

# Carcinoma da próstata: importância da glicoproteína MUC-1 no prognóstico

*Prostate carcinoma: prognostic relevance of glycoprotein MUC-1*

**Autores**

Ana Filipa Marques<sup>1</sup>; Joana Espírito Santo<sup>2</sup>;  
Ana Gomes<sup>3</sup>; Noémia Castelo-Branco<sup>4</sup>; Lina Carvalho<sup>5</sup>

**Instituições**

<sup>1</sup>Médica do Internato Geral, Centro Hospitalar de Coimbra;  
<sup>2</sup>Médica do Internato Complementar de Medicina Interna, Hospitais da Universidade de Coimbra;  
<sup>3</sup>Técnica Superior de Saúde, Banco de Tumores do Serviço de Anatomia Patológica – Hospitais da Universidade de Coimbra;  
<sup>4</sup>Assistente de Anatomia Patológica – Instituto de Anatomia Patológica – FMUC, Laboratório de Histopatologia do I.P.O. de Coimbra;  
<sup>5</sup>Regente de Anatomia Patológica, Instituto de Anatomia Patológica – FMUC.

**Correspondência**

Ana Filipa Martins Marques  
Urbanização Casal da Eira, lote 13 1º B; 3030-482 Coimbra;  
E-mail: filipa.m.marques@gmail.com; Tlm: 965092431

Estudo subsidiado pelo Gabinete de Apoio à Investigação (G.A.I.),  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC) (Projecto nº 10/07).

Data de Submissão: 19 de Abril de 2010 | Data de Aceitação: 30 de Maio de 2010

## Resumo

**Introdução:** A MUC-1, glicoproteína da membrana celular, tem sido implicada no carcinoma da próstata e está frequentemente sobre-expressa no carcinoma prostático onde a alteração da sua expressão estará associada a mau prognóstico, pelo que tem sido proposta como um novo marcador molecular de prognóstico.

**Objectivo:** Este estudo pretendeu estabelecer o valor prognóstico da expressão imunohistoquímica da MUC-1 no carcinoma da próstata, através da sua validação em biópsias prostáticas.

**Material e Métodos:** Efectuou-se o estudo retrospectivo em 53 biópsias de carcinomas da próstata (pré-terapêutica) diagnosticados no Serviço de Urologia do I.P.O. – Coimbra - F.G., E.P.E.. Procedeu-se à avaliação da expressão imunohistoquímica da MUC-1 em cortes de parafina das biópsias prostáticas, utilizando o anticorpo monoclonal Ma552 Novocastra-Menarini e analisou-se a relação da expressão desta glicoproteína com os factores de prognóstico convencionais (PSA sérico pré-terapêutica, estágio clínico e grau histológico do tumor) e com a recidiva bioquímica e sobrevivência.

**Resultados:** Em 23/53 das biópsias (43%) foi observada a expressão positiva da MUC-1 ( $\geq 10\%$  das células) com expressão membranar apical e coexistência de expressão citoplasmática e membranar apical,

respectivamente, no epitélio normal da próstata e no carcinoma. No período médio de *follow-up* de 80 meses ocorreu uma recidiva bioquímica em 35/53 dos doentes (66%) ( $p=0,624$ ), 17 MUC-1 positivo (48,6%) e 18 MUC-1 negativo (51,4%); 4/47 dos doentes (8,5%) morreram devido ao carcinoma ( $p=0,901$ ), com igual frequência ( $n=2$  [50%]) em carcinomas MUC-1 positivo e negativo.

**Conclusões:** A expressão imunohistoquímica da MUC-1 no carcinoma da próstata não mostrou ter valor prognóstico no presente estudo ( $n=53$ ), à semelhança de outros estudos com amostragens idênticas previamente publicados.

**Palavras-chave:** Carcinoma da próstata, MUC-1, prognóstico, imunohistoquímica.

## Abstract

**Introduction:** MUC-1 is a cellular membrane glycoprotein that has been implicated in prostate carcinoma and it has been suggested that MUC-1 is frequently over-expressed in prostate carcinoma associated with poor prognosis, and therefore, it has been proposed as a new prognostic molecular marker.

**Aim:** This study aimed to establish the prognostic value of the immunohistochemical expression of MUC-1 in prostate carcinoma, through its validation in prostate biopsies.

**Materials and Methods:** We performed a retrospective study in 53 prostate carcinoma biopsies (pre-therapeutic) obtained in I.P.O. - Coimbra-F.G., EPE Urology Department. Sections of formalin-fixed paraffin embedded specimens were used to study, using monoclonal antibody Ma552 Novocastra-Menarini, MUC-1 immunohistochemical expression and its relation with conventional established prostate cancer prognosis factors (pre-treatment serum PSA, clinical stage and histological stage).

**Results:** Positive expression of the MUC-1 was observed ( $\geq 10\%$  of the cells) in 23 out of the 53 biopsies studied. The results defined two different patterns of MUC-1 expression: apical membrane staining in normal prostate epithelium and a cytoplasmic and apical membrane staining in prostate carcinoma. The average of follow-up period was 80 months. Biochemical relapse was observed in 35/53 patients (66%) ( $p=0,624$ ), 17 with positive MUC-1 expression (48,6%) and 18 negative (51,4%); 4/47 patients (8,5%) died due to prostate carcinoma ( $p=0,901$ ) presenting the same frequency ( $n=2$  (50%)) in positive and negative MUC-1 carcinomas.

**Conclusion:** According to previous published studies with identical samples, our study did not show MUC-1 immunohistochemical expression prognostic value.

**Keywords:** Prostate carcinoma, MUC-1, prognosis, immunohistochemistry.

## Introdução

O carcinoma da próstata é um dos carcinomas mais frequentes no homem nos países ocidentais, podendo assumir um comportamento indolente ou agressivo. Tanto no carcinoma prostático incidental como nos outros casos, a identificação de grupos de neoplasias agressivas é de grande importância no planeamento da estratégia terapêutica<sup>1</sup>.

As estratégias actuais de diagnóstico do carcinoma prostático incluem o toque rectal, a avaliação serológica do Antígeno Específico da Próstata (PSA) e a ecografia prostática transrectal com biópsias múltiplas. O diagnóstico definitivo é histológico e baseia-se em alterações cito-arquiteturais, encontrando-se a camada de células basais ausente nas glândulas neoplásicas. Para o diagnóstico histológico poderá ser necessário o recurso à imunohistoquímica, nomeadamente aos marcadores de células basais p63 e 34 $\beta$ E12, ausentes no carcinoma prostático. Actualmente, a conjugação dos parâmetros clínico-patológicos como o PSA sérico inicial, o estadiamento clínico TNM (avalia a extensão da doença por meio

de toque rectal e do estudo imagiológico) e o grau histológico do carcinoma (sistema de graduação de Gleason) permitem estratificar os doentes em grupos de prognóstico e desta forma, delinear estratégias terapêuticas adequadas.

No entanto, aqueles indicadores de prognóstico ainda não são suficientes na avaliação de cada doente<sup>2,3</sup>, havendo por isso necessidade de marcadores bioquímicos e moleculares que melhor possam prever o prognóstico. A análise por microarrays é actualmente um método eficaz usado na identificação de genes com significado prognóstico, ajudando a definir perfis de expressão genética relacionados com pior prognóstico<sup>5</sup>. Os potenciais marcadores genéticos de prognóstico identificados por este método estão a ser validados pela respectiva expressão imunohistoquímica (IMQ)<sup>5</sup>. Diversos estudos<sup>2,3,4,5</sup> têm vindo a pesquisar cDNA em carcinomas da próstata e um estudo refere que a expressão imunohistoquímica da MUC-1 prediz a recidiva tumoral independentemente dos factores de prognóstico convencionais<sup>3</sup>, encontrando-se o gene MUC-1 sobre-expresso no carcinoma prostático.

A MUC-1 é uma glicoproteína de superfície celular, expressa no pólo apical da membrana citoplasmática das células epiteliais ductais. Tem função de protecção do epitélio e foi sugerido que poderá estar envolvida na adesão celular<sup>9</sup>.

Alguns estudos<sup>9,11,16,17,21</sup> indicam que nos carcinomas, incluindo o prostático, a expressão da proteína MUC-1 está aumentada, verificando-se ainda alteração do padrão de imunexpressão (expressão difusa citoplasmática) e da glicosilação<sup>4</sup>. Outros estudos<sup>9</sup> referem que alterações na expressão da MUC-1 estarão associadas com a progressão e a metastização do carcinoma da próstata<sup>3</sup> à semelhança do que acontece na mama. De facto, tem sido proposto que a sobre-expressão da MUC-1 aumenta o potencial metastático das células tumorais, ao reduzir a adesão celular mediada pela E-caderina e integrina<sup>7,8</sup>.

Este estudo pretendeu estabelecer o valor prognóstico da expressão imunohistoquímica da MUC-1 no carcinoma da próstata, através da sua validação em biópsias prostáticas, de forma a estabelecer a sua importância preditiva na recidiva bioquímica e na sobrevivência. A expressão da MUC-1 foi relacionada com os parâmetros clínico-patológicos de prognóstico convencionais: PSA sérico pré-terapêutica, estágio clínico e grau histológico do tumor (sistema de graduação de Gleason).

## Material e Métodos

Foram estudadas 53 biópsias de carcinoma da próstata, do arquivo do Laboratório de Histopatologia do IPO de Coimbra, E.P.E., no período compreendido entre 1997 e 1999, num *follow-up* médio de 80 meses (12-119).

Foram estudadas biópsias de carcinoma da próstata

de doentes com idades compreendidas entre os 47 e os 79 anos (média 66 anos), sem terapêutica hormonal prévia e cuja biópsia incluísse concomitantemente tecido tumoral e tecido glandular isento de tumor suficientes para estudo imuno-histoquímico.

A distribuição dos casos de carcinoma da próstata por estágio clínico (determinado por toque rectal e

ecografia prostática transrectal), *score* de Gleason e PSA sérico inicial é apresentada na tabela 1.

Dos 53 doentes, 45 (85%) apresentavam PSA sérico superior a 10 ng/ml e 51 (96%) tinham tumor localizado; 18 carcinomas (44%) apresentavam *score* de Gleason igual ou superior a 7 (moderadamente diferenciados e indiferenciados) (tabela 1).

PSA sérico (ng/ml)	≤ 10	8 (15%)		
	> 10	45 (85%)		
Estádio clínico (cTNM)	Tumor localizado (cT1c; cT2)	51 (96%)		
	Tumor localmente avançado (cT3 - cT4)	2 (4%)		
Score Gleason	< 7	2	35 (66%)	2 (3,8%)
		4		12 (22,6%)
		5		10 (18,9%)
		6		11 (20,7%)
	≥ 7	7	18 (34%)	10 (18,9%)
		8		5 (9,4%)
		9		2 (3,8%)
		10		1 (1,9%)
Terapêutica inicial	Hormonoterapia	28 (53%)		
	Prostatectomia radical	5 (9%)		
	Vigilância clínica	1 (2%)		
	Hormonoterapia + Prostatectomia radical	11 (21%)		
	Hormonoterapia + Radioterapia	8 (15%)		

**Tabela 1.** Distribuição das biópsias de carcinoma da próstata pelos parâmetros clínico-patológicos e terapêutica inicial dos doentes. PSA médio 61,7 ng/mL; PSA mínimo 3,6 ng/mL; PSA máximo 1400 ng/mL.

#### Reagentes

Sistema de detecção UltraVision de grande volume Anti-Polivalente, HRP (pronto a usar), LabVision, ref. TP-060-HL, composto por:

- Bloqueador Ultra V, ref. TA-060-UB;
- Anti-Polivalente de Cabra Biotinilado, ref TP-060-BN;
- Steptavidina Peroxidase, ref. TS-060-HR;
- Target Retrieval Solution (10x), DAKO, ref. S2031;
- DAB Substrate Buffer, 110 ml, DAKO, Ref. K3466;
- DAB Chromogen, 5 ml, DAKO, Ref. K3466;
- Large Volume UltraAB Diluent Ready to use, 125 ml, LabVision, ref. TA-125-UD;
- Mouse Monoclonal Antibody Muc-1 Core Glycoprotein, Novocastra, ref. NCL-Muc-1-CORE;
- DAKOPen, DAKO, Ref. S2002.

#### Protocolo

1. Desparafinar e rehidratar;
2. Pré-tratamento com tampão citrato, pH 6 durante 20 minutos;
3. Arrefecer ao ar livre durante 20 minutos;
4. Lavar com TBS;
5. Inibir a peroxidase endógena com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durante cerca de 15 minutos;
6. Lavar em TBS;
7. Incubar em soro normal de cabra (UltraV Block) durante 5 minutos;
8. Lavar em TBS;
9. Incubar com o anticorpo primário (diluição 1/40) durante 60 minutos;
10. Lavar em TBS 2 x;
11. Incubar com o anticorpo secundário biotinilado durante 30-60 minutos;
12. Lavar em TBS 2 x;
13. Incubar com a streptavidina com peroxidase durante cerca de 20 minutos;
14. Lavar em TBS;
15. Incubar com DAB durante cerca de 10 minutos;
16. Lavar em H<sub>2</sub>O tépida corrente;
17. Contrastar com Hematoxilina de Mayer durante 2 minutos;
18. Azular em H<sub>2</sub>O tépida corrente durante 5 minutos;
19. Desidratar e montar.

**Tabela 2.** MUC-1 Método Streptavidina-Biotina/HRP

A terapêutica inicial consistiu em hormonoterapia (HT) em 28 doentes (53%), prostatectomia radical (PR) em 5 (9%) e vigilância clínica num único doente (2%). Dos restantes 19 doentes, 11 (21%) foram submetidos a hormonoterapia em associação com prostatectomia radical e 8 (15%) a hormonoterapia em associação com radioterapia (RT) (tabela 1).

Procedeu-se à análise da expressão imunohistoquímica da MUC-1 em cortes de parafina, utilizando o anticorpo monoclonal Ma552 - Novocastra-Menarini que reconhece a sequência peptídica do domínio extracelular da glicoproteína MUC-1. Foi utilizado o método Streptavidina-Biotina/HRP, bem como o protocolo e os reagentes referidos na tabela 2.

Foi considerado MUC-1 positivo quando 10% ou mais das células tumorais apresentavam uma expressão citoplasmática e membranar desta glicoproteína. A negatividade para a MUC-1 foi considerada quando a percentagem de células tumorais com expressão citoplasmática e membranar apical foi inferior a 10%.

A recidiva bioquímica após prostatectomia radical foi definida como aparecimento de PSA novamente detectável e em crescendo, que ultrapassava os valores de 0,2 ng/mL, após o PSA ter entrado em faixa de cura (0,4 ng/mL). A recidiva bioquímica após radioterapia é definida como a existência de três aumentos sucessivos após atingir o valor de cura (1 ng/mL)<sup>10</sup>.

Procedeu-se à análise estatística para avaliar a relação da expressão imunohistoquímica da MUC-1 com a recidiva, sobrevivência e factores clínico-patológicos, pela curva de Kaplan-Meier e pela análise univariável. Um valor de  $p$  inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

### Expressão IMQ da MUC-1 no carcinoma da próstata

Na glândula prostática normal, verificou-se expressão da MUC-1 exclusivamente no pólo apical da membrana citoplasmática, enquanto na glândula tumoral a MUC-1 apresentou além da expressão membranar apical, expressão citoplasmática. No tecido neoplásico a expressão da MUC-1 encontrou-se aumentada e mais difusa (figura 1).

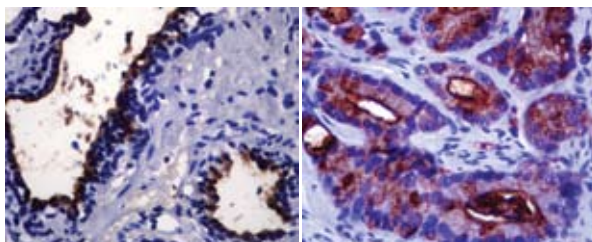


Figura 1a)

Figura 1b)

Figura 1) Análise imunohistoquímica da expressão da MUC-1. a) Glândula prostática normal com expressão membranar apical da MUC-1 (controlo intrínseco) (x400); b) Carcinoma prostático: expressão membranar apical e citoplasmática da MUC-1 nas células malignas. (x400)

Em 43% dos casos de carcinoma prostático (23/53), a expressão IMQ da MUC-1 mostrou-se qualitativa e quantitativamente alterada em relação ao normal, sendo considerada positiva quando uma percentagem igual ou superior a 10 células expressavam a MUC-1. Em 57% dos casos (30/53) a expressão IMQ da MUC-1 foi negativa, tendo sido utilizado como controlo intrínseco a glândula normal e como controlo extrínseco as glândulas endometriais.

### Expressão IMQ da MUC-1 e parâmetros clínico-patológicos:

#### PSA sérico

Ao relacionar a expressão da MUC-1 com o valor do PSA sérico inicial (pré-terapêutica) ( $p=0,245$ ), observou-se que dos 45 casos com PSA superior a 10 ng/mL, 18 eram MUC-1 positivo (40%) e 27 MUC-1 negativo (60%). Dos oito casos com PSA inferior ou igual a 10 ng/mL, cinco (62,5%) expressaram MUC-1 e três (37,5%) foram MUC-1 negativo (figura 2).

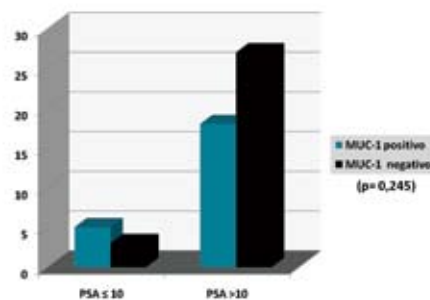


Figura 2) Imunoexpressão da MUC-1 e PSA sérico inicial ( $p=0,245$ )

#### Estádio clínico

Ao relacionar a expressão imunohistoquímica da MUC-1 com o estágio clínico ( $p=0,851$ ), verificou-se que nos 51 casos com tumor localizado à glândula, 22 eram MUC-1 positivo (43,1%) e 29 MUC-1 negativo (56,9%). Em relação aos dois casos com tumor avançado, um era MUC-1 positivo (50%) e um era MUC-1 negativo (50%) (figura 3).

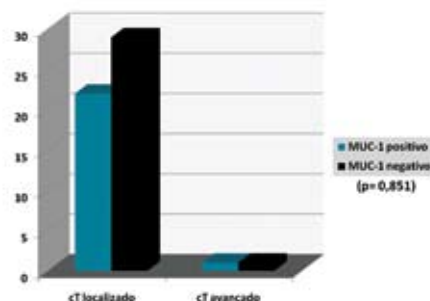


Figura 3) Imunoexpressão da MUC-1 e estágio clínico (cTNM) ( $p=0,851$ )

#### Grau histológico de Gleason

Da relação da expressão da MUC-1 com o grau histológico de Gleason ( $p=0,496$ ) observou-se que das 35 biópsias com grau de Gleason inferior a 7, 14 eram MUC-1 positivo (40%) e 21 eram MUC-1



negativo (60%). Nas 18 biópsias com grau de *Gleason* superior ou igual a 7, nove expressaram MUC-1 (50%) e nove foram MUC-1 negativo (50%) (figura 4).

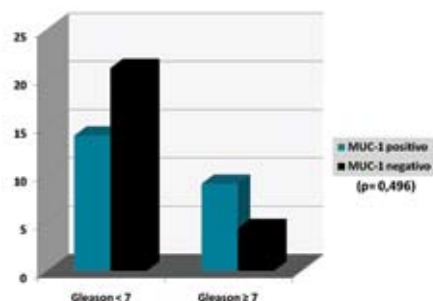


Figura 4) Imunoexpressão da MUC-1 e grau de diferenciação histológica (Sistema de *Gleason*) (p=0,496)

### Factores clínico-patológicos de prognóstico, recidiva bioquímica e sobrevivência

Verificou-se recidiva bioquímica em 66% dos casos (35/53) e em 8,5% ocorreu morte devido ao carcinoma prostático (4/47) (tabela 3).

Dos 45 casos com PSA superior a 10 ng/ml, 28 apresentaram recidiva bioquímica (62,2%) e quatro morreram devido à doença (8,9%). Dos oito casos com PSA inferior ou igual a 10 ng/ml, sete sofreram recidiva bioquímica (87,5%).

Dos 35 casos com grau de *Gleason* inferior a 7, 24 sofreram recidiva bioquímica (68,6%) e dois faleceram devido à doença (5,7%). Entre os 18 casos com grau de *Gleason* superior ou igual a 7, 11 sofreram recidiva bioquímica (61,1%) e dois faleceram devido à doença (11,1%).

Dos 51 casos com tumor localizado à glândula, ocorreu recidiva bioquímica em 34 (66,7%) e quatro doentes faleceram devido à doença (7,8%). Nos dois casos com carcinoma avançado só um doente sofreu recidiva bioquímica (50%).

### Expressão IMQ da MUC-1 e recidiva bioquímica

A análise temporal da relação da expressão da MUC-1 com a recidiva bioquímica não evidenciou relação estatisticamente significativa (p=0,624). No entanto, dos 35 casos em que ocorreu recidiva bioquímica, 17 mostraram ser MUC-1 positivos (48,6%) e 18 MUC-1 negativos (51,4%) (figura 5).

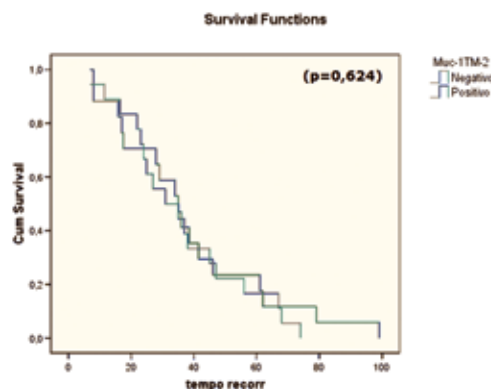


Figura 5a) Curvas de Kaplan-Meier ilustrativas dos intervalos livres de recidiva bioquímica para tumores com e sem imunoexpressão para a MUC-1 (p=0,624)

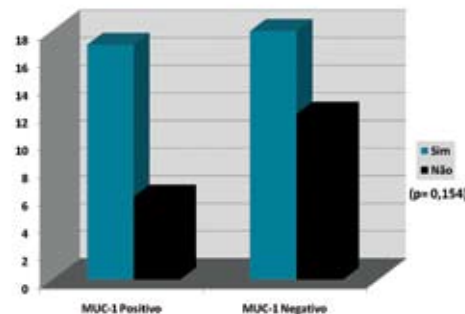


Figura 5b) Imunoexpressão da MUC-1 e recidiva bioquímica (p=0,154)

		CaP (n=53)	Recidiva bioquímica (n=35)	Morte devido ao Cap (n=4)
MUC-1	Positivo	23	17	2
	Negativo	30	18	2
PSA	≤ 10	8	7	0
	> 10	45	28	4
cTNM	localizado	51	34	4
	avançado	2	1	0
<i>Gleason</i>	< 7	35	24	2
	≥ 7	18	11	2
Terapêutica	HT	28	19	3
	PR	5	1	0
	Vigilância clínica	1	NA	0
	HT + PR	11	9	0
	HT + RT	8	6	1

Tabela 3) MUC-1, características clínico-patológicas e terapêutica do carcinoma da próstata (CaP) em relação com o prognóstico HT: Hormonoterapia; PR: Prostatectomia Radical; RT: Radioterapia

**Expressão IMQ da MUC-1 e sobrevivência**

Em relação à sobrevivência, a análise temporal da sua relação com a expressão imunohistoquímica da MUC-1 não evidenciou uma relação estatisticamente significativa ( $p=0,901$ ). Dos quatro casos em que ocorreu morte devido à doença, dois mostraram ser MUC-1 positivo (50%) e dois foram negativos (50%). Dos 43 casos que sobreviveram, verificou-se que 19 eram MUC-1 positivo (44,2%) e 24 eram MUC-1 negativo (55,8%) (figura 6).

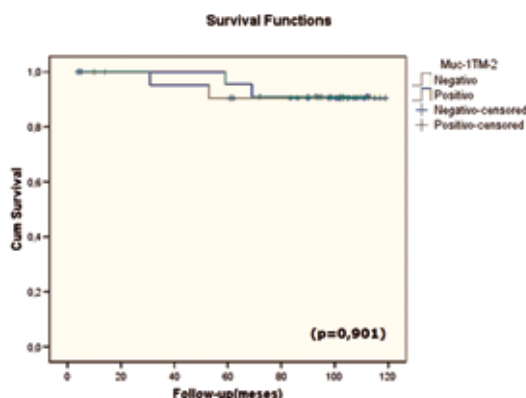


Figura 6a) Curvas de Kaplan-Meier ilustrativas dos intervalos livres de morte devido à doença para tumores com e sem imunoposição para a MUC-1 ( $p=0,901$ )

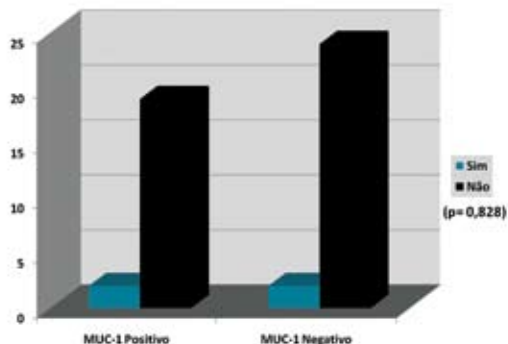


Figura 6b) Imunoposição da MUC-1 e Sobrevivência ( $p=0,828$ )

Actualmente, o diagnóstico definitivo de carcinoma da próstata é histológico, baseado na biópsia transrectal por agulha ecoguiada. Na biópsia avalia-se o grau histológico do tumor classificado segundo o sistema de *Gleason*. O grau histológico conjuntamente com o PSA inicial e o estágio clínico constituem os factores de prognóstico actualmente validados. Na avaliação da relação da expressão da MUC-1 com o prognóstico do carcinoma da próstata é necessário também o estudo da relação da MUC-1 com os parâmetros clínico-patológicos de prognóstico, objectivos do presente estudo.

A MUC-1 é expressa em células e tecidos com um padrão de distribuição específico. A alteração do seu padrão de expressão tem sido descrita em carcinomas da mama e da próstata, bem como nas respectivas lesões precursoras. Alterações na expressão celular ou na glicosilação desta glicoproteína acompanham o desenvolvimento do tumor e influenciam o crescimento celular, a diferenciação, a transformação, a adesão, a invasão e a resposta imunitária<sup>11</sup>.

No presente estudo, a expressão imunohistoquímica da MUC-1 encontrava-se qualitativa e quantitativamente alterada em 23 casos (43%), apresentando a célula normal uma expressão exclusivamente membranar apical, enquanto na célula neoplásica a expressão da MUC-1 era membranar e citoplasmática e, portanto, mais difusa, concordante com resultados de estudos previamente publicados<sup>12-15</sup>.

No presente estudo não foi observada uma relação estatisticamente significativa entre a expressão imunohistoquímica da MUC-1, a recidiva bioquímica e a sobrevivência.

Na literatura, há sete grupos<sup>1,3,4,11,16,17,18</sup> que estudaram a expressão da MUC-1 no carcinoma da próstata (tabela 4).

População em estudo (n)	Anticorpo	Tecido normal	Carcinoma da próstata	Ano	Ref.
10	139H2	+	+	1993	17
10	DF3	-	+	1993	17
34	B27.29	-	+	1999	18
60	CCE831	⊙	+	2001	1
225	SC-7313	⊙	+	2004	3
110	214D4	+	+	2005	4
57	MY.1E12	+	+	2005	16
120	C595	-	+	2005	11
53	Ma552			2007	P

Tabela 4) Expressão da MUC-1 no carcinoma da próstata- Revisão da literatura.

⊙ : não testado; +: expressão positiva; -: expressão negativa; P: presente estudo.

Em relação à recidiva bioquímica, apenas dois grupos<sup>3,16</sup> estudaram este parâmetro e só um estabeleceu uma relação estatisticamente significativa, ressaltando-se que a população desse estudo era composta por 225 elementos<sup>3</sup>. O outro estudo<sup>16</sup> não estabeleceu uma relação estatisticamente significativa, sendo que a sua população-alvo era semelhante à do presente estudo (tabela 4). Em relação à sobrevivência, a relação com a expressão imunohistoquímica da MUC-1 foi estudada apenas por um outro grupo<sup>19</sup> que observou uma relação estatisticamente significativa e cuja população-alvo era composta por 195 elementos. No seu estudo Cozzi et al<sup>11</sup> verificaram que a expressão da MUC-1 era significativamente mais frequente em tecido prostático de doentes com grau de *Gleason* superior a 7 do que em tecido prostático normal, sugerindo que o aumento da expressão da MUC-1 está principalmente associada a eventos tardios no desenvolvimento do carcinoma. Esta observação é parcialmente concordante com o nosso estudo uma vez que nos casos com grau de *Gleason* inferior a 7 se observou um maior número de carcinomas sem expressão da MUC-1 (21/35).

Os graus de *Gleason* de pior prognóstico associam-se a níveis séricos altos de PSA. No presente estudo, verificou-se uma menor expressão da MUC-1 pelas células neoplásicas (27/45) nos casos com PSA superior a 10, o que contradiz alguns dos estudos já publicados. A variabilidade de resultados obtida em relação a estudos prévios pode ser explicada pelo uso de diferentes anticorpos com especificidades e epítomos distintos (tabela 4), pelo processamento das amostras biopsadas, pelos diferentes valores de *cut-off* para positividade utilizados, pelas diferenças de tempo de *follow-up* em cada estudo e pela complexidade da doença e terapêutica por si só.

Sete dos oito doentes com carcinoma da próstata com PSA inferior ou igual a 10 (87,5%), 24 dos 35 doentes com grau de *Gleason* inferior a 7 (68,6%) e 34 dos 51 doentes com carcinoma clinicamente localizado (66,7%) sofreram recidiva bioquímica. Tal poderá dever-se à limitação das técnicas de estadiamento da doença (loco-regional e de lesões secundárias), bem como às terapêuticas instituídas na altura do diagnóstico (52,8% dos doentes tratados exclusivamente com hormonoterapia), no intervalo de tempo em que as biópsias foram realizadas.

## Conclusões

O presente estudo reforça a necessidade de realização de estudos adicionais (retrospectivos e prospectivos), com amostragem maior, a fim de avaliar o valor prognóstico da expressão imunohistoquímica da MUC-1 em biópsias de carcinoma prostático. A validação do valor prognóstico da expressão da MUC-1 por imunohistoquímica, método facilmente utilizável na rotina

histológica, permitirá equacionar novas estratégias terapêuticas e de seguimento clínico diferenciado em doentes com carcinoma da próstata.

Actualmente, baseando-se no facto de existirem diferenças na expressão da MUC-1 na glândula prostática normal e na neoplásica, há estudos em curso que objectivam a validação da MUC-1 como alvo terapêutico molecular no carcinoma prostático, através do uso de anticorpos anti-MUC-1<sup>20,21</sup>.

## Bibliografia

- Padopoulos I., Sivridis E., Giatromanolaki A., Koukourakis MI.. Tumour angiogenesis is associated with MUC1 overexpression and loss of prostate-specific antigen expression in prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2001; 7: 1533-1538.
- Meyer H-A., Ahrens-Fath I., Sommer A., Haendler B.. Novel molecular aspects of prostate carcinogenesis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2004; 58: 10-16.
- Lapointe J., Li C., Higgins JP. et al. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *The National Academy of Sciences of the USA*. 2004; 101 (3): 811-816.
- O' Connor J.C., Julian J., Lim S.D., Carson D.D.. MUC1 expression in human prostate cell lines and primary tumors. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005; 8 (1): 36-44.
- Quinn D.I., Henshall S.M., Sutherland R.L.. Molecular markers of prostate cancer outcome. *European Journal of Cancer*. 2005; 41: 858-887.
- Parry S., Silverman H.S., McDermott K., Willis A., Hollingsworth M.A., Harris A.. Identification of MUC-1 Proteolytic Cleavage Sites in Vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 May 11; 283(3): 715-20.
- Wesseling J., van der Valk S.W., Vos H.L., Sonnenberg A., Hilken J. Episialin (MUC-1) overexpression inhibits integrin-mediated cell adhesion to extracellular matrix components. *Journal of Cell Biology*. 1995; 129(1):255-265.
- Wesseling J., van der Valk SW, Hilken J. A mechanism for inhibition of E-Cadherin-mediated cell-cell adhesion by membrane-associated Mucin Episialin/MUC-1. *Molecular Biology of Cell*. 1996; 565-577.
- Baldus S.E., Engelmann K, Hanisch F.G.. MUC-1 and the MUCs: A Family of Human Mucins with Impact in Cancer Biology, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2004; 41(2):189-231.
- Santos A., Rabaça C., Gonzalez C.R., et al. *Recomendações Terapêuticas para os Tumores Malignos do Tracto Genitourinário*. 2ª edição. F.Calais da Silva-Grupo Português Génito-Urinário. 2007.

11. Cozzi P.J., Wang J., Delprado W. et al. MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC and MUC6 expression in the progression of prostate cancer. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2005; 22: 565-573.
12. Gendler S.J., Spicer A.P. Epithelial mucin genes. *Annu Rev Physiol*. 1995; 57: 607-34.
13. Burdick M.D., Harris A., Reid C.J. et al. Oligosaccharides expressed on MUC-1 produced by pancreatic and colon tumor cell lines. *J Biol Chem*. 1997; 272: 24198-202.
14. Taylor- Papadimitriou J., Burchell J., Miles D.W. et al. MUC-1 and cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1455: 301-13.
15. Hanisch Fg., Muller S.. MUC-1: the polymorphic appearance of a human mucin. *Glycobiology* 2000; 10: 439-49.
16. Arai T., Fujita K., Fujime M. et al. Expression of sialylated MUC-1 in prostate cancer: Relationship to clinical stage and prognosis. *Int J Urol* 2005; 12: 653-61.
17. Ho Sb., Niehans G.A., Lyftogt Y. et al. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1993; 53:641-51.
18. Kirschenbaum A., Itzkowitz S.H., Wang J.P. et al. MUC-1 expression in prostate carcinoma: correlation with grade and stage. *Mol Urol* 1999; 3: 163-8.
19. Andrén O., Fall K., Andersson S.O., et al. MUC-1 gene is associated with prostate cancer death: a 20-year follow-up of a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*. 2007 Sep 17; 97(6): 730-4.
20. Albrecht H., Denardo G.L., Denardo S.J.. Development of anti-MUC1 di-scFvs for molecular targeting of epithelial cancers, such as breast and prostate cancers. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 51: 1-10.
21. Singh A.P., Chauhan S.C., Bafna S., et al. Aberrant expression of transmembrane Mucins, MUC1 and MUC4, in human prostate carcinomas. *The prostate*. 2006; 66: 421-429.