

EXPRESSÃO DE MARCADORES MIOEPITELIAIS EM NEOPLASMAS MAMÁRIAS MALIGNAS DE FÊMEAS CANINAS

MOTTA, A.C. da^{1*}; MORAES, G.²; COPETTI, N.³; EDELWEISS, M.I.A.⁴

INTRODUÇÃO

As neoplasmas mamárias caninas exibem com alta frequência proliferação de células mioepiteliais. Lesões similares são raras em neoplasmas da mama humana. Neoplasmas mistas mamárias de caninos tem sido associadas com uma origem mioepitelial. Além da proliferação de células epiteliais luminais, os adenomas complexos caninos e as neoplasmas mistas são caracterizados pela presença de tipos de células mioepiteliais morfologicamente diferentes, bem como cartilagem, osso ou gordura (Gärtner et al. 1999). Acredita-se que fêmeas caninas com neoplasmas complexas apresentam melhor prognóstico que aquelas exclusivamente epiteliais. Células mioepiteliais são responsáveis por esse efeito protetor, suprimindo a proliferação e a invasão tumoral. Enquanto as células epiteliais estão relacionadas com a progressão e disseminação da doença (Queiroga e Lopes. 2002). A expressão imunoistoquímica da p63 como marcador mioepitelial tem sido usada para demonstrar a presença de células mioepiteliais para determinar seu papel na histogênese das neoplasmas mamárias (Gama et al. 2003; Ramalho et al. 2006). Além da p63, o fenótipo mioepitelial tem sido confirmado através de anticorpos monoclonais complementares como: α actina músculo liso, citoqueratina 14, citoqueratina AE1/AE3, citoqueratina 5 (CK5) e vimentina (Zuccari et al. 2002; Gama et al. 2003; Ramalho et al. 2006). Em um estudo realizado com amostras de mamas caninas normais, hiperplásicas e neoplásicas, benignas e malignas, a p63 revelou-se como um marcador sensível e altamente específico de células mioepiteliais, sugerindo o seu uso como marcador adicional na definição da histogênese mioepitelial. Nesse estudo, neoplasmas benignas mistas apresentaram células basais imunoreativas à p63, com diminuição gradual de sua expressão durante transformação mioepitelial, sendo o estroma não reativo. A imunoistoquímica para citoqueratinas, α actina músculo liso e vimentina demonstrou que células mioepiteliais suprabasais mantém suas características imunoistoquímicas normais. Entretanto, células mioepiteliais intersticiais tendem a diminuir gradualmente sua expressão de citoqueratinas e de α actina músculo liso (Gama et al. 2003). Por mecanismos não totalmente compreendidos, células mioepiteliais podem sofrer metaplasia cartilaginosa ou óssea, que é acompanhada por alterações moleculares que incluem a perda da expressão de citoqueratinas, de α actina músculo liso e da p63 (Gama et al. 2003) e aumento da expressão de vimentina adquirindo um fenótipo mesenquimal de

¹Professora do Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS e Aluna de Doutorado do PPGCM da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

²Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS e Bolsista de Iniciação Científica do CNPq.

³Laboratorista Histotécnica do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

⁴Professora do Curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Setor de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Orientadora do PPGCM da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

acordo com estudos realizados anteriormente (Gartner et al. 1999). CK5 e p63 têm sido descritos como marcadores de células mioepiteliais e basais na mama humana. A expressão de CK5 indica um fenótipo epitelial basal e está associada com pobre prognóstico em carcinomas da mama humana (Leibl et al. 2005). Entretanto, CK5 pode não representar um marcador exclusivo de células mioepiteliais nas neoplasmas mistas caninos, mas pode ser mais adequado como um marcador de células epiteliais basais, como ocorre na mama humana. É provável que estas células estejam relacionadas com o componente de origem epitelial das neoplasmas mistas da mama canina (Ramalho et al. 2006). O presente trabalho tem como objetivo relatar a expressão de marcadores mioepiteliais em neoplasmas mamárias malignas de fêmeas caninas diagnosticadas no Laboratório de Patologia Animal (LPA) da Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

MATERIAL E MÉTODOS

Neoplasmas mamárias malignas obtidas de quatro fêmeas caninas, de 7 a 10 anos de idade, oriundas de mastectomias e de exéreses de nódulos mamários realizados no Hospital Veterinário da UPF foram diagnosticados no LPA da UPF e submetidos à análise imunoistoquímica no Laboratório de Patologia do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram utilizados os seguintes anticorpos monoclonais: p63, α actina músculo liso e vimentina (Dako), e CK5 (Novocastra) empregando-se a técnica de streptavidina-biotina. Foram utilizados controles positivos de tecidos humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O exame histopatológico revelou tratar-se de dois carcinomas tubulares complexos moderadamente diferenciados, um destes com metaplasia escamosa e metástase nos linfonodos mamários, um carcinoma sólido complexo e um carcinossarcoma, ambos moderadamente diferenciados. No carcinoma tubular complexo que apresentava metaplasia escamosa e metástase, as células mioepiteliais foram fortemente marcadas (3+) para p63 e para CK5, bem como as áreas de metaplasia escamosa, e moderadamente marcadas (2+) para α actina. Enquanto as células intersticiais fusiformes foram fracamente marcadas (1+) para p63, 3+ para CK5 e 2+ para α actina. As células mioepiteliais de áreas benignas apresentaram moderada marcação contínua para α actina. Quanto à expressão de vimentina, as células mioepiteliais foram fortemente positivas e as células epiteliais não a expressaram. No outro carcinoma tubular complexo, as células mioepiteliais foram moderadamente marcadas (2+) para p63, CK5 e α actina, que apresentou marcação contínua indicando área benigna. As células intersticiais fusiformes foram fracamente marcadas (1+) para p63 e não apresentaram marcação para CK5. Quanto à expressão de vimentina, as células mioepiteliais foram fortemente marcadas (3+) e as células epiteliais não a expressaram. No carcinoma sólido complexo, nas células mioepiteliais, a expressão de p63, CK5 e vimentina foi de 3+. Em células mioepiteliais malignas e benignas, a expressão de α actina foi, também, de 3+. Nas células intersticiais fusiformes a expressão foi de 3+ para CK5 e de 1+ para p63. No carcinossarcoma, as células mioepiteliais foram moderadamente marcadas (2+) para p63, CK5 e para α actina, que apresentou marcação contínua indicando área benigna. Em áreas malignas a marcação de α

actina foi de 1+ ou ausente. As células intersticiais fusiformes foram 2+ para CK5 e não expressaram p63 e α actina. O componente sarcomatoso não expressou p63, CK5 e α actina. Quanto à expressão de vimentina, as células mioepiteliais e o componente sarcomatoso foram fortemente marcados (3+) e as células epiteliais não a expressaram. Estes achados indicam forte relação entre a expressão de p63 e de CK5 nas células mioepiteliais corroborando com os achados obtidos em um estudo realizado anteriormente (Ramalho et al. 2006), bem como com estudo da diferenciação do mioepitélio em carcinomas da mama humana (Leibl et al. 2005), sugerindo o uso de CK5 como marcador de células mioepiteliais em neoplasmas mamárias caninas. Entretanto, CK5 pode não representar um marcador exclusivo de células mioepiteliais nas neoplasmas mistas caninas, mas pode ser mais adequado como um marcador de células epiteliais basais, como ocorre na mama humana. Provavelmente, estas células estão relacionadas com o componente de origem epitelial das neoplasmas mistas da mama canina (Ramalho et al. 2006). Em todos os casos as células mioepiteliais expressaram vimentina reforçando sua utilização como marcador de células mioepiteliais. O presente trabalho salienta a importância de verificar as características moleculares dessas neoplasmas, além de contribuir para obtenção de diagnósticos mais criteriosos proporcionando avanços na área de patologia oncológica.

CONCLUSÕES

A avaliação da expressão destes marcadores pode levar ao entendimento da histogênese mioepitelial das neoplasmas mamárias caninas. Entretanto, estudos adicionais são necessários para avaliar essa hipótese e validar seu uso em neoplasmas mamárias de fêmeas caninas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GAMA A.; ALVES A.; GARTNER F.; SCHMITT F. 2003. p63: a novel myoepithelial cell marker in canine mammary tissues. *Veterinary Pathology*. 40(4):412-20.
- GÄRTNER F, GERALDES M, CASSALI, GD et al. 1999. DNA measurement and immunohistochemical characterization of epithelial and mesenchymal cells in canine mixed mammary tumours: putative evidence for a common histogenesis. 1999; *Veterinary Journal*. 158: 39-47.
- LEIBL S, GOGG-KAMMERER M, SOMMERSACHER A, DENK H, MOINFAR M. 2005. Metaplastic breast carcinomas: are they of myoepithelial differentiation?: immunohistochemical profile of the sarcomatoid subtype using novel myoepithelial markers. *American Journal of Surgery Pathology*. 29: 347-353.
- QUEIROGA F, LOPES C. 2002. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos fatores de prognóstico. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 97: 2119-2127.
- RAMALHO LN, RIBEIRO-SILVA A, CASSALI GD, ZUCOLOTO S. 2006. The expression of p63 and cytokeratin 5 in mixed tumors of the canine mammary gland provides new insights into the histogenesis of these neoplasms. *Veterinary Pathology*. 43 (4) 424-9.
- ZUCCARI DAPC, SANTANA AE, ROCHA NS. 2002. Expressão dos filamentos intermediários no diagnóstico dos tumores mamários de cadelas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 54(6): 586-591.