

Receptores hormonais no câncer da mama

Análise preliminar em pacientes do Departamento
de Mastologia do Hospital A. C. Camargo - Fundação
Antônio Prudente, São Paulo, Brasil

ADÉRCIO JAQUETO¹, DONIZETI RAMOS DOS SANTOS², JOSÉ BAPTISTA DA SILVA NETO³

Unitermos: Receptor hormonal — Mama.

Key words: Hormone receptors — Breast.

RESUMO — Os resultados da dosagem dos receptores de estrógeno e progesterona no tumor primário de 266 pacientes com carcinoma da mama foram correlacionados com o estado menopausal e a raça. O receptor de estrógeno foi positivo em 66% das pacientes na pré-menopausa e em 76,4% daquelas na pós-menopausa; o receptor de progesterona foi positivo em 52,6% das pacientes na pré-menopausa e em 60,7% daquelas na pós-menopausa. Por outro lado, o receptor de estrógeno foi positivo em 76,5% das pacientes brancas e em 52,6% das negras, enquanto o receptor de progesterona foi positivo em 61,5% das pacientes brancas e em 36,8% das negras. São apresentados alguns dados da literatura sobre o prognóstico do câncer da mama em mulheres negras e outros dados correlacionando dosagem de receptores e resultados da terapêutica hormonal.

INTRODUÇÃO

Com as pesquisas de Jensen e colaboradores sobre a determinação e dosagem do receptor de estrógeno em tecidos sensíveis e tumores⁽¹⁰⁾, surgiu a hipótese de uma relação entre a presença daquele receptor no tecido tumoral e a possibilidade de inibição do crescimento do tumor primário e suas metástases através de manipulação hormonal adequada.

Desde então, em grande número de centros especializados no tratamento do câncer da mama em todo o mundo, passou-se a realizar rotineiramente a dosagem da proteína receptora de estrógeno (receptor de estrógeno) e, mais recentemente, de progesterona, tanto no foco primário como em lesões metastáticas acessíveis. Em 1974 realizou-se um encontro internacional em Bethesda, Mary-

land, EUA, para avaliar-se a correlação entre a presença de receptores hormonais e a resposta clínica a várias modalidades de manipulação hormonal no câncer da mama avançado; observou-se que tanto para a terapêutica endócrina ablativa (castração, adrenalectomia, hipofisectomia) como para a aditiva (doses farmacológicas de estrógenos, andrógenos e glicocorticóides) e outras modalidades como a administração de aminoglutetimida e antiestrógenos, as respostas favoráveis ocorreram em percentuais elevados (43 a 60%) nas pacientes com valores positivos e em percentuais muito baixos (8 a 16%) nas pacientes com valores negativos para o receptor de estrógeno⁽¹⁵⁾, o que tem sido, desde então, amplamente confirmado por muitos pesquisadores.

Posteriormente, a presença de receptores hormonais foi correlacionada com os fatores prognósticos mais conhecidos no câncer da mama, tais como idade e estado menopausal das pacientes, dimensões, localização, tipo histológico e grau de malignidade histológica do tumor primário e estado dos linfonodos axilares, onde os achados nem sempre foram coincidentes, assim como ainda há controvérsia sobre a influência dos receptores hormonais na resposta à quimioterapia sistêmica dos casos avançados^(4,6,9,11-13).

Trabalho realizado no Departamento de Mastologia do Hospital A.C. Camargo — Fundação Antonio Prudente, São Paulo, SP. Recebido em 6.3.85. Aprovado para publicação em 4.9.85.

1. Médico adjunto do Departamento.

2. Residente do 3º ano.

3. Diretor do Departamento.

Em nosso meio, a dosagem de receptores de estrógeno e progesterona para pesquisas clínicas em câncer da mama só recentemente passou a ser disponível e, mesmo assim, em escala reduzida, de maneira que apenas futuramente teremos dados próprios sobre o valor destes receptores na seleção de pacientes para a terapêutica hormonal, bem como no prognóstico de casos operáveis.

O objetivo do presente estudo é a análise preliminar dos resultados obtidos nas primeiras 266 pacientes em que realizamos a dosagem dos receptores de estrógeno e progesterona e a apresentação de alguns dados da literatura correlacionando dosagem de receptores e resultados da terapêutica hormonal.

MATERIAL E MÉTODOS

No período compreendido entre agosto de 1981 e novembro de 1983 realizamos a colheita de amostra do tumor primário para dosagem de receptores de estrógeno e progesterona em 266 pacientes portadoras de carcinoma da mama matriculadas no Departamento de Mastologia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP.

Destas, 97 estavam na pré-menopausa e 165 na pós-menopausa; 4 pacientes não tinham informação sobre o estado menopausal. Quanto à raça, 221 eram brancas, 38 negras e as 7 restantes eram amarelas.

Após a biópsia excisional ou incisional do tumor, um fragmento significativo era enviado para confirmação histopatológica por congelamento e outro fragmento, do qual se procurava retirar os tecidos adiposo e mamário adjacentes, bem como áreas de necrose, com o volume final de 1cm³, era depositado em recipiente contendo nítrogênio líquido, para ser transportado ao laboratório.

O método utilizado para a dosagem dos receptores foi o do carvão-dextrana, segundo as normas estabelecidas pelo *Breast Cancer Cooperative Group* ^(2,5).

Consideraram-se positivos os valores iguais ou superiores a 10 fentomoles por miligrama de proteína para o receptor de estrógeno e iguais ou superiores a 20 fentomoles por miligrama de proteína para o receptor de progesterona.

RESULTADOS

Das 266 pacientes que foram estudadas, em 4 não havia informação sobre o estado menopausal.

Os valores foram positivos para o receptor de estrógeno em 72,2% (192/266) do total de pacientes, em 66% (64/97) das pacientes na pré-menopausa e em 76,4% (126/165) daquelas na pós-menopausa (tabela 1).

Para o receptor de progesterona, os valores foram positivos em 57,5% (153/266) do total de pacientes, em 52,6% (51/97) das pacientes na pré-menopausa e em 60,7% (100/165) daquelas na pós-menopausa (tabela 2).

Considerados em conjunto os receptores de estrógeno e progesterona, obtivemos os seguintes valores no total das pacientes: ambos os receptores positivos em 53% (141/266), ambos negativos em 23,3% (62/266), receptor de estrógeno positivo e de progesterona negativo em 19,2% (51/266) e, finalmente, receptor de estrógeno negativo e de progesterona positivo em 4,5% (12/266) (tabela 3).

TABELA 1
Receptor de estrógeno. Taxa de positividade em relação ao estado menopausal

	Nº de casos	RE +
Pré-menopausa	97	64 (66,0%)
Pós-menopausa	165	126 (76,4%)
Total*	266	196 (72,2%)

* 4 pacientes sem informação sobre o estado menopausal.

TABELA 2
Receptor de progesterona. Taxa de positividade em relação ao estado menopausal

	Nº de casos	RP +
Pré-menopausa	97	51 (52,6%)
Pós-menopausa	165	100 (60,7%)
Total*	266	153 (57,5%)

* 4 pacientes sem informação sobre o estado menopausal.

TABELA 3
Receptores de estrógeno e progesterona. Resultados em conjunto em 266 casos

	Nº de casos
RE + RP +	141 (53,0%)
RE + RP -	51 (19,2%)
RE - RP -	62 (23,3%)
RE - RP +	12 (4,5%)

RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona.

TABELA 4
Receptor de estrógeno. Taxa de positividade segundo a raça

	Nº de casos	RE +
Negra	28	20 (52,6%)
Branca	221	169 (76,5%)

Na análise segundo a raça, os valores foram positivos para receptor de estrógeno em 76,5% (169/221) das pacientes brancas e em 52,6% (20/38) das negras, enquanto que para o receptor de progesterona os resultados foram positivos em 61,5% (136/221) das pacientes brancas e em 36,8% (14/38) das negras (tabelas 4 e 5).

DISCUSSÃO

A análise dos resultados da dosagem de receptores de estrógeno e progesterona nas 266 pacientes estudadas indica que os valores obtidos não são essencialmente discordantes dos valores relatados na literatura mundial por outros pesquisadores, quer nas percentagens globais quer nas pacientes na pré-menopausa ou pós-menopausa, com a taxa de valores positivos para ambos os receptores mais elevada nas pacientes na pós-menopausa^(4,7).

Há referência de que a maior percentagem de positividade para ambos os receptores nas pacientes na pós-menopausa seria em função principalmente da idade, havendo uma relação direta entre idade e quantidade de receptores hormonais^(4,14). Esta relação seria decorrente do fato de que as mulheres mais jovens apresentam níveis de estrógeno circulante mais elevados, ocupando maior quantidade de receptores citoplasmáticos, desta maneira prejudicando sua dosagem pelos métodos usuais; além disto, ocorreria uma limitação na síntese de receptores de estrógeno pela estimulação cíclica da progesterona nas mulheres que ainda menstruam⁽¹⁷⁾. Nas mulheres mais idosas, pela diminuição dos níveis de estrógeno circulante⁽¹⁾, haveria aumento da quantidade de receptores citoplasmáticos livres e, portanto, mensuráveis.

TABELA 5

Receptor de progesterona. Taxa de positividade segundo a raça

	Nº de casos	RP+
Negra	28	14 (36,8%)
Branca	221	136 (61,5%)

TABELA 6

Receptor de estrógeno. Resposta clínica à terapêutica endócrina

Tratamento	Nº de casos	% de resposta objetiva	
		RE+	RE—
Hormonioterapia ablativa	529	52	2,5
Hormonioterapia aditiva	771	52	7,9

Adaptado de: Charreau, E.H. & Calandra, R.S. In Uriburu, J.V.; La Mama, L.L. ed., Buenos Ayres, 1983.

Neste estudo não correlacionamos receptores hormonais e idade, o que, entretanto, deverá ser realizado em estudos futuros.

A análise da positividade para os receptores de estrógeno e progesterona quanto aos 2 grupos étnicos mais importantes em nossa população revelou menor taxa de valores positivos para ambos os receptores nas pacientes da raça negra (receptor de estrógeno 52,6%; receptor de progesterona 36,8%), em comparação com as da raça branca (receptor de estrógeno 76,5%; receptor de progesterona 61,5%).

Em recente publicação, Wilson⁽¹⁸⁾ faz referência a valores proporcionalmente mais baixos para os receptores de estrógeno em mulheres negras, quando analisa a sobrevida aos 5 anos em uma grande série de pacientes. Segundo aquele autor, a sobrevida aos 5 anos em pacientes com doença localizada foi de 91% para as mulheres brancas e de 86% para as negras; para a doença regional os valores encontrados foram 73% e 65%, respectivamente. Considerando-se apenas as pacientes com receptor de estrógeno positivo, os valores foram 77% para as brancas e 68% para as negras, enquanto que, dentre as pacientes com receptor de estrógeno negativo, as pacientes de raça branca apresentaram taxa de sobrevida de 71% e as de raça negra 51%. No entanto, não são fornecidos dados quanto à percentagem de positividade para o receptor de estrógeno em brancas e negras.

É possível que a menor taxa de positividade para os receptores de estrógeno e progesterona em pacientes negras, como demonstrado em nosso material, seja um fator biológico importante na determinação do pior prognóstico do câncer da mama em mulheres negras.

Na realidade, a presença de receptores hormonais como fator prognóstico independente está bem documentada^(7,16); assim, verificou-se que, após o tratamento primário, as pacientes com valores negativos para o receptor de estrógeno têm prognóstico pior que aquelas com valores positivos, pois apresentam o "intervalo livre de doença" mais curto e menor taxa de sobrevida.

Porém, é na seleção das pacientes para a terapêutica hormonal do câncer da mama disseminado que a dosagem dos receptores hormonais parece ter sua aplicação melhor definida no momento. Em pacientes com valores positivos para os receptores hormonais as taxas de resposta objetiva são da ordem de 55%, enquanto que naquelas com valores negativos estas taxas são, em média, menores que 10%, segundo vários autores^(3,19) e tabelas 6, 7 e 8.

Com relação a receptores hormonais e resposta à quimioterapia sistêmica da doença disseminada, ainda existe controvérsia; assim, enquanto alguns autores observaram melhor resposta em pacientes com receptores negativos⁽¹²⁾,

TABELA 7
Receptores hormonais. Resposta clínica à terapêutica endócrina

Receptores	Remissão
RE— RP—	9/74
RE— RP+	4/8
RE+ RP—	20/78
RE+ RP+	81/107

Adaptado de Charreau, E.H. & Calandra, R.S. In: Uriburu, J.V.: La Mama, L.L. ed., Buenos Ayres, 1983.

TABELA 8
Relação entre receptor de estrógeno em pacientes com câncer da mama e resposta objetiva à terapêutica endócrina

Investigador	Receptor de estrógeno	
	Resposta/RE+	Resposta/RE—
Blamey <i>et al.</i>	13/30	5/27
Dao e Nemoto	64/119	4/56
DeSombre e Jensen	39/62	4/108
Mass <i>et al.</i>	64/93	3/76
Manni <i>et al.</i>	68/105	0/12
Mc Carty <i>et al.</i>	32/58	3/20
Nomura <i>et al.</i>	29/45	0/36
Osborne <i>et al.</i>	70/145	5/53
Paridaens <i>et al.</i>	14/38	0/11
Rubens e Hayward	46/146	5/55
Singhakowinta <i>et al.</i>	20/30	2/25
Skinner <i>et al.</i>	17/30	5/44
Wittliff	46/76	0/44
Total	522/977 (53%)	36/567 (6%)

Adaptado de Wittliff, J.L.: *Cancer* 53: 630-643, 1984.

outros obtiveram taxas de remissão significativamente mais altas em pacientes com tumores ricos em receptores⁽¹¹⁾. Na realidade, parece não haver relação importante entre a presença ou ausência de receptores hormonais e resposta objetiva à quimioterapia⁽⁸⁾.

Pelas implicações terapêuticas imediatas e possibilidade de ampliação de opções no planejamento de ensaios clínicos tanto para o tratamento inicial quanto para o dos casos avançados, consideramos plenamente justificada a indicação da dosagem de receptores hormonais em nossos casos, porém novos estudos serão necessários para que possa ser obtida a máxima vantagem da utilização dessa dosagem na avaliação e tratamento das pacientes com câncer da mama.

SUMMARY

The results of dosage of estrogen and progesterone receptors in the primary tumors of 266 patients with carcinoma of the breast were correlated with menopausal status and race. Estrogen receptor was positive in 66% of the premenopausal and in 76,4% of the postmenopausal patients; progesterone receptor was positive in 52,6% of the premenopausal and in 60,7% of the postmenopausal patients. According to race, estrogen receptor was positive in 76,5% of white and in 52,6% of black patients while progesterone receptor was positive in 61,5% of white and in 36,8% of black patients. Some data from the literature on prognostic of breast cancer in black people and correlation of hormone receptors with response to hormonal therapy are still presented.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAIRD, DT & GUEVARA, A Concentration of unconjugated estrone and estradiol in peripheral plasma in non-pregnant women throughout menstrual cycle, castrated and post-menopausal women and in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 149-156, 1969.
2. BRENTANI, MM; NAGAI, MA; FUJIYAMA, CT; GOES, JCS J. *Surg. Oncol.* 18: 431-439, 1981.
3. CHARREAU, EH & CALANDRA, RS In: URIBURU, JV La mama. Buenos Ayres, L.L. Ed., 1983.
4. ELWOOD, JM; GODOLPHIN, W Oestrogen receptors in breast tumors: association with age, menopausal status and epidemiological and clinical features in 735 patients. *Br. J. Cancer*, 41: 635-644, 1980.
5. EORTC Breast cooperative group. *Eur. J. Cancer*, 16: 1.513-1.515, 1980.
6. FISHER, ER; REDMOND, CK; LICE, H; ROCKETTE, H; FISHER, B Correlation of estrogen receptor and pathologic characteristic of invasive breast cancer. *Cancer*, 45: 349-353, 1980.
7. FURMANSKI, P; SAUNDERS, DE; BROOKS, SC; MARVIN, AR The breast cancer prognostic study clinical and pathology associates: the prognostic value of estrogen receptor determination in patients with primary breast cancer; an update. *Cancer*, 46: 2.794-2.796, 1980.
8. HAWKINS, RA; ROBERTS, MM; FORREST, APM Oestrogen receptors and breast cancer: current status. *Br. J. Surg.* 67: 153-169, 1980.
9. HILL, R; FELDSTEIN, ML; GIBSON, SL; SAVLOV, ED The relative importance of estrogen receptor analysis as a prognostic factor for recurrence or response to chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, 45: 1.993-2.000, 1980.

10. JENSEN, EV; DESOMBRE, ER; JUNGBLUT, PW Estrogen receptor in hormone-responsive tissues and tumors. In: WESSLER, RW; DAO, TL; WOOD Jr, S Endogenous factors in influencing host tumor balance. Chicago, University of Chicago, 1967. p. 15-30.
11. KIANG, DT; FRENNING, DH; GOLDMAN, A Estrogen receptors and response to chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. N. Engl. J. Med. 298: 1.330-1.334, 1978.
12. LIPPMAN, ME; ALEGRA, JC; THOMPSON, EB The relation between estrogen receptors and response rate to cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer. N. Engl. J. Med. 298: 1.223-1.228, 1978.
13. McCARTHY Jr, KSR; BARTON, TK; FELTER, BF; WOODWARD, BH; MOSSLER, JA; REEVES, W; DALY, J; WILKINSON, WE; McCARTY, KSR Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. Cancer, 46: 2.851-2.858, 1980.
14. McCARTY Jr, KSR; SILVA, SJ; COX, EB; LEIGHT Jr, GS; WELLS Jr, SA; McCARTY, KSR Relation of age and menopausal status to estrogen receptor content in primary carcinoma of the breast. Ann. Surg. 197: 123-127, 1983.
15. McGUIRE, WL; CARBONE, PP; SEARS, ME; ESCHER, GC Estrogen receptor in human breast cancer: an overview. In: McGUIRE, WL Estrogen receptors in human breast cancer. New York, Raven, 1975. p. 1-7.
16. McGUIRE, WL; PEARSON, OH; SEGALOFF, A Predicting hormone responsiveness in human breast cancer. In: McGUIRE, WL; CARBONE, PP; VOLLMER, EP Estrogen receptors in human breast cancer. New York, Raven, 1975. p. 17-30.
17. SAEZ, S; MARTIN, PM; CHOUVET, CD Estrogen and progesterone receptor levels in human breast adenocarcinoma in relation to plasma estrogen and progesterone levels. Cancer Res. 38: 3.468-3.473, 1978.
18. WILSON, RE Progress in breast cancer treatment, today and tomorrow. ACS Bulletin, 68: 2-6, 1983.
19. WITTLIFF, JL Steroid — hormone receptors in breast cancer. Cancer, 53: 630-643, 1984.

PERIGO PARA OS NÃO-FUMANTES

- 1º) A fumaça do cigarro afeta o não-fumante quase tanto quanto ao fumante.
- 2º) O fato de inalar a fumaça do vizinho apressa as batidas do coração, a pressão arterial e aumenta no sangue o nível de óxido carbônico.
- 3º) A fumaça que sobe de um cigarro e paira no ar contém mais alcatrão e nicotina do que a que é inalada.
- 4º) A quantidade de óxido de carbono existente no sangue do não-fumante dobra, quando este se acha numa sala mal ventilada e cheia de fumaça de cigarro. Mesmo depois de deixar a sala, a nocividade do carvão inalado, involuntariamente, ainda permanece 3 a 4 horas no seu organismo.
- 5º) O não-fumante é forçado a respirar a fumaça que sobe da extremidade do cigarro aceso, assim como a que é exalada pelo fumante.
- 6º) Pesquisadores descobriram que as molestias pulmonares são duas vezes mais comuns em crianças cujos pais fumam (sobretudo perto delas), em comparação com aquelas cujos pais não fumam de modo algum.
- 7º) Muitos são sensíveis à fumaça do tabaco e sofrem de asma, mesmo não sendo fumantes.