

UFRU

VOL 8 Nº2 JULHO/DEZEMBRO 2003



EORTC

Grupo Português Génito - Urinário

METASTIZAÇÃO CUTÂNEA EM DOENTE COM NEOPLASIA SÍNCRONA DA PRÓSTATA E DA MAMA

SKIN METASTASIS IN A PATIENT WITH SIN- CHRONOUS PROSTATIC AND BREAST CANCER

JORGE CABRAL RIBEIRO, TERESA PEREIRA*, LEMOS SOUSA, ANA SILVA**, AMÉRICO SANTOS

Resumo

A metastização cutânea é documentada em 0,7 a 9% de todas as neoplasias. No sexo masculino, os carcinomas da mama e da próstata constituem causas raras de metástases cutâneas, correspondendo a 2 e 1% do total, respectivamente. Relatamos o caso clínico de um doente de 73 anos com adenocarcinoma da próstata e extensa metastização cutânea de carcinoma da mama, cujo diagnóstico foi dificultado pela marcação da biópsia cutânea por PSA. Efectuamos uma breve revisão sobre as patologias envolvidas e um comentário crítico sobre a utilidade do PSA como marcador de origem prostática.

Palavras chave: *Próstata, mama, carcinoma, PSA, metástases, pele*

Summary

Skin metastases occur in 0,7 to 9% of all cancers. In male patients, breast and prostatic carcinoma are rare causes of skin metastasis, comprising only 2 and 1% of all, respectively. We report a case of a 73-year-old male with prostatic carcinoma and extensive cutaneous metastasis of breast cancer, in which differential diagnosis was difficulted by skin tissue

PSA expression. We perform a brief review of prostatic and breast skin metastasis, and critically discuss the utility of PSA as a sole marker of prostatic origin.

Key Words: *Prostatic cancer, breast cancer, skin metastasis, PSA*

Introdução

As metástases cutâneas ocorrem em 0,7 a 9% de todos os doentes com neoplasias.^{1,2} As causas mais frequentes de metastização cutânea diferem conforme se trate do sexo feminino ou masculino. No sexo feminino, a neoplasia da mama representa cerca de 69%, seguida do carcinoma (Ca.) intestinal, melanoma e Ca. do pulmão. No sexo masculino, o Ca. do pulmão é responsável por cerca de um quarto dos casos, seguido do Ca. intestinal, do melanoma e Ca. epidermóide da cavidade oral. A neoplasia mamária e o adenocarcinoma da próstata representam apenas 2 e 1 % dos casos, respectivamente, sendo a 12ª e 13ª causas de metástases cutâneas.¹ Apresentamos o caso clínico de um doente com adenocarcinoma da próstata (CaP) e extensa metastização cutânea de Ca. da mama, cujo diagnóstico foi dificultado pela marcação da biópsia cutânea para PSA (antígeno específico da próstata).

Caso clínico

Um doente do sexo masculino de 73 anos de idade, sem antecedentes patológicos relevantes, foi referenciado à nossa consulta por ter sido detectado em análises de rotina (Jun/02) um valor de PSA elevado (17,5ng/ml). A ecografia prostática transrectal (Jul/02) revelava próstata de contornos indefinidos, irregulares com alterações ecoestruturais da cápsula prostática e dos ângulos prostato-seminais, sugestiva de CaP.

HOSPITAL DE SÃO MARCOS SERVIÇO DE UROLOGIA (DIR. DR. AMÉRICO RIBEIRO DOS SANTOS)

*SERVIÇO DE DERMATOLOGIA (DIR. DR. ARTUR SOUSA BASTO)

**SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA (DIR. DR. FERNANDO PARDAL DE OLIVEIRA)

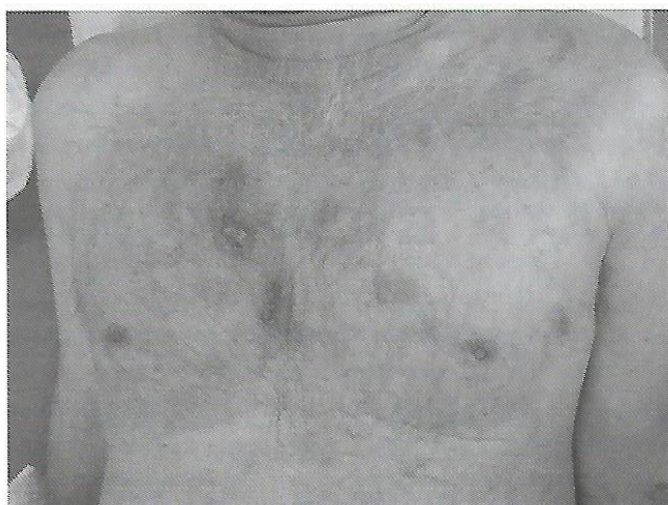


FIG 1 – NÓDULOS INFILTRATIVOS ASSOCIADOS A EDEMA DURO E ALGUNS COM ULCERAÇÃO.



FIG 2 – AGRAVAMENTO DAS LESÕES E DO EDEMA PARA A REGIÃO CERVICAL E MEMBROS SUPERIORES.

Observado em consulta externa em Ago/02, o doente estava assintomático do ponto de vista urológico, mas apresentava, ao toque rectal, uma próstata muito aumentada, pétreia, irregular e fixa. T4NxMx (TMN1997) A biópsia próstática revelou, em todos os fragmentos, um adenocarcinoma grau combinado de Gleason 9 (5+4). Em alguns fragmentos eram evidentes imagens de invasão perineural bem como dos tecidos periprostáticos.

Iniciou bloqueio hormonal completo com acetato de goserelina (10,8mg SC trimestral) e acetato de ciproterona (300mg IM quinzenal). Foi solicitado o cintilograma ósseo de estadiamento, que não realizou.

Em 04/Nov/02 recorreu ao SU por múltiplas lesões nodulares infiltradas, de tonalidade eritematoviolácea e consistência pétreia, dispersas pela superfície anterolateral da parede do tórax. Os nódulos tinham limites mal definidos, alguns com focos de ulceração, associados a edema duro difuso que dificultava a palpação das estruturas profundas (fig 1). Foi efectuada biópsia cutânea.

Em 17/Nov/02 foi internado por quadro de dificuldade respiratória. Apre-

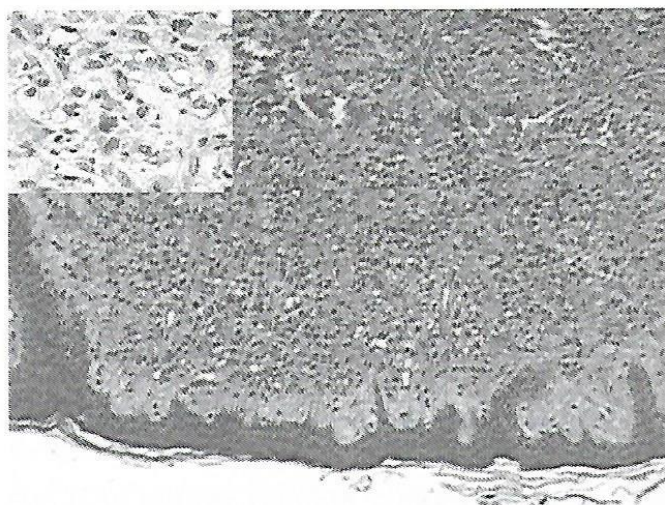


FIG 3 – INFILTRAÇÃO NEOPLÁSICA DA DERME. POSITIVIDADE IMUNOCITOQUÍMICA PARA PSA 400x (CAIXA).

Quadro 1 – Valores analíticos

Hemoglobina	-13,4g/dl (13,3-17,7)
Creatinina	- 1,3 mg/dl (0,9-1,5)
Cálcio total	- 9,2 m/dl (8,4-9,7)
Albumina sérica	- 3,9g/dl (3,5-5,2)
TGO	- 26 U/L (10-44)
TGP	- 14U/L (10-34)
DHL	- 978 U/L (240-480)
Fosfatase alcalina	- 65 U/L (45-122)
Fosfatase ácida total	- 5,4 U/L (<6,5)
Fosfatase ácida prostática	- 0,5 U/L (<2,6)
PSA	- 94,9 ng/ml (0-4)
Testosterona total	- 47 ng/dl (212-755)
CEA	- 0,66 ng/ml (<10)
CA15,3	- 31,38 ng/ml (<37)

sentava agravamento marcado das lesões cutâneas com acentuação do edema de consistência pétreia com progressão para a região cervical, regiões axilares e membros superiores (fig. 2). Este edema duro condicionava dificuldade respiratória (diminuição da expansibilidade torácica), dificuldade de mobilização dos membros e sensação de compressão cervical. As lesões nodulares eram agora em número superior com a formação de bolhas e vesículas dispersas. Por derrame pleural à esquerda extenso, foi realizada uma toracocentese diagnóstica e evacuadora, que revelou um exsudado com células neoplásicas com características de adenocarcinoma.

A 18/Nov/02 foi conhecido o resultado do exame histológico da biópsia cutânea, que revelou extenso envolvimento da derme por neoplasia com características de adenocarcinoma. O estudo imunocitoquímico realizado demonstrou forte expressão celular para citoqueratinas e PSA (fig. 3).

O estudo analítico revelava PSA total elevado (94,9ng/ml). O restante estudo efectuado não revelou alterações significativas, nomeadamente

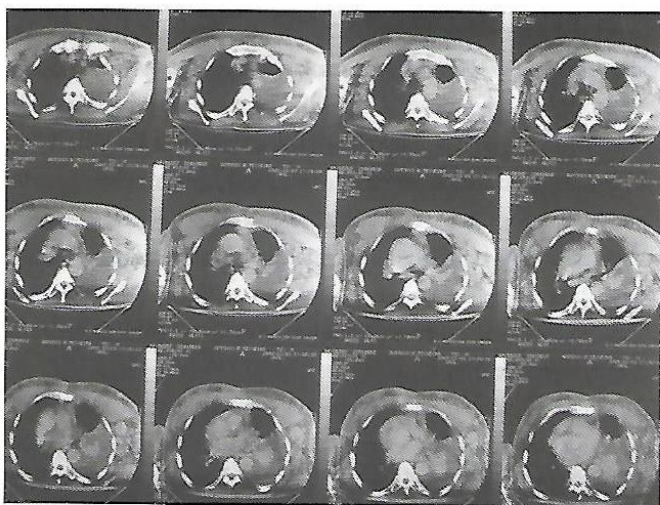


FIG 4 - TAC TORÁCICO

dos valores de creatinina sérica, das transaminases hepáticas, da fosfatase alcalina (FA), das fosfatases ácidas total e prostática (PAP), do cálcio sérico e dos marcadores tumorais CEA e Ca15,3 (quadro 1).

O caso foi discutido em Reunião de Grupo Oncológico (21/Nov/02), e interpretado como CaP hormono-resistente, metastizado para a pele, sendo decidido iniciar quimioterapia com estramustina (280 mg/po/2id) e carboplatina (500mg/ev/D1).

Em 29/Nov/02 realizou TAC toracoabdominopélvico que revelou derrame pleural esquerdo, a presença de pequenas adenopatias mediastínicas, edema difuso da gordura subcutânea, na qual se esboçam micronódulos e adenomegalias axilares bilaterais com 2 a 3cm (fig. 4). Não foram evidenciadas alterações a nível abdominal, nomeadamente adenomegalias retroperitoneais ou ilíacas, alterações hepáticas, esplênicas ou renais. As estruturas ósseas abrangidas pelo exame também não apresentaram alterações sugestivas de metástases. Depois de iniciar quimioterapia, verificou-se agravamento do estado geral, das lesões cutâneas e acentuação dos edemas do tórax e dos membros superiores.

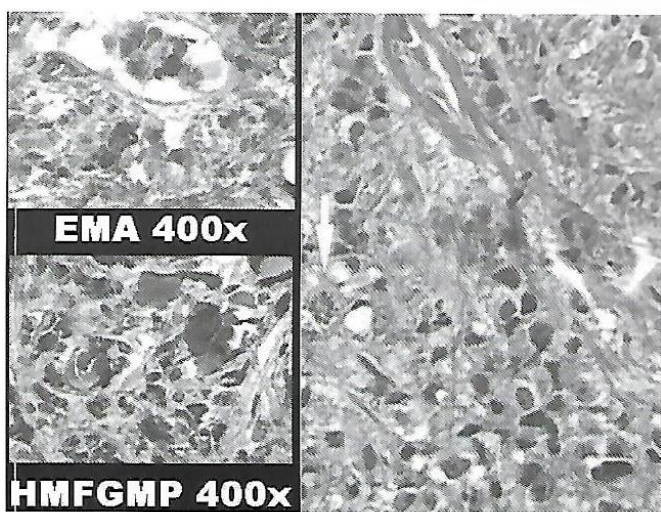


FIG 5 - POSITIVIDADE IMUNOCITOQUÍMICA PARA EMA E HMFGMP 400X (CAIXAS); HE 400X MITOSE (SETA).

Face ao agravamento do quadro clínico após início de terapêutica, associada à ausência de evidência de progressão da doença prostática (valores analíticos de FA, cálcio sérico e PAP normais, ausência de metastização óssea, ganglionar ou visceral abdominal), à história de nódulo mamário e ao padrão de metastização, colocou-se a hipótese da lesão cutânea não ser de origem prostática.

Fornecida esta informação ao anatomopatologista, procedeu-se a estudo imunocitoquímico complementar que se demonstrou compatível com metastização cutânea de carcinoma da mama (positividade para CK7, *epithelial membrane antigen* - EMA, *human milk fat globule membrane protein* - HMFGMP, além de PSA, e negatividade para CK20, CD57 e receptores estrogénicos) (fig. 5).

Em nova Reunião de Grupo Oncológico (11/Dez/02) decidiu-se iniciar a administração de tamoxifeno (10mg/po/2id) e de quimioterapia sistémica com doxorrubicina (110mg/ev/D1) e ciclofosfamida (1100mg/ev/D1). Verificou-se uma melhoria progressiva e significativa da sintomatologia respiratória, regressão parcial do infiltrado duro, redução dos edemas e da compressão cervical, tendo adquirido condições de alta hospitalar (20/Dez/02).

Em 25/Jan/03 foi novamente internado por quadro de infecção respiratória vindo a falecer dias depois.

Discussão

A metastização cutânea não é muito rara no decurso da evolução da doença oncológica, embora possa não ser identificada. Ocorre em 0,7 a 9% de todos os doentes com neoplasias e, ocasionalmente como forma de apresentação da doença (casos do Ca. pulmão e rim). O conhecimento dos tumores mais frequentemente envolvidos, aliado ao conhecimento dos padrões e localizações mais comuns das lesões, embora não patognomónicos, podem auxiliar no diagnóstico. As causas mais frequentes de metastização cutânea são diferentes conforme se trate do sexo feminino ou masculino. No sexo masculino o Ca. do pulmão é responsável por cerca de um quarto dos casos, seguido do Ca. intestinal, do melanoma e Ca. epidermoide da cavidade oral. A neoplasia mamária e o adenocarcinoma da próstata representam apenas 2 e 1 % dos casos, respectivamente.¹

A nível mundial a neoplasia da próstata é a 4ª neoplasia mais prevalente e constitui uma causa de morte importante no sexo masculino. É uma doença que muitas vezes assume uma evolução indolente, mas que, não raramente, ao adquirir um estado de hormoro-resistência, apresenta evolução rápida e com multimetastização. Os locais mais frequentemente envolvidos pela doença metastática são o esqueleto ósseo axial, as cadeias ganglionares retroperitoneais e, raramente, o fígado e o pulmão.

As metástases cutâneas de adenocarcinoma prostático são raras com pouco mais de 50 casos descritos.³⁻⁹ Ocorrem sobretudo para a região inguinal, pênis, hipogastro, e membros inferiores. Estão descritos casos esporádicos envolvendo o tórax, couro cabeludo, região cervical e mama.

Existem três padrões de metastização cutânea do CaP, conforme a via de disseminação é linfática, hematogênea ou linfática perineural.¹ Assim, e mais frequentemente, manifesta-se por nódulos subcutâneos firmes e bem definidos localizados na região hipogástrica, existindo casos de disseminação nodular difusa.^{3,7} Ocasionalmente, manifesta-se por lesões eritemato-violáceas assemelhando-se a celulite, correspondendo a metastização vascular com uma ampla rede de capilares.^{4,9} Raramente pode obedecer a um padrão com lesões eritematosas, elevadas, semelhantes a zona (herpes zoster), por disseminação cutânea perineural.¹

O carcinoma da mama masculino (CMM) é raro compreendendo 0,2 a 1% dos tumores masculinos, e 0,1% das mortes por carcinoma. Em cerca de 5% dos casos é bilateral.¹⁰ A sua etiologia é pouco conhecida, mas parece estar relacionada com desequilíbrios na relação estrogénio-testosterona. Doenças testiculares que diminuem a produção de testosterona (criptorquidias, orquidectomias), doentes que utilizem estrogéneos exógenos (transsexuais) ou antiandrogénios, ou doentes com aumento de estado estrogénico (obesos, cirróticos, síndrome de Klinefelter) parecem ter risco acrescido de desenvolverem CMM.¹¹ Parece igualmente existir um risco acrescido de desenvolver CMM no doente com CaP.¹² Recentemente, Tellenberg avaliou o risco de neoplasias secundárias em 135713 doentes com CaP ao longo de 38 anos. Conclui existir um risco acrescido, embora pequeno, para o aparecimento de neoplasia secundária sobretudo de origem endócrina, como carcinoma da mama (1,39X), carcinóides do intestino delgado (1,41X) e melanoma maligno.¹³

A doença manifesta-se frequentemente por uma tumefacção mamária, habitualmente indolor, em homens de idade superior a 60 anos. Pode apresentar-se igualmente com alterações das características do mamilo (secreção, retracção, ulceração), com dor mamária, com adenopatias axilares (40-60% dos casos) e, raramente, com doença metastática.

O padrão de envolvimento da pele por carcinoma da mama difere do tipo de metastização cutânea do CaP e pode assumir uma das seguintes formas:^{1,14-16}

- Inflamatória: são lesões eritematosas, em placa, de bordo periférico activo, com aparência clínica de inflamação causada por congestão capilar, envolvendo a própria mama ou a pele vizinha;
- Em couraça: corresponde a um endurecimento cutâneo difuso tipo morfeia, surgindo como nódulos lenticulares firmes disseminados sob uma superfície cutânea lisa, eritematosa ou violácea, que coalescem em placas esclerodermóides sem alterações inflamatórias associadas, condicionadas por obstrução linfática. Este padrão de metastização ocorre frequentemente no carcinoma da mama e raramente no pulmonar, renal e gastrintestinal;
- Telangiectásica: surge sob a forma de papulovesículas violáceas semelhantes a linfangioma circunscrito (tonalidade violácea deve-se a sangue nos canais vasculares dilatados);
- Nodular: sob a forma de múltiplos nódulos firmes, eventualmente solitários, podendo alguns ulcerar ou formar bolhas;
- Envolvimento cutâneo tipo alopecia neoplásica, doença de Paget, carcinoma mamário da prega inframamária, etc.

A procura de testes forenses para utilização em vítimas de violação levou à identificação por Hara de uma α -seminoproteína detectável no sémen. Posteriormente, Wang isolou e identificou a sua origem no epitélio prostático, denominando-a por antigénio específico da próstata (PSA) por pensar que só existia na próstata.¹⁷

Com o passar dos anos, em múltiplos e variados tecidos e fluidos, benignos e malignos, foi possível detectar o PSA. O primeiro desses tecidos foram as glândulas periuretrais, mas foi isolado também no ovário, endométrio, pâncreas, glândulas salivares e sudoríparas e muito importante, no tecido mamário.

Tem também sido detectada a expressão de PSA numa variedade de carcinomas como do ovário, carcinoma do pulmão, carcinoma da glândula parótida e no melanoma.¹⁷ A glândula mamária expressa e secreta PSA em valores não desprezíveis, embora os valores séricos de PSA na mulher sejam cerca de 1000 vezes inferiores ao homem. Com os meios analíticos actuais, o PSA sérico é detectável (mensurável) em 10% das mulheres, sendo originado no tecido mamário benigno, maligno, nos quistos mamários e no leite materno. Cerca de 30 a 40% dos carcinomas mamários expressam PSA, existindo estudos em curso para a sua utilização como factor diagnóstico e prognóstico no carcinoma da mama feminino.¹⁸⁻²⁰ Embora o PSA seja um dos melhores marcadores tumorais, não é específico, podendo a sua expressão colocar dificuldades na caracterização de uma lesão secundária, nomeadamente na presença de neoplasias múltiplas raras e, por vezes, insuspeitas. Muitos dos relatos de metastização atípica de CaP (líquido pleural, mama, pele, etc.) baseiam-se na associação de história conhecida de CaP e marcação celular pelo PSA. O nosso doente foi observado aos três meses de diagnóstico de CaP por envolvimento cutâneo extenso do tórax por lesões interpretadas como metástases. A marcação tecidual positiva e a elevação sérica do PSA conduziu à hipótese de metastização de CaP hormono-resistente. A não resposta ao tratamento iniciado, associado à inexistência de sinais clínicos, analíticos (FA, cálcio sérico, PAP) e imagiológicos (sem imagens de metastização óssea, visceral ou ganglionar retroperitoneal na TAC) sugestivos de progressão da doença prostática, o padrão de metastização, infiltrado duro em couraça, localizado ao tórax, não típico de CaP (mas típico de Ca mama) e a história do nódulo levou a considerar outra hipótese.

Ao contrário do carcinoma mamário feminino, os marcadores séricos, CEA e CA 15,3, não parecem ter a mesma importância no diagnóstico do CMM. As marcações positivas para receptores de estrogénios e progesterona no CMM não são universais, embora, se positivos, pareçam responder favoravelmente à hormonoterapia. Os carcinomas da mama expressam antigénios como o CEA o EMA, a alfa-lactalbumina e o HMFGMP, que são úteis na diferenciação com outros carcinomas.²¹

Recentemente, vários autores têm associado a marcação para PSA com a marcação para a PAP e receptores de androgénios para confirmarem a origem prostática (multimarcação).⁸ No entanto, este esquema deve ser usado com cautela uma vez que existem casos de carcinomas indiferenci-

ados da próstata que não exprimem PSA (embora possam ter receptores androgénicos) e alguns tumores hormonotratados (privação androgénica) podem perder a expressão para PSA e PAP.⁸

Assim, embora o PSA seja um dos melhores marcadores tumorais carece de total especificidade, pelo que os dados devem ser interpretados com cautela, quando utilizado isoladamente.

Finalmente e em termos prognósticos, o envolvimento cutâneo por doença metastática correlaciona-se com uma sobrevida curta, não ultrapassando na maior parte dos casos os 4-6 meses.

Conclusões

Embora a causa mais frequente de aumento do volume mamário no homem com CaP seja a ginecomastia, na maior parte das vezes secundária a tratamento hormonal, o despiste de CMM deve ser efectuado.

Na avaliação de um doente com suspeita de metastização cutânea a conjugação de dados clínicos, padrão e localização de metastização, meios auxiliares de diagnóstico e dos marcadores imunocitoquímicos adequados pode auxiliar no correcto diagnóstico dos casos de difícil caracterização.

A marcação isolada dos tecidos para PSA pode não implicar origem prostática pelo que essa conclusão deve ser retirada pela conjugação de dados clínicos e, provavelmente imunocitoquímicos adicionais.

O PSA, sendo um dos melhores e sensíveis marcadores tumorais existentes, carece de total especificidade, pelo que o resultado da sua pesquisa isolada deve ser interpretada com cautela, e a conclusão de origem prostática deve depender dos aspectos clínicos, analíticos, imagiológicos e provavelmente imunocitoquímicos adicionais (PAP, AR).

Bibliografia

1. Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(2):161-82
2. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: A retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:228-36
3. Carvalho M, Soares P, Madeira A, Bello N, Rosa J, Oliveira G, Brito MJ. Carcinoma da próstata com metástases cutâneas. A propósito de um caso clínico. *Acta Urol Port* 2001; 18(2):31-4
4. Regueiro DP, Lázaro VA, Fernando AB, Losa CA, Azua J, Sanz LAR. Metástasis cutâneas de câncer de próstata de larga evolução. *Actas Urol Esp* 2001; 25(3):218-21
5. Offidani AM, Simonetti O, Cellini A, Giangiacomini M, Brandozzi G, Minardi D, Muzzonigro G. Skin metastases from prostate cancer associated with malignant melanoma. *Cutis* 1997; 59:278-80
6. Baba M, Higaki N, Ishida M, Kawasaki H, Kasugai T, Wada A. A male patient with metachronous triple cancers of small cell lung, prostate and breast. *Breast Cancer* 2002; 9(2):170-4
7. Herrera PJ, Manzano PJ, tejeda LMJ, Garro II. Subcutaneous supramammary metastasis of prostatic carcinoma. *Actas Urol Esp* 1999; 23(4):367-9
8. Yan Z, Hummel P, Waisman J, Newstead GM, Chachoua A, Chhieng D, Cohen JM, Cangiarella J. Prostatic adenocarcinoma metastatic to the breasts: report of a case with diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Urology* 2000; 55(4):590
9. Leonard GD, Zhuang SH, Dahut W. Prostate cancer metastatic to skin. *Urology* 2003; 61:456-7
10. Kovacs ZG, Kramer A, Bitterman A. Cancer de mama masculino. In : *Cáncer de mama. Biología, diagnóstico y tratamiento. 1ª Ed, Editor Faustino R Pérez-López. SEISGE ed. Zaragoza. 2000: pp269-75*
11. Meguerditchian AN, Falardeau M, Martin G. Male breast carcinoma. *Can J surg* 2002; 45(4):296-302
12. Leibowitz SB, Garber JE, Fox EA, Loda M, Kaufman, Kantoff PW, Oh WK. Male patients with diagnosis of both breast cancer and prostate cancer. *Breast J* 2003; May-Jun 9(3):208-13
13. Thellenberg C, Malmer B, Tavelin B, Gronberg H. Second primary cancers in men with prostate cancer: an increased risk of male breast cancer. *J Urol* 2003; 169:1345-8
14. Audeguy, Leclech C, Lortholary A, Mege M, Berrut G, Croue A, Fressinaud P. Dyspnée et dysphagie compressives par métastase cutanée scléreuse cervicale révélant un carcinome mammaire. *Ann Dermatol Venerol* 1997 ; 124 :245-7
15. Ratón JA, Bilbao I, Gardeazábal J, Alvarez S, Vicente JM, Gonzalez R, Mitxelena J, Diaz-Pérez JL. Skin involvement in male breast carcinoma. *Arch Dermatol* 1998; 134:517-8
16. Baldari U, Zanelli R, Foschi R, Ridolfi R. Cutaneous metastases from breast carcinoma: A report of 18 cases. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:3321-3
17. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostatic-specific antigen. *Urol Clin N Am* 1997; 24(2):275-82
18. Sauter ER, Tichansky DS, Chervoneva I, Diamandis EP. Circulating testosterone and prostate-specific antigen in nipple aspirate fluid and tissue are associated with breast cancer. *Environ Health Perspect* 2002; 110(3):241-6
19. Lai LC, Erbas H, Lennard TW, Peaston RT. Prostate-specific antigen in breast cyst fluid: possible role of prostate-specific antigen in hormone dependent breast cancer. *Int J Cancer* 1996; 66(6):743-6
20. Black MH, Giai M, Ponzzone R, Sisoni P, Yu H, Diamandis EP. Serum total and free prostate-specific antigen for breast cancer diagnosis in women. *Clin Cancer Research* 2000; 6:467-73
21. Kim JH, Benson PM, Beard JS, Skelton HG. Male breast carcinoma with extensive metastases to the skin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:995-6