cortes corados pela técnica de Feulgen com 5µm de espessura foram submetidos a exame computadorizado de análise de imagem (17, 18), usando-se o software DNA-VIDAS (Kontron-Elektronik, Alemanha) para avaliação do conteúdo de DNA nuclear e cálculo do número de células com caráter proliferativo (fase "S"), obtidos através da avaliação de histogramas.

Nas análises feitas ao nível do citômetro digital observou-se neoplasia de caráter aneuplóide (10), com índice de DNA (ID) de 1.88. O percentual de células em fase "S" foi de 12,12%. A partir do percentual de células aneuplóides foi

também calculado o índice de malignidade (IM), neste caso 3.91.

Caso 2: paciente do sexo masculino, 60 anos, branco, submetido ao mesmo tipo de procedimento cirúrgico, relatado no caso anterior. O diagnóstico intra-operatório foi de tumor maligno e o diagnóstico posterior de Carcinoma de Ductos Mamários, forma infiltrativa, grau III da classificação de Broders, grau alto de malignidade da classificação de Bloom e Richardson, grau nuclear 1 da classificação Black.

Observou-se também invasão vascular linfática intra e peritumorais. O exame imunohistoquímico mostrou aspectos superponíveis àqueles observados no primeiro caso, com a quase totalidade das células neoplásicas mostrando reatividade citoplasmática na pesquisa de receptores estrogênicos, cerca de 80% das células com positividade nuclear para receptores de progesterona e ausência de marcação para CEA.

Na avaliação citométrica observou-se neoplasia de caráter aneuplóide, multiplóide, com dois picos de células neoplásicas com ID de 1.13 e 1.88. Pela presença desses dois picos não foi possível o cálculo do número de células em fase "S". O IM obtido neste caso foi de 6.56.

Discussão

Os tumores malignos mamários têm muito menor incidência em homens que em mulheres, chegando esta relação a 1/100 (1). O diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrativo, porém, faz-se sob os mesmos critérios histopatológicos para pacientes de ambos os sexos (1,9). Não foi descrito carcinoma lobular em mamas de indivíduos do sexo masculino (1).

Outros autores mostram também que carcinomas ductais em homens costumam evoluir de forma mais agressiva que em pacientes do sexo feminino (8,9). Pode-se interrogar se isso ocorre devido a peculiaridades anatômicas da mama masculina ou por comportamento biológico diverso da neo-

plasia, em ambos os sexos. Assim, amplos estudos realizados em tumores mamários em mulheres têm relacionado os tipos histológicos, as graduações e estadiamentos, com a expressão de receptores estrogênicos e CEA, bem como com o conteúdo de DNA nuclear da neoplasia (3, 13, 15) e o percentual de células em fase "S" (12, 13, 15).

Bosari *et al.* (5) separaram, à partir dessas análises, grupos de pacientes em relação ao risco de recidiva da doença. Tal análise utilizou-se de parâmetros como: ploidia, percentual de células em fase "S" e tamanho da lesão.

Nos tumores mamários em mulheres observa-se uma certa relação entre a presença de receptores de estrógeno e de progesterona (2, 6, 16), observando-se normalmente maior expressão de tais marcadores em lesões de caráter mais diferenciado. Em relação à marcação de CEA observa-se que é tanto menor o número de células reagentes, quanto maior o grau de diferenciação do tumor. Em ambos os casos estudados, ao contrário, observou-se uma inversão deste padrão, tendo sido intensa a reatividade para a pesquisa de ambos os receptores hormonais e negativa a pesquisa de CEA. Considera-se, curiosamente, que em ambos os casos havia grande indiferenciação histológica.

Tal grau de indiferenciação refletiu-se nos dados obtidos através das análises citométricas, tendo ambas as neoplasias caráter aneuplóide a altos índices de malignidade, o que pode ser relacionado ao mau prognóstico das lesões.

Concluimos que tais resultados sugerem que a mesma relação observada em relação ao prognóstico de carcinomas de mamas de mulheres não possa ser aplicada no estabelecimento do prognóstico de tais tumores em homens, quando se avaliam parâmetros como a expressão de receptores hormonais e CEA, análises citométricas, por outro lado, feitas com os mesmos objetivos mostram parâmetros de valia no estudo de tais lesões seja em homens ou em mulheres, se estudados da maneira correta.

Summary

Two cases of Ductal Invasive Carcinoma of male breast were studied by means of diagnosis, expression of estrogen and progesterone receptor, CEA and cytometric analysis, for ploidy and "S" phase fraction studies. The results are compared with those obtained in similar studies of ductal invasive carcinoma in females. In both cases the indifferenciation by cytometric analysis correlated with the histologic grade, and may be an useful parameter for prognosis instead of hormonal receptors determination in male breast carcinoma.

Referências bibliográficas

- 1 - AZZOPARDI, J. G. - Problems in breast pathology. Philadelphia, W B Saunders, 1974.
- 2 - ALBERTI, V. N. - Detecção de receptores de estrógeno (RE) em carcinoma mamário por imunohistoquímica. Correlação de RE com antíge-

no cárcino-embrionico (CEA) - JMD, 1985.

- 3 - BACUS, S. et al. - The evaluation of estrogen receptor in primary breast carcinoma by computer-assisted image analysis. Am J Clin Pathol, 90:233-9, 1988.
- 4 - BLOOM, H. J. G. & RICHARDSON, W. W. - Histological grading and prognosis in breast cancer. Br J Cancer, 11:359-77, 1957.
- 5 - BOSARI, S. L. et al. - DNA flow cytometric analysis and prognosis of

- axillary lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer*, 70:1943-50, 1992.
- 6 - DESOMBRE, E. R. et al. - Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays for human breast cancer. *Cancer Res*, 46 (suppl):4256s-64, 1986.
- 7 - FEULGEN, R. & VOIT, K. - Über den mechanismus der nuclealfärbung II mittheilung. Über das verhalten der kerne partiell hydrolysierter mikroskopischer präparat zur fuchsin-schwefligen saure nach vorausgegangener behandlung mit phenylhydrazin. *Z Physiol Chem*, 136:57-61, 1924.
- 8 - GATTUSO, P. et al. - Prognostic significance of DNA ploidy in male breast carcinoma. *Cancer*, 70:777-81, 1992.
- 9 - GUINEE, E. et al. - The prognosis of breast cancer in male, report of 335 cases. *Cancer*, 71:154-61, 1993.
- 10 - HIDDEMANN, W., et al. - Convention on nomenclature for DNA cytometry special report. *Cytometry*, 5:445-6, 1984.
- 11 - HSU, S. M. et al. - Self sandwich method. An improved immunoperoxidase technic for the detection of small amounts of antigens. *Am J Clin Pathol*, 74:32, 1980.
- 12 - ISOLA, J. J. et al. - Evaluation of cell proliferation in breast carcinoma. *Cancer*, 65:1180-4, 1990.
- 13 - JOENSUU, H. et al. - DNA index and S-phase fraction and the combination as prognostic factors in operable ductal breast carcinomas. *Cancer*, 66:331-40, 1990.
- 14 - NORRIS, H. J. & TAYLOR, H. B. - Carcinom of the male breast. *Cancer*, 1969, 23:1428-35, 1969.
- 15 - O. RONDEZ et al. - Determination of nuclear content and hormone receptors in breast cancer by CAS 100 cell analysis system as related to morphologic grade and biochemical results. *Anal Quant Cytol Hystol*, 13-14:233-45, 1991.
- 16 - PERROT-APPLANAT, M. et al. - Immunocytochemical study with monoclonal antibodies to progesteron receptor in human breast cancer. *Cancer Res*, 47, 2652-61, may 15, 1987.
- 17 - PULS, E. et al. - Microtycas. The design of an inexpensive videobased microphotometer, computer system for DNA ploidy studies. *Anal Quant Cytol Histol*, 8:1-7, 1986.
- 18 - WIED, G.L. et al. - Taxonomic intracellular system (tycas) for cell identification. *Acta Vytol*, 12:180-204, 1968.