

VARIAÇÃO DO RECEPTOR HORMONAL EM CÂNCER DEB MAMA METASTÁTICO

FARNEDA, Laís Pasqualotto¹

MACARI, Ricardo André²

MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata³

JACHETTI, Márcio Maciel⁴

RESUMO

Sendo o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, o câncer de mama é o mais comum entre as mulheres, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano. Em seu prognóstico apresenta uma grande variabilidade, sendo de grande importância o estudo dos fatores que podem contribuir para sua determinação. O fator prognóstico consiste em um marcador associado à sobrevida global, o qual permite identificar como se desenvolverá o curso clínico da paciente. A identificação de marcadores que possam predizer o comportamento dos tumores é de grande importância, em especial, para os receptores hormonais, marcadores estes que quando presentes no tumor, geralmente, tende a apresentar um menor tamanho tumoral, menor grau histológico e nucleares, uma melhor resposta a terapia hormonal e um melhor prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia mamária. Câncer de mama metastático. Marcadores biológicos do tumor. Receptores hormonais. Imunoistoquímica.

GROWTH HORMONE IN THE RECEIVER METASTATIC BREAST CANCER

ABSTRACT

The second type of more frequent cancer in the world, the breast cancer is the most common among the women, answering for 22% of the new cases every year. In his/her prognostic it presents a great variability, being of great importance the study of the factors that you/they can contribute to his determination. The factor prognostic consists of a marker associated to the global survival, which allows to identify as he/she will grow the patient's clinical course. The identification of markers that you/they can predict the behavior of the tumors is of great importance, especially, for the hormonal receivers, markers these that when presents in the tumor, usually, it tends to present a smaller size tumoral, smaller histological and nuclear degree, a better answer the hormonal therapy and a better prognostic.

KEYWORDS: Breast cancer. Metastatic breast cancer. Biomarkers of tumor. Hormone receptors. Immunohistochemistry.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama apresenta-se como um problema de saúde pública em todo o mundo, sendo considerada, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA 2015), a neoplasia de maior incidência na população feminina mundial e brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma. No Brasil é a primeira causa de morte por câncer, nas mulheres, assim sendo, provavelmente, o mais temido devido o alto risco de recorrência e morte.

O curso clínico do câncer de mama e a sobrevida variam de acordo com as características próprias do tumor e do paciente. Fatores prognósticos são parâmetros possíveis de serem mensurados no momento do diagnóstico e que servem como preditor da sobrevida do paciente. Diante desta perspectiva, novos marcadores são necessários para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e prevenção desta doença.

Segundo estudo realizado por Buitrago, Uemura e Sena (2011), a inclusão de novos fatores preditivos certamente proporciona avanços que conduzem a uma seleção ainda melhor dos pacientes principalmente para terapias adjuvantes, podendo-se mesmo chegar a uma individualização da conduta terapêutica. Além dos fatores prognósticos clássicos de câncer de mama, a descoberta de biomarcadores moleculares tem desempenhado um papel importante na seleção de pacientes que se beneficiam de terapia endócrina.

No câncer de mama existem dois principais marcadores moleculares bem estabelecidos: o receptor de estrógeno (ER) e o receptor de progesterona (PR). Ambos os receptores estão diretamente envolvidos no desenvolvimento do câncer e sua progressão, bem como ao tratamento hormonal amplamente realizado (BUITRAGO, UEMURA e SENA, 2011).

Estima-se que 90% das causas de mortes devem-se às metástases do tumor. Importantes moléculas estão envolvidas no processo metastático, dentre elas, as quimiocinas são moléculas envolvidas na sinalização e direcionamento dos sítios de metástases e os genes de receptores hormonais estão envolvidos na proliferação das células (CAVALIERI, 2013).

O presente estudo propôs-se a avaliar as possíveis variações dos receptores hormonais nos casos em que o câncer de mama já apresentou algum tipo de metástase, uma vez que estudo realizado por Silva (2014), esclareceu que é valido avaliar a presença desses receptores, visto que, são marcadores de prognóstico relacionado ao tumor. O mesmo estudo também demonstrou que, de uma maneira geral, as pacientes com receptores hormonais ER e PR possuem uma sobrevida livre de doença e uma sobrevivência global maior em relação aquelas com ER e PR negativos.

¹ Acadêmica do curso de medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Autora principal. E-mail: lais_pf@yahoo.com.br

² Acadêmico do curso de medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Segundo autor. E-mail: ricardo_macari@hotmail.com

³ Orientador. Economista. Mestre em Desenvolvimento Regional. Professor da Faculdade Assis Gurgacz e da Faculdade Dom Bosco. E-mail: eduardo@fag.edu.br

⁴ Médico. Especialista em Oncologia Clínica. Professor Co-orientador. Email: mjm.onco@gmail.com

Por isso, se torna indispensável à realização de estudos no sentido de se obter subsídios para aumentar a compreensão do comportamento biológico do câncer de mama e de seus marcadores moleculares.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e descritivo. Um total de 52 laudos de imunoistoquímica, pertencentes a um laboratório de anatomia patológica e citopatologia da cidade de Cascavel-PR, foram analisados. Os laudos selecionados pertencem a pacientes de janeiro/2000 a junho/2015, que possuíram diagnóstico de câncer de mama com metástase para fígado, pulmão, osso, pele ou linfonodo. Tendo realizado a biópsia do órgão acometido pela metástase mamária, para verificação da presença dos receptores hormonais, receptor de estrogênio e receptor de progesterona, e obrigatoriamente, estando disponível também a imunoistoquímica do tumor primário da mama.

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de câncer de mama metastático, tendo estes realizados a imunoistoquímica do tumor primário da mama e do órgão acometido pela metástase mamária. Os critérios de exclusão incluiriam ausência de biópsia do tumor da mama e da metástase relacionadas ao mesmo paciente e a presença de metástase mamária acometendo outros órgãos, que não sejam fígado, pulmão, ossos, pele ou linfonodos. O estudo foi aprovado pelo conselho de ética em pesquisa com seres humanos da Faculdade Assis Gurgacz sob o protocolo 5075907.0.0000.5247 e está em cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, visto se tratar de pesquisa com ser humano.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. CÂNCER DE MAMA

3.1.1 Epidemiologia

O câncer continua sendo um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo (MÜLLER e SPERANDIO, 2012).

Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais de câncer, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento (SOARES *et al.*, 2012).

O processo de reorganização global determinou grande modificação nos padrões de saúde-doença no mundo. Tal modificação, conhecida como transição epidemiológica, foi caracterizada pela mudança no perfil de mortalidade com diminuição da taxa de doenças infecciosas e aumento concomitante da taxa de doenças crônico-degenerativas, especialmente as doenças cardiovasculares e o câncer (DUGNO *et al.*, 2014).

Nos países da América Latina, diferentemente dos países desenvolvidos, esta transição epidemiológica ainda não se completou, observando-se um aumento na ocorrência de doenças crônico-degenerativas, enquanto a frequência de doenças infecciosas e de doenças transmissíveis por vetor biológico permanece elevada (PETRELLIS, 2014).

Com exceção do câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres (BARROS, 2010). Na população feminina brasileira, o câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer com 12.852 óbitos em 2010 (BRITO, PORTELA e VASCONCELLOS, 2014). Na população de países desenvolvidos, a sobrevida média após cinco anos da doença, tem apresentado um discreto aumento, sendo aproximadamente de 85%, enquanto que, nos países em desenvolvimento, a sobrevida é próxima de 60% (INCA 2015).

Lisboa (2009) afirma que estimativas apontam que em 2020, serão cerca 15 milhões de novos casos de câncer de mama podendo atingir 12 milhões de mortes.

3.1.2 Etiologia e fatores de risco

O câncer de mama consiste em uma patologia em que as alterações nos mecanismos celulares de proliferação e apoptose proporcionam modificações nos processos que regulam o ciclo celular, condicionando alterações cromossômicas. Dessa forma, há uma ativação de oncogênies, e a ação ineficiente dos genes supressores tumorais (STAFIN *et al.*, 2012).

Inúmeras alterações moleculares geneticamente e/ou externamente induzidas, parecem estar envolvidas na fisiopatogênese tumoral, resultando em uma proliferação celular desordenada e exacerbada (CARVALHO, 2010).

A etiologia do câncer de mama envolve vários fatores de risco, complicando assim estudos mais concisos, pela dificuldade em se isolar um único fator e calcular sua verdadeira contribuição (SILVA JUNIOR, GERANUTTI e JOB 2013).

Compreende-se por risco a probabilidade de um evento indesejado ocorrer. Este termo é empregado pela Epidemiologia para definir a probabilidade de indivíduos sem uma doença específica, mas expostos a determinados fatores, contraírem uma moléstia. Os fatores que se associam ao aumento do risco de se adquirir uma doença são chamados fatores de risco (JUNG *et al.*, 2014).

O câncer de mama é uma doença multifatorial e complexa em que existe uma forte relação entre fatores genéticos e não genéticos. Dentre os fatores genéticos estão inclusos: idade, gênero, raça e suscetibilidade à doença. Tabagismo, má nutrição, sedentarismo e estresse, fazem parte dos fatores comportamentais (FERREIRA, 2013).

Mulheres com história de menarca precoce, primeiro filho em idade avançada, obesidade na pós-menopausa, câncer de ovário, densidade mamária elevada, doença mamária benigna, exposição ao tabaco, a radiações ionizantes e pesticidas/organoclorados apresentam risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama (SILVA JUNIOR, GERANUTTI e JOB, 2013).

Além desses fatores de risco associados com o aumento da susceptibilidade ao câncer de mama, o histórico familiar é o fator mais importante. Embora, apenas cerca de 5 a 10% sejam hereditários, a probabilidade de desenvolver uma neoplasia de mama aumenta para aquelas mulheres que possuem um parente de primeiro e/ou segundo grau com histórico de câncer de mama (CESAR *et al.*, 2012).

Mulheres portadoras da mutação nos genes BRCA1, BRCA2 e p53 apresentam risco aumentado de desenvolvimento dessa doença, mostrando que fatores genéticos também possuem uma grande associação a um maior risco de desenvolvimento do câncer de mama (LAGES, 2014).

Cerca de 30% das mulheres que desenvolverem câncer de mama apresentam um componente genético de predisposição à doença, principalmente aquelas mulheres que apresentam carcinoma bilateral associado a outras neoplasias, como o câncer de colón de ovário (CESAR *et al.*, 2012).

3.1.3 Fatores de Prognóstico

O estudo dos fatores prognósticos envolvidos permite compreender e analisar, de forma mais específica, o comportamento do tumor de acordo com a sua evolução (BATSCHAUER, 2009). Alguns fatores prognósticos têm uma dupla função, pois tem um papel muito importante como fator preditivo permitindo assim o estabelecimento de terapias específicas para o tratamento do tumor (BUITRAGO, UEMURA e SENA, 2011).

A classificação dos fatores prognósticos é realizada com base no tumor e no paciente. Os fatores prognósticos relativos ao tumor são: tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho, presença de receptores hormonais e invasão linfonodal. Em relação ao hospedeiro: idade ao diagnóstico, histórico familiar, índice de massa corporal (IMC) e outras características genéticas que não estão bem estabelecidas (STAFIN *et al.*, 2012).

Após décadas de estudo dos fatores preditivos e prognósticos do câncer de mama, os fatores clássicos como estadiamento, tipo e grau histológico, expressão de receptores hormonais e mais recentemente a superexpressão do HER-2, continuam a nortear as decisões terapêuticas (BUITRAGO, UEMURA e SENA, 2011).

3.1.4 Marcadores Tumorais

Os marcadores tumorais, ou marcadores biológicos são substâncias presentes no tecido tumoral, no sangue ou em outros líquidos biológicos, produzidos primariamente pelo tumor ou, secundariamente pelo paciente, em resposta a presença do tumor (VEIGA *et al.*, 2009).

A utilização desses marcadores vem contribuindo largamente no diagnóstico preditivo e na avaliação do prognóstico do câncer de mama, uma vez que, possam ser utilizados para diferenciar tecidos normais de neoplásicos, e também através de técnicas específicas possam ser caracterizados e quantificados (STAFIN *et al.*, 2012).

Dentre eles, merecem destaque os receptores de estrogênio e progesterona, o receptor de crescimento epitelial (Her-2), a proteína p53 e o receptor de proliferação celular (Ki-67) (CARVALHO, 2010).

O receptor Her-2 é um importante fator prognóstico e preditivo no câncer de mama, haja vista que, está associado à maior agressividade da doença, pior prognóstico, menor sobrevida livre de doença, rápido crescimento tumoral, aumento do risco de recorrência após cirurgia, resistência à terapia hormonal e pouca resposta à quimioterapia convencional (BORGES *et al.*, 2012).

3.1.4 Classificação Histopatológica

Os tumores malignos de mamas são classificados de acordo com as características de suas células e relação com os tecidos ao seu redor (SENISKI, 2008).

Quando as células estão anormais, mas as membranas basais se mantêm integras, ou seja, sem invasão de tecidos adjacente, o carcinoma é chamado de *in situ*. Caso haja quebra da barreira entre as células denomina-se carcinoma invasor. Se as células são provenientes dos ductos o carcinoma é dito ductal e se oriundas em lóbulos mamários chama-se carcinoma lobular (LISBOA, 2009).

A sobrevida está relacionada com a graduação histológica: grau I (carcinoma bem diferenciado); grau II (moderadamente diferenciado); grau III (pouco diferenciado). Quanto mais indiferenciado o tumor, pior será o prognóstico, sendo que a maior sobrevida é encontrada nos pacientes em estádios (SCHNEIDER e D'ORSI, 2009).

3.1.5 Estadiamento Clínico

O estadiamento de um tumor indicará a taxa de crescimento e características do tumor, a extensão da doença e a sua relação com o portador (STAFIN *et al.*, 2012).

O sistema de estadiamento mais utilizado e preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) é o Sistema de Classificação dos Tumores Malignos – TNM, determina o estadiamento dos tumores sólidos, medindo o tamanho do tumor (T), verificando se a doença acometeu algum linfonodo (N) e se há metástase à distância (M) (PINTO *et al.*, 2012).

O estadiamento do câncer de mama permite prever possíveis complicações, estimar o prognóstico do caso e identificar a seleção da terapêutica a ser desenvolvida, compreendida entre a cirurgia, a radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, de forma isolada ou em combinação conforme necessidade do cliente (MOURA, CASTRO e COSTA, 2014).

O tamanho do tumor e a condição dos linfonodos da região axilar constituem os mais relevantes indicadores prognósticos para o câncer de mama, sendo que a sobrevida é tanto menor quanto maiores for o tamanho inicial do tumor e comprometimento de gânglios, sendo avaliados o número de gânglios, o tamanho e a invasão capsular. O número de gânglios afetados está inversamente proporcional à sobrevida da paciente (STAFIN *et al.*, 2012).

3.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico precoce do câncer de mama tem importância fundamental para o tratamento e prognóstico da doença, pois permite a realização de cirurgias menos mutilantes, com menor morbidade, como a retirada apenas do nódulo, com possibilidade de cura total, além de proporcionarem menores gastos hospitalar (ALMEIDA, 2012).

Preconizado pelo Ministério da Saúde, o rastreamento de câncer de mama no Brasil é realizado anualmente, em mulheres de 50 a 69 anos, por meio de um exame de imagem chamado mamografia (DELMONICO, ALVES e AMARAL, 2015).

Para o diagnóstico da neoplasia mamária existem três exames propedêuticos de imagens a serem realizados: mamografia (MA), ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM). Além destes, incluem os exames de alta tecnologia que incluem, por sua vez, imagens em 3D e mapeamento de alta resolução (DELMONICO, ALVES e AMARAL, 2015).

No Brasil, cerca de 60% dos casos de neoplasia maligna de mama são diagnosticados nos estágios III e IV, caracterizados respectivamente por presença de invasão linfática regional e presença de metástase. Esse fato proporciona uma redução da qualidade de vida e diminuição da sobrevida de pacientes com CA de mama (MOURA, CASTRO e COSTA, 2014).

3.1.7 Tratamento

A escolha da terapêutica é uma atitude complexa e individual a ser tomada pelo oncologista, que varia conforme o diagnóstico, estadiamento e condições clínicas da mulher, tendo como objetivos o aumento da sobrevida e se possível da cura, um maior intervalo livre da doença e uma melhora na qualidade de vida (MOURA, CASTRO e COSTA, 2014).

O tratamento tem como base uma abordagem multidisciplinar, objetivando um melhor controle sistêmico da doença, com consequência redução da recorrência e ganhos em sobrevida. Entre as terapêuticas curativas e paliativas para a neoplasia mamária, podem ser encontradas: cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e quimioterapia (ANDRADE, 2014).

3.2 RECEPTORES HORMONais DO CÂNCER DE MAMA

3.2.1 Definição

Receptores hormonais são moléculas proteicas especializadas, encontradas em células mamárias, que ao se ligarem aos hormônios correspondentes desencadeiam um conjunto de eventos implicados com varias funções celulares, incluindo multiplicação celular e, consequentemente, o crescimento tumoral (ANDRADE, 2014).

O desenvolvimento de alguns tipos de câncer de mama apresenta uma grande dependência hormonal, sendo os receptores de estrógeno (ER) e de progesterona (PR) importantes na regulação da proliferação e diferenciação celular (SILVA, 2014).

Em geral, grande parte das neoplasias mamaria possuem a proteína nuclear receptora de estrogênio, enquanto que, uma porcentagem menor também apresentaram receptores de progesterona (YU *et al.*, 2010).

3.2.2 Receptor Hormonal de Estrogênio

A proteína do RE é produzida a partir do gene ESR1 que está localizado no cromossomo 6q25.1, dividida em dois subtipos: a alfa (RE α) e a beta (RE β) com alto grau de homologia de aminoácidos, sendo que ambos compartilham de estruturas funcionais similares (DEMONICO, ALVES e AMARAL, 2015).

O estrógeno é um conjunto de hormônios esteroidais e dentre eles o 17- β -estradiol é o mais abundante. Atua como agente para crescimento normal e desenvolvimento do tecido mamário, mas os altos níveis deste composto elevam o risco do desenvolvimento para o câncer de mama. Uma vez que, a estimulação da proliferação celular mediada pela exposição prolongada aos estrógenos aumenta a probabilidade de erros espontâneos na replicação do DNA (CAVALIERI, 2013).

A idade e o período menstrual em que a mulher se encontra estão diretamente relacionados à positividade dos receptores. Sendo que em média, 30% apresentam RE positivo, esta porcentagem é reduzida em 10-20% nas mulheres em período de pré menopausa e se eleva a 50-60% nas mulheres em período de pós menopausa (DEMONICO, ALVES e AMARAL, 2015).

O valor prognóstico dos receptores de estrogênio é diversificado entre os estudos, contudo é relatado que pacientes com RE positivo apresentam tempo de sobrevida livre da doença maior que pacientes RE negativo (DROOG *et al.*, 2013).

3.2.3 Receptor Hormonal de Progesterona

A proteína do receptor de progesterona produzida a partir do gene PGR que está localizado no 11q22 sendo importante para o desenvolvimento da glândula mamária e do aparelho reprodutor feminino. O receptor de progesterona promove a proliferação celular e pode ser expresso tanto em tecidos normais quanto em neoplásicos (CAVALIERI *et al.*, 2013).

Normalmente, em tecidos normais, as células expressam as duas isoformas (RPA e RPB) em níveis equivalentes; enquanto que, em tumores, predomina a expressão da RPA (GRAHAM *et al.*, 2005). A ausência de RP pode ser um marcador de crescimento alterado e, por conseguinte, um mecanismo para a resistência anti-estrogénio (KURBEL, 2013).

3.2.4 Presença de Ambos os Receptores Hormonais

A presença de ambos os receptores indica um estado funcional mais semelhante da célula mamária normal, não tumoral. Ou seja, estes tumores têm morfologia e funções mais parecidas com as das células de origem e, dessa forma, são menos agressivos para o organismo. A ausência de ambos os receptores (RE e RP) já reflete um grau mais acentuado de perda de diferenciação e maior agressividade biológica (CARVALHO, 2010).

Estudos mostram que tumores de mama RE positivo e RP negativo ou RE e RP positivo são clínica e biologicamente distintos (CAVALIERI, 2013). Montagna *et al.* (2012) observaram que portadores de câncer de mama triplo positivo (RE+/RP+/HER2+) tiveram uma melhor sobrevida quando comparado às pacientes RE+/RP-/HER2+ ou RE+/RP-/HER2 (CANCELLO *et al.*, 2012).

É regulamentado pelo College American of Pathologists (CAP) que se faça a pesquisa de expressão dos receptores hormonais em todos os tipos de tumores mamários, inclusive em carcinomas ductais *in situ*. Por meio da reação de imunoistoquímica, essas proteínas são identificadas, permitindo a sua participação como marcadores de prognóstico, bem como uma forma de verificar a resposta à terapia hormonal (BATSCHAUER, 2009).

Atualmente, a modalidade de hormonoterapia mais utilizada é através do uso de moduladores seletivos para receptores de estrógeno, como tamoxifeno, inibidores de aromatase e análogos de hormônio da gonatropina. A hormonoterapia é indicada para qualquer paciente que apresente expressão dos receptores esteroides de forma adjuvante, ou mesmo de forma paliativa em tumores em processo metastático (DELMONICO, ALVES e AMARAL, 2015).

3.2.5 Analise Imunistoquímico

A técnica da imunistoquímica consiste na detecção de determinada proteína específica em um corte histológico por meio de uma reação antígeno anticorpo que resulta na marcação dessa proteína pesquisada com um cromógeno. Na prática, a imunoistoquímica é utilizada para detecção de marcadores tumorais de modo a identificar certos tipos histológicos e, quando possível, direcionar o tratamento (RABENHOSRT *et al.*, 2010).

Este exame é essencial para a pesquisa dos receptores hormonais e outros marcadores moleculares, sendo, a partir dele que se pode iniciar uma terapia hormonal ou descarta-la (ANDRADE, 2014).

3.3 METASTÁSE DO CÂNCER DE MAMA

2.3.1 Definição

Em determinado momento, no desenvolvimento de grande parte dos tipos de cânceres humanos algumas células do tumor primário podem invadir os tecidos adjacentes e migrar para locais distantes, estabelecendo novas colônias denominadas de metástases (HANAHAN e WEINBERG, 2000).

Clinicamente, as metástases são consideradas um dos mais importantes estágios da tumorigênese, em razão de que correspondem a mais de 90% das causas de mortes por câncer (HANAHAN e WEINBERG, 2000).

3.3.2 Papel das Quimiocinas no Processo Metastático

Dois eventos acontecem para ocorrer um processo metastático bem sucedido. Primeiro as células devem responder a sinais quimiotáticos para que haja a migração das mesmas para outro órgão, segundo, precisam garantir sua multiplicação e crescimento. As quimiocinas são susceptíveis de participar em ambos os processos (ZLOTNIK, BURKHARDT e HOMEY, 2011).

Diferentes receptores tumorais são expressos pelas células tumorais, e que, quando ativados, ativam diferentes sinalizações celulares relacionados à sobrevivência, proliferação, invasão e crescimento de tumores. Estas moléculas podem ser secretadas tanto pelas células tumorais quanto pelas células adjacentes e por isso, as quimiocinas foram uma das primeiras superfamílias que apareceram estar envolvidas na sinalização molecular de metástases (HANAHAN e WEINBERG, 2000).

3.3.3 Órgãos Acometidos pelas Metástases

Os principais sítios de metástases por câncer de mama são: ossos, pele, linfonodos, pulmões, pleura, fígado e cérebro. Metástases gástricas são raras e pouco citadas na literatura (ARAUJO *et al.*, 2007).

As mulheres que apresentam de um a três linfonodos acometidos por metástase têm melhores desfechos se comparadas às com quatro linfonodos positivos ou mais. Por isso, comprometimento dos linfonodos axilares e o tamanho do tumor primário constituem fatores prognósticos independentes. O acometimento dos vasos linfáticos intramamários também consiste em um fator de mau prognóstico, visto que, pacientes sem comprometimento ganglionar negativo, porém com infiltração dos vasos linfáticos intramamários tendem a ter menor sobrevida. (DIANA, 2004).

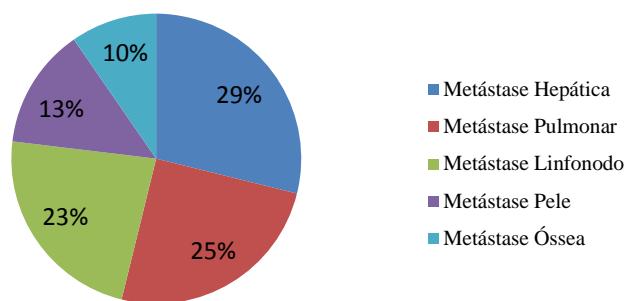
4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

Em um estudo retrospectivo dos anos de janeiro/2000 a junho/2015, foram encontrados e analisados 52 laudos de imunoistoquímica de pacientes portadores de câncer de mama metastático, dentre eles 15 apresentaram metástase

hepática, 13 metástase pulmonar, 13 metástase em linfonodo, 7 metástase em pele e 5 metástase óssea. Esses dados podem ser visualizados no Gráfico 1.

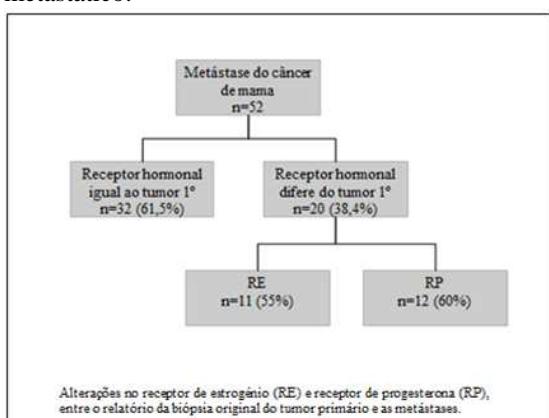
Gráfico 1 – Órgãos analisados acometidos por metástase de neoplasia mamária.



Fonte: Dados da Pesquisa

Ao todo 52 imunoistoquímicas de tumores metastáticos de mama foram selecionadas e comparadas à biópsia do tumor primário. Em 32 laudos (61,5%) não ocorreu variação dos receptores hormonais, sendo que, em um número de 20 casos (38,4%), observou-se discrepância na expressão dos receptores. Os RE e RP apresentaram uma taxa de variação de 55% (n=11) e 60% (n=12), respectivamente. A Figura 1 evidencia esses dados.

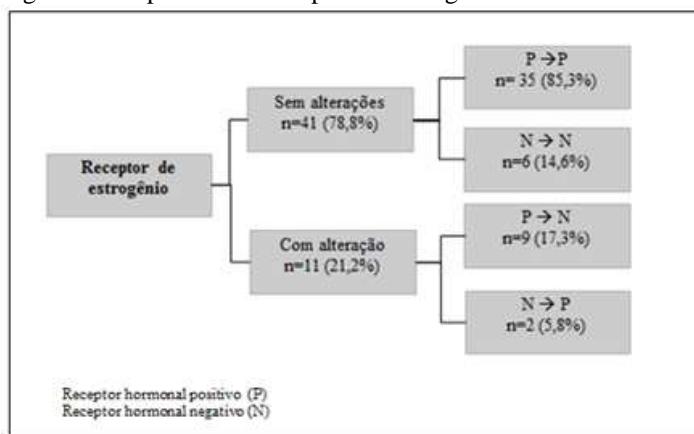
Figura 1 – Amostra da variação da positividade dos receptores hormonais no tumor primário da mama e no tumor metastático.



Fonte: Dados da Pesquisa

A Figura 2 demonstra a equivalência de 78,8% (n=41) quanto à presença do RE no tumor primário e metastático, de modo que, 85,3% (n=35) permaneceram positivos e 14,6% (n=6) mantiveram-se negativo. Verificou-se que 11 pacientes (21,2%) apresentaram variação do RE, em que 17,3% (n=9) expressavam RE apenas no tumor primário da mama, enquanto que, em 5,8% (n=2) dos casos, só o tumor metastático possuía o RE.

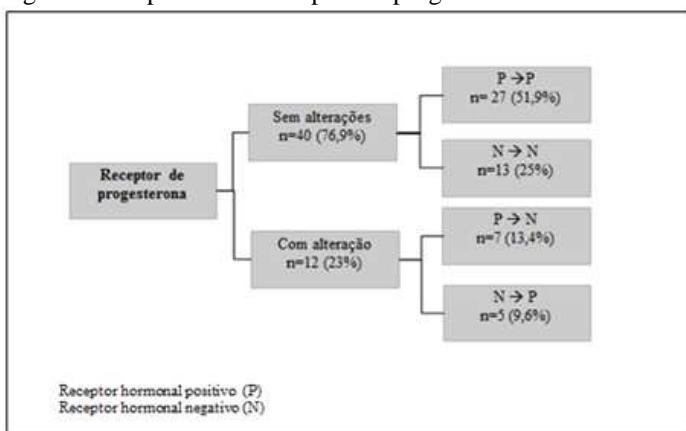
Figura 2 – Expressão do receptor de estrogênio na metástase da recidiva tumoral e no tumor mamário.



Fonte: Dados da Pesquisa

A Figura 3 retrata a variação do RP ocorrida entre a neoplasia primária da mama e sua metástase. A taxa de concordância do RP entre as biópsias foi de 76,9%, em 12 casos ocorreu discordância quanto à expressão deste receptor.

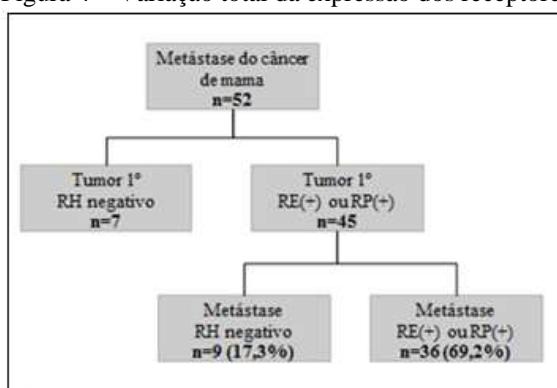
Figura 3 – Expressão do receptor de progesterona na metástase da recidiva tumoral e no tumor mamário.



Fonte: Dados da Pesquisa

Na Figura 4 observam-se 52 imunoistoquímicas analisadas, do tumor de mama primário, 45 manifestavam ao menos um dos receptores hormonais positivos, e quando comparadas as biópsias de suas metástases, em 9 casos não havia mais a expressão nenhum dos receptores.

Figura 4 – Variação total da expressão dos receptores hormonais.



Fonte: Dados da Pesquisa

4.2 ANÁLISES E DISCUSSÕES

A neoplasia de mama é uma doença que possui um comportamento peculiar. Ao longo dos anos subsequentes a seu diagnóstico há uma tendência à recidiva e a metastização das células tumorais mamárias.

O *status* do receptor hormonal orienta a escolha terapêutica em cancro de mama, por isso, a European Society for Medical Oncology (ESMO) e a American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomendam a biópsia do tumor primário da mama como protocolo a ser seguido. Em contraste com o diagnóstico da doença primária, a imunoistoquímica da recidiva tumoral e da metástase do câncer de mama não é amplamente estabelecida na prática clínica de rotina. Uma vez que. O receptor da doença metastática é geralmente assumido se a mesma que a do tumor primário.

Contudo, o presente estudo demonstra discordância no que se refere a não variação dos receptores de estrogênio e progesterona. Dentre as 52 imunoistoquímicas analisadas, 20 (38,4%) apresentaram variação de pelo menos um dos receptores hormonais. Tais evidências de discrepância no estado de receptor entre o tumor primária e metastático, também foram observadas no estudo feito por Lindstrom, Howell e Astrom, publicado em 2010.

Ao analisar a expressão do RE, 21,1% (n=11) apresentou variação do tumor primário para metástase, sendo que, em 17,3% (n=9) dos casos o RE estava positivo na neoplasia primária da mama e negativo na metástase. Em apenas 5,8% (n=2) o RE passou de negativo, na biópsia mamária, para positivo na imunoístoquímica do órgão acometido pela metástase.

Estudos, como de Guarneri *et al.*(2008), mostram que pacientes com RE negativo metastático quando o tumor primário era RE positivo, têm menor sobrevida que os pacientes com uma concordante RE positivo da metástase. Essa variação na expressão do receptor é muitas vezes interpretada como prova de que a biologia da doença mudou para pior prognóstico.

Brennan, Donegan e Appleby (1979) já haviam feito uma publicação sugerindo a tese de que a perda do RE é um fenômeno observado na evolução do CA de mama, contudo, nenhum estudo, até o momento, foi capaz de provar essa tese.

Observou-se que taxa de ocorrência de variação do RP foi discretamente maior quando comparada ao do RE. O *status* do RP apresentou alteração em 23% (n=12) das imunoistoquímicas avaliadas. Sendo que, em 13,4% (n=7) dos casos, o tumor primário da mama era RP positivo, enquanto a metástase tumoral era RP negativo. Somente 9,6% (n=5) das biópsias tiveram variação do PR negativo para PR positivo, ao comparar os laudos da metástase e do câncer de mama primário.

Os resultados desta pesquisa, de uma maneira geral, coincidem com os resultados encontrados no estudo feito por Lindstrom, Howell e Astrom, publicado em 2010, que ao pesquisar a variação da expressão dos receptores hormonais, também verificaram maior variação do PR comparado ao RE, tendo demonstrado uma taxa de 40,7% e 32,4% na expressão do RP e RE, respectivamente. O mesmo estudo evidenciou maior prevalência de alteração do RP, os casos em que, o tumor mamário primário apresentava RP e a recidiva tumoral não expressava mais o RP, correspondendo a uma predomínio de 33%. Somente em 7,7% dos casos, o RP foi encontrado positivo apenas na recidiva tumoral.

A decisão sobre o tratamento a ser escolhido para a neoplasia de mama, geralmente baseia-se em relação à presença ou ausência dos RE, RP e HER-2. Sendo que, terapia endócrina ou hormonioterapia consiste no uso de substâncias semelhantes a ou supressoras de hormônios para inibir o crescimento do tumor e, está associada à melhoria da sobrevida livre da doença e da taxa de mortalidade (BRITO, PORTELLA e VASCONCELLOS, 2014).

Sendo assim, no presente estudo 17,3% (n=9) dos pacientes passaram a não ser mais beneficiados com a terapia hormonal. Visto que, entre as 52 imunoistoquímicas analisadas, do tumor de mama primário, 45 manifestavam ao menos um dos receptores hormonais positivos, e quando comparadas as biópsias de suas metástases, em 9 casos não havia mais a expressão nenhum dos receptores.

Portanto, no presente estudo, constatou haver uma discordância relativamente significativa, no que se refere à expressão dos receptores hormonais entre os tumores primários e metástases. Desse modo, sugerindo benefício quanto a recomendação de realização da biópsia em tumores metastático de mama. Contudo, mais pesquisas são necessárias para melhor definir o nível de variação dos receptores hormonais em canceres de mama metastáticos. Não foi avaliado a superexpressão do HER-2, receptor de crescimento epidérmico humano, também utilizado para verificação de prognóstico e na escolha terapêutica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo observacional e retrospectivo demonstra a presença de discordância substancial na expressão dos receptores hormonais, entre o tumor primário e as metástases. Sugerindo assim, benefício quanto à recomendação de realização da biópsia em tumores metastático de mama. Todavia, mais estudos são necessários para definir o coeficiente real de variação dos receptores hormonais em canceres de mama metastáticos.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA. A. M. P. T. Prevalência do câncer de mama e associação com seus fatores prognósticos e preditivos. *Colloquium Vitae*. v. 4, n. 1, p. 27-37. 2012.
- ANDRADE, L. S. S. **Analise das diferenças clínico histopatológicas de pacientes com câncer de mama que realizaram exame imunohistoquímico e as que não realizaram.** 2014. Monografia. Universidade estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba. 2014.
- ARAUJO H. L. A.; MELO, A. C.; MOREIRA, M. M. L.; GOMES, C. A. S.; NORONHA, H. J.; CUNHA, W. M. L.; GAUI, M. F. Mestástase gástrica do câncer de mama: relato de caso e revisão de literatura. **Revista brasileira de cancerologia**. v. 53, n. 3, p. 365-368. 2007.
- BARROS, N. G. M. **Registros de câncer: uma necessidade de vigilâncias em saúde para área de influência ambiental da refinaria Abreu e Lima.** 2010. Monografia (Especialização em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2010.
- BATSCHAUER, A. P. B. **Avaliação hemostática e molecular em mulheres com câncer de mama receptor hormonal negativo.** 2009. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.
- BORGES, T. O.; VOGT, M. F. B.; SALUM, F. C. A.; FILHO, C. M. C. C.; WANDERLEY, M. S.; ZACONETA, A. C.; SOUZA, J. C. Avaliação da taxa de positividade do receptor HER2 e da influência de três tipos de biópsia mamária no resultado imunohistoquímico em mulheres com câncer de mama invasivo no Hospital Universitário de Brasília. **Rev Bras Mastologia**. v. 22, n. 3, p. 83-89. 2012.
- BRENNAN, M. J.; DONEGAN, W. L.; APPLEBY, D. E. The variability of estrogen receptors in metastatic breast cancer. **The American Journal of Surgery**. v. 137, p.260-262. 1979.
- BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. L. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. **Revista de Saúde Pública**. v. 48, n. 2 São Paulo Apr. 2014.
- BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M. C. F. Fatores Prognósticos em Câncer de Mama. **Com. Ciências Saúde**, v. 2, n. 1, p. 69-82, 2011.
- CARVALHO, S.M.T. **Avaliação de Fatores Prognóstico em Tumores de Mama nos Estadios IIA e IIIB e sua Correlação com sobrevida.** Tese. (Doutorado em Oncologia). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo. 2010.
- CAVALIERI. E. A. S. M. **Perfil epigenético dos genes CXCR4, CXCL12, ESR1, PGR e MMP2 envolvidos com o mecanismo molecular de metástase em câncer de mama.** 2013. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas). Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2013.
- CESAR, P. G. C.; FONSECA, F. L. A.; GEHRKE, F. S.; ALVES, B. C. A.; KUNIYOSHI, R. K.; GIGLIO, A. D. Utilização de plataforma gênica no prognóstico do câncer de mama. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**. v. 37, n. 3, p. 154-161, Set/Dez 2012.
- DELMONICO, L.; ALVES, A.; AMARAL, L. F. P. Biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico. **Revista HUPE**. v. 14, p. 59-65. 2015.
- DIANA, C. A. F. Factores Pronósticos del Cáncer de Mama – Modelo predictivo. **Revista de Oncología**. v. 6, n. 8, p. 472-482, 2004.
- DROOG, M.; BEELEN, K.; LINN, S.; ZWART, W. Tamoxifen resistance: From bench to bedside. **Eur J Pharmacol**, v. 29, Mar, 2013.
- DUGNO. M. L. G.; SOLDATELLI, J. S.; DALTOÉ, T.; ROSADO, J. O.; SPADA, P.; FORMOLO, F. Perfil do câncer de mama e relação entre fatores de risco e estadiamento clínico em hospital do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**. v. 10, n. 36, abr./mai./jun. 2014.

FERREIRA, S. M. A sexualidade da mulher com câncer de mama: análise da produção científica de enfermagem. **Texto & contexto enfermagem.** v. 22, n. 3, p. 835-842, jul./set. 2013.

GRAHAM, J. D.; YAGER, M. L.; HILL, H. D.; BYTH, K.; O'NEILL, G. M.; CLARKE, C. L. Altered progesterone receptor isoform expression remodels progestin responsiveness of breast cancer cells. **Mol Endocrinol.** v.19, n.11, p.2713-35, 2005.

GUARNERI, V.; GIOVANELLI, S.; FICARRA, G.; BETTELLI, S.; MAIORANA, A.; PIACENTINI, F.; BARBIERI, E.; DIECI, M. V.; D'AMICO, R.; JOVIC, G.; CONTE, P. Comparação de HER-2 e receptores hormonais expressão em neoplasias primárias de mama e metastases. **O oncologista expresso.** v. 13, p. 838-844. 2008.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v.100, n.1, Jan 7, p.57-70. 2000.

Instituto Nacional do Câncer; Ministério da Saúde. **Câncer no Brasil: dados dos registros de câncer de base populacional**, Rio de Janeiro: INCA, 2014.

INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Consenso Nacional de Nutrição Oncológica**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

JUNG, W.; KIELING, E. F.; KUNZLER, I. M.; LAZZARI, D. D.; NASCIMENTO, E. R. P.; ALVES, D. L. F. Fatores de risco para câncer de mama no setor calçadista. **Revista Baiana de Enfermagem**, Salvador, v. 28, n. 2, p. 145-155, maio/ago, 2014.

KURBEL, S. Model of tumor-associated epigenetic changes of HER2, ER, and PgR expression in invasive breast cancer phenotypes. **Tumour Biol**, v. 3, Mai, 2013.

LAGES, E. L. **Avaliação de biomarcadores inflamatórios moleculares em pacientes com câncer de mama**. 2014. Tese. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2014.

LINDSTROM, L.; HOWELL, S.; ASTROM, L. Controvérsias no tratamento do câncer de mama metastático: Avaliação biológica de câncer de mama deve-metastases ser feita a biópsia. **Clin Oncol Am Soc**. p. 7-12. 2010.

LISBOA, L. F. **Tendências da incidência e da mortalidade do CA de mama no município de São Paulo**. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. 2009.

MONTAGNA, E.; BAGNARDI, V.; ROTMENSZ, N.; VIALE, G.; RENNE, G.; CANCELLA, G. et al. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. **Ann Oncol**. v. 23, n. 2, p. 324-31, 2012.

MOURA, N. A. V.; CASTRO, V. B.; COSTA, M. A. O. **Epidemiological profile of women with breast cancer treated in hospital philanthropic reference**. **Revista Enfermagem UFPI**. v. 2, n. 4, p. 35-41, 2014.

MÜLLER, J. S.; SPERANGIO, F. F. Perfil Demográfico e Fatores Associados de Pacientes com Câncer de Mama em Tratamento Radioterápico na Grande Florianópolis. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. v. 11, n. 1, p. 41-47, jan./abr. 2012.

PETRELLIS, M. C. **Avaliação dos efeitos do azul de metileno fotoativado no modelo experimental do tumor de Walker 256**. 2014. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade São Paulo, São Paulo, 2014.

PINTO, V. P.; RAMOS, D. N.; COSTA, M. C. E.; FERREIRA, C. B. T.; REBELO, M. S. Completude e consistência dos dados dos registros hospitalares de câncer no Brasil. **Caderno Saúde Coletiva**. p. 113-20 1, 2012.

SCHNEIDER, I. J. C.; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, p.1285-1296. 2009.

SENISKI, G. G. **Análise do perfil de metilação do promotor do gene ADAM33 e sua correlação clínica com câncer de mama**. Dissertação. (Mestrado em Patologia). Centro de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná. 2008.

SILVA, T. G. Prgnotic factors in breast cancer. **Rev. Pat. Tocantins**. v. 1, n. 1, p. 14-29, 2014.

SILVA JUNIOR, P. P. S.; GERANUTTI, C. W. G.; JOB, J. R. P. P. Fatores de risco para depressão nos pacientes com câncer de mama. **Revista Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba.** v. 15, n. 1, p. 184-185, 2013.

SOARES, P. B.; FILHO, S. Q.; SOUZA, W. P.; GONÇALVES, R. C. R.; MARTINELLI, D. R. B.; SILVEIRA, M. F.; MARTINELLI, H. J. Características das Mulheres com Câncer de Mama Assistidas em Serviços de Referência do Norte de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Epidemiologia.** São Paulo, v. 15, n. 3, Set, 2012.

STAFIN, I.; CAPONI, L. G. F.; TORRES, T. P.; ARAUJO, J. N.; GUEDES, V. R. Fatores de prognóstico no câncer de mama. **HU Revista.** v. 38, n. 2, abr./jun. 2012.

VEIGA, R. K. A.; MELO, M. R. J.; ARAÚJO, J. L. S. F.; LINS, C. A. B.; TELES, N. Avaliação digital comparativa da expressão tecidual da proteína cerbB-2 em mulheres portadoras de doenças tumorais da mama. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** v. 45, n. 2, Abr, 2009.

YU, J.; MANI, R. S.; CAO, Q.; BRENNER, C. J.; CAO, X.; WANG, X.; WU, L.; LI, J.; HU, M.; GONG, Y.; CHENG, H.; LAXMAN, B.; VELLAICHAMY, A.; SHANKAR, S.; LI, Y.; DHANASEKARAN, S. M.; MOREY, R.; BARRETTE, T.; LONIGRO, R. J.; TOMLINS, S. A.; VARAMBALLY, S.; QIN, Z. S.; CHINNAIYAN, A. M. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. **Cancer Cell.** v.17, n. 5, p. 443-54, 2010.

ZLOTNIK, A.; BURKHARDT, A. M.; HOMEY, B. Homeostatic chemokine receptors and organspecific metastasis. **Nat. Rev. Immunol.** v. 11, p. 597-606, 2011.