

Marcadores Biológicos Potenciais na Avaliação do Câncer da Mama

M.R.Q. DE KASTNER

Pesquisador do Ministério da Saúde (INCa). Bolsista pesquisador do CNPq.

A.M.S. SCHETTINO

Médica Bolsista do CNPq. Ex-Residente do INCa. Auxiliar de Ensino da Uni-Rio.

M.R. PEREIRA

Acadêmica em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Nova Iguaçu. Acadêmica Bolsista do INAMPS. Estagiária do INCa.

RESUMO

Numerosos marcadores biológicos associados a tumor e detectados imunologicamente têm grande aplicabilidade no diagnóstico e monitorização do câncer. Os mais utilizados para a mama são os receptores esteróides e os antígenos de superfície relacionados com as células tumorais. Para que a avaliação hormonal seja mais apurada, sugere-se analisar os receptores de estrogênio e progesterona (ER e PgR). Já para a análise da eficácia terapêutica, sugere-se a monitorização com o antígeno carcinoembriônico (CEA).

INTRODUÇÃO

Durante os primeiros 30 anos do nosso século a mastectomia radical foi usada sem questionamento como a modalidade primária de tratamento para carcinoma operável de mama.

Porém, nas décadas de 40 e 50, os cirurgiões começaram a se inquietar preocupados com o índice de mortalidade, que permaneceu quase o mesmo; deste desencorajamento sobreveio um sóbrio reexame da his-

tória natural da ordem. Isto fez com que, nas últimas décadas, assistíssemos à tendência de se substituir as operações super-radicais por outras menos mutilantes.

O fato é que estamos quase dobrando o século e vemos com desapontamento que os atuais índices de cura não satisfazem, motivo pelo qual as diversas técnicas cirúrgicas, radioterápicas, quimioterápicas, hormonioterápicas e imunoterápicas vêm sendo aperfeiçoadas.

A premissa mais aceita atualmen-

te é que a inalterabilidade da mortalidade do câncer de mama resulta de um equilíbrio entre um ligeiro aumento da incidência, ou da sua detecção, e uma pequena melhora de tratamento. Esta constatação está estimulando todos os esforços no sentido de uma melhor apreciação dos conhecimentos e tecnologia acumulados, tanto na área do diagnóstico como na do tratamento, para que, judiciosamente utilizados, possam ampliar perspectivas, objetivando uma diminuição da morbidade e da mortalidade.

Nosso propósito é analisar e discutir o valor clínico particular de alguns índices biológicos, as suas limitações e a viabilidade de suas aplicações em neoplasias malignas de mama.

Iniciaremos este nosso relatório fazendo uma abordagem global, porém com certa profundidade, sobre os receptores de estrogênio e de progesterona, desde o ponto de vista de elementos adicionais importantes para a escolha da terapia, dando algumas informações que julgamos interessantes do que já foi estudado neste campo. A seguir, passaremos a analisar o antígeno carci-

* Trabalho realizado na "Seção de Anatomia Patológica do Instituto Nacional de Câncer" - Praça da Cruz Vermelha, 23 - Rio de Janeiro.

noembriogênico, considerado como um dos mais estudados antígenos tumorais, disponíveis na detecção, diagnóstico diferencial, monitorização e prognóstico do câncer.

RECEPTORES DE ESTROGÊNIO E DE PROGESTERONA

É do conhecimento de todos que determinados casos de neoplasia maligna da mama são estimulados pelos hormônios esteróides, e que nestes casos a supressão de tais hormônios permite uma regressão rápida do tumor.

Foi Cooper, em 1936⁷, quem, ao sugerir a existência de flutuações na proliferação de um tumor mamário durante as diferentes fases do ciclo menstrual, mostrou a relação entre as secreções do ovário e o crescimento de determinados cânceres de mama (Tabela 1).

A grande incidência de tumor maligno de mama em pacientes pós-menopáusicas foi interpretada no sentido de que na ausência da função ovariana as supra-renais suprimam o estrogênio. Entretanto, um estudo recente mostra que isto só acontece, indiretamente, pela secreção de androstenidiona, que, por aromatização orgânica, produz a estrona¹².

Assim raciocinando e tendo em conta a existência dos hormônios corticosteróides no mercado, Huggins¹⁸ passa a praticar a adrenalectomia em pacientes pós-menopáusicas com câncer avançado de mama.

Finalmente, Luft²⁶ e Pearson³⁴ usam a ablação cirúrgica da hipófise, como um recurso em estágios finais.

Uma alternativa para estas cirurgias irreversíveis é a terapêutica hor-

feito para conseguir selecionar aquelas pacientes sensíveis a estes tipos de tratamento.

A prática médica diária mostrou que quando a avaliação das pacientes a serem submetidas à hormonioterapia se faz exclusivamente pelos critérios clínicos, somente 20 a 30% respondem (Tabela 2). No entanto, com o emprego do universalmente aceito ensaio de receptores de estrogênio no citosol do homogeneizado tumoral, pode-se ter uma seleção mais sofisticada do câncer de mama hormônio-dependente. Nestes casos, a proporção das pacientes que realmente se beneficiam continua variável, porém passa a oscilar entre 32 a 60%.

Recentemente está sendo realizada em vários laboratórios internacionais um estudo adicional dos receptores de progesterona, a fim de definir bioquimicamente, com mais

TABELA 1

Resumo histórico da hormonioterapia no câncer de mama.

CÂNCER DE MAMA	HORMONIOTERAPIA
1836 COOPER	Flutuações durante as diferentes fases do ciclo menstrual.
1896 BEATSON	Remoção do ovário → Regressão das metástases
1941	Ooforectomia
1952 HUGINS <i>et al.</i>	Adrenalectomia
1952 LUFT <i>et al.</i> }	Hipofisectomia
1956 PEARSON <i>et al.</i> }	
1944	Estrogênio
1952	Androgênio
1971	Tamoxifen
1973	Androstenidiona → Estrona

Uma evidência mais clara foi dada por Beatson, em 1896³, ao remover o ovário de uma mulher jovem, com câncer avançado de mama, e verificar uma regressão das metástases.

Entretanto, só a partir de 1941 é que foi firmemente estabelecido o conceito de que determinados casos de câncer mamário humanos e experimentais seriam estimulados pelos hormônios esteróides. A partir daí começa, praticamente, a moderna terapia endócrina.

monal aditiva, seja com estrogênio, androgênio ou mais recentemente com um antagonista do estrogênio, o tamoxifen.

Diante da possibilidade aberta de tratamento dos casos avançados pela terapia endócrina, seja esta na forma de ablação cirúrgica (ooforectomia na pré-menopausa e adrenalectomia e hipofisectomia na pós-menopausa) ou pela terapêutica hormonal aditiva (estrogênio, androgênio, tamoxifen), compreende-se que um grande esforço deve ser

precisão, os tumores que estão aparentemente sob controle endócrino, tornando-se de 59 a 100% a resposta ao tratamento.

Compreende-se, pelo que acabamos de ver, que foram conseguidas percentagens elevadas de respostas nas pacientes com tumores interpretados como positivos para receptores de estrogênio e progesterona. Entretanto, existem dados demonstrando que 10% das pacientes estrogênio-negativas podem também responder ao tratamento hormonal.

TABELA 2

Respostas à hormonioterapia de acordo com os critérios seletivos adotados.

CÂNCER DE MAMA		HORMONIOTERAPIA	
Seleção de Pacientes		Critério	Resposta
Seleção de Pacientes	{	Clínico	20-30%
		Bioquímico	{
		e(ou) Histoquímico	
		ER ⁺ PgR ⁺	59-100%

Este fato pode ser decorrente das técnicas bioquímicas empregadas, dos critérios dos limites inferiores de positividade e também das amostras quantitativa e qualitativamente inadequadas.

Julgamos interessante abordar agora alguns dos aspectos mais relevantes acerca dos princípios básicos da ação hormonal sobre as células-alvo.

As glândulas do sistema endócrino liberam as suas mensagens no sangue circulante e este as transporta indiscriminadamente tanto para os tecidos-alvo como para os não-alvo. As células-alvo apresentam moléculas especializadas, chamadas receptores, capazes de se ligarem à molécula de hormônio com grande afinidade e especificidade. Esta liga-

ção induz à produção da sua ação celular.

Nestas condições, os receptores têm portanto duas funções importantes: *diferenciar* o sinal particular de determinado hormônio entre os vários outros, e entre as moléculas que esbarram nas células, e *transmitir* este sinal, de forma apropriada, para obter a resposta celular adequada.

Atendendo à sua localização celular, à transmissão da informação e do tipo de hormônio que reconhecem, podemos distinguir três tipos de receptores hormonais (Figura 1).

1) Receptores hidrossolúveis, que não ultrapassam facilmente a membrana celular e portanto se localizam sobre a superfí-

cie das células-alvo dos tecidos. São os hormônios peptídicos, as catecolaminas e os fatores de liberação (*releasing factors*).

2) Receptores lipossolúveis, que conseguem ultrapassar a membrana plasmática e, inicialmente, localizam-se no comportamento solúvel intracelular. Estes, após fixação ao hormônio e transportados ao núcleo, atuam sobre a cromatina das células-alvo. São os hormônios esteróides.

3) Finalmente, temos os receptores que até o momento atual só foram demonstrados na cromatina das células-alvo, independentemente da presença do hormônio. São os receptores hormonais da tireóide.

De acordo com as pesquisas bioquímicas realizadas nestes últimos anos, conclui-se que o receptor de estrogênio é uma proteína assimétrica, termolábil, não dialisável, que precipita com o sulfato de amônio e não se deteriora pela liofilização. Apresenta um *locus* onde o hormônio se fixa, e este acoplamento permite a transmissão da informação para a célula. Liga-se com grande afinidade e especificidade aos 17- β -estradiol. O seu número parece ser

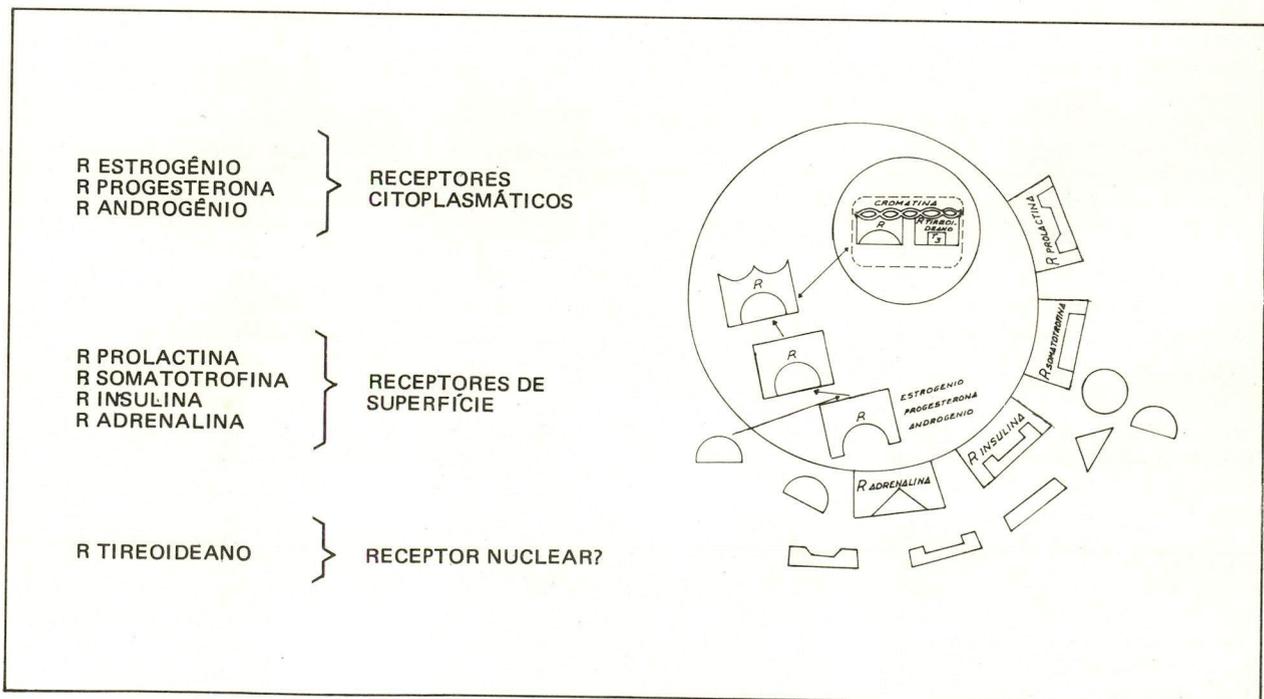


Figura 1 – Representação esquemática dos três tipos de receptores hormonais.

de 3.000 a 100.000 por célula, o que provavelmente limita a magnitude da resposta à terapia hormonal.

Vejamos agora a seqüência dos fatos (Figura 2):

tosol), obtidas pela homogeneização de fragmentos de tumor, ou *histoquímicas*, que estudam em cortes criostáticos da própria biópsia ou em cortes parafinados a concentração de receptores.

micos na maioria das vezes não são comparáveis entre si, existindo determinadas variáveis que os modificam, tais como: a representabilidade do fragmento utilizado; as condições de armazenamento da biópsia desde a sua colheita até a sua análise; a quantidade de proteína ER passível de ser extraída das células cancerosas; a quantidade de proteína extraída do componente tecidual não-canceroso; a quantidade de fração microsomal presente no citosol; as globulinas plasmáticas capazes de se unir ao ER etc.

Ultimamente vários autores têm admitido a existência de um *nível crítico* de ER, detectável no citosol, que serviria como indicador das pacientes sensíveis à terapia endócrina. Surgem também novos conceitos, como o de *receptor estrogênico funcional*. Este seria capaz de penetrar no núcleo, atuar e unir-se à cromatina no *locus* do gen, para finalmente efetuar sua atividade. A não-deteção do ER no núcleo indicaria algum distúrbio no mecanismo de translocação nuclear.

Daí se fazer necessário um programa de *controle de qualidade*, que poderia se efetivar através do emprego de amostras de ER padronizadas e liofilizadas capazes de detectar os receptores estrogênicos nucleares e citoplasmáticos, a fim de uniformizar os resultados analíticos.

Em outras palavras, programas de metodologia e padronização passariam a desempenhar um papel importante numa pequena parcela das pacientes. Isto é, as 20% de ER positivas que não respondem ao tratamento, e as 10% de ER negativas que o fazem.

Os métodos histoquímicos usam as técnicas de imunofluorescência indireta ou as enzimáticas. Em linhas gerais, consistem na formação de um complexo intracelular receptor-esteróide, que se torna visível pela fluorescência ou pelos métodos histoquímicos. Para esta finalidade existe um conjugado comercializado que se aplica diretamente sobre o corte criostático. Se o receptor estiver presente, as células apresentar-se-ão brilhantemente fluorescentes. O *status* hormonal do tumor expressa-se pela percentagem de células ER positivas na população de células cancerosas. Em lugar dos marcadores fluorescentes pode-se utilizar uma enzima, a peroxidase; neste caso a presença do receptor pode ser determinada pela

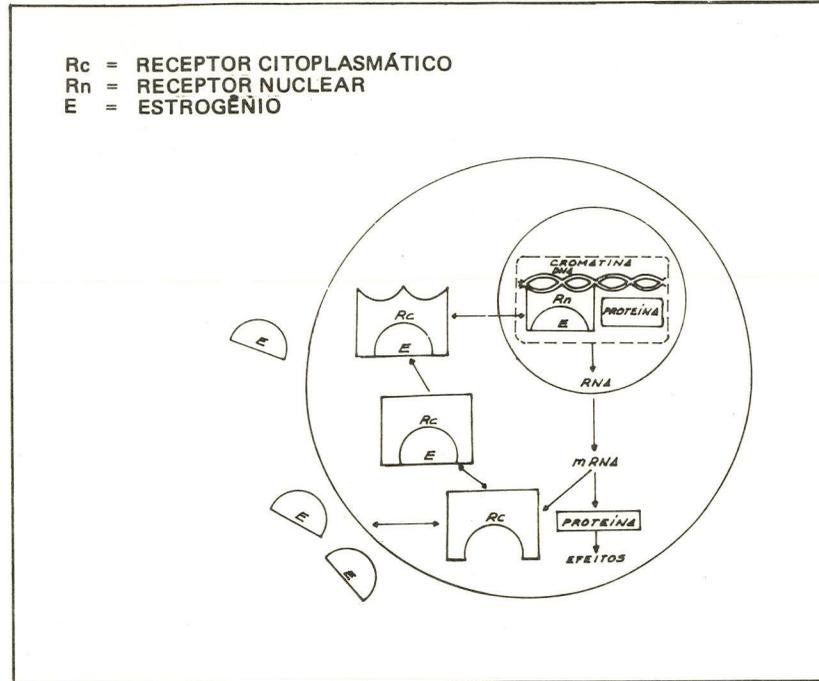


Figura 2 — Representação esquemática do mecanismo de ação do receptor de estrogênio. (ER)

O estrogênio penetraria livremente no citoplasma de todas as células a 37°C, possivelmente por simples difusão, e somente as células-alvo, por possuírem receptor de estrogênio (na forma molecular 8s — 9s), teriam a capacidade de retê-lo e de fixá-lo especificamente, resultando a formação de um complexo ativado no citoplasma (transformação da molécula de 8s — 9s para o componente 4s — 5s), o qual penetraria rapidamente no núcleo. Uma vez aí, acoplar-se-ia provavelmente a aceptores nucleares específicos, desencadeando uma série de reações cujo resultado daria lugar à formação de um RNA mensageiro, também específico (1% do RNA mensageiro total) e à conseqüente síntese protéica. Logicamente, esta acumulação nuclear viria acompanhada de déficit do complexo ativado do citoplasma.

As técnicas atualmente mais em uso para a detecção de receptores de estrogênios são: *bioquímicas*, que utilizam soluções de proteínas (ci-

Os métodos bioquímicos habituais pressupõem uma aparelhagem sofisticada e cara, assim como o emprego de alguns reagentes de difícil obtenção sobretudo em nosso meio. Utilizam amostras do citosol incubadas com o 17-β-estradiol marcado. O hormônio livre é removido com carvão recoberto por dextran, ou pela centrifugação em gradiente de sacarose. A técnica com carvão recoberto por dextran pode ser usada na sua forma *standard* (DCC), ou na sua forma simplificada (SSD); esta última é mais rápida, porém não tão específica. A técnica de centrifugação em gradiente de sacarose (SGC) só permite estudar três casos por dia, porém fornece uma diferenciação nítida da forma do receptor presente (8—9s ou 4—5s).

Recentemente foram introduzidas outras técnicas bioquímicas, tais como a do ensaio triplo e a da hidroxilapatita.

Foi comprovado que os resultados obtidos pelos métodos bioquí-

microscopia comum.

Uma vez que a quantidade de ER determinada a partir do citosol é provavelmente menor que a existente *in situ*⁵⁰, isto explicaria as discordâncias encontradas por alguns autores, quando realizaram estudos comparativos entre os métodos bioquímicos e histoquímicos.

Tanto os métodos bioquímicos como os histoquímicos podem ser usados também no estudo dos receptores de progesterona, logicamente com as modificações devidas a esta.

Finalmente, não podemos passar sem chamar a atenção sobre alguns pontos, que julgamos interessantes, pois nos ajudarão a compreender melhor o mecanismo hormonal nas neoplasias de mama (Tabela 3):

- 1) As neoplasias de mama seriam constituídas por uma população tumoral heterogênea, formada por células com diferentes receptividades para o estrogênio^{32, 37, 49}.
- 2) A presença de receptores esteróides nas células do tecido neoplásico maligno mostraria que elas conservam pelo menos uma parte do mecanismo normal, pelo qual o sistema endócrino influencia a atividade celular^{19, 31}.
- 3) Algumas células receptor-estrogênico-positivas mostram que não somente retêm o estrogênio, como também adquirem uma maior capacidade de fixá-lo^{22, 30}. São hormônio-dependentes e hormônio-receptivas.
- 4) Os tumores receptor-positivos parecem crescer mais lentamente^{23, 38}; são portanto menos agressivos.
- 5) A sobrevida de pacientes ER positivas, com ou sem metástases ganglionares, é maior que a das ER negativas⁴⁰.
- 6) Nas pacientes ER positivas as metástases são mais frequentes para tecidos moles; nas ER negativas para as vísceras^{40, 47}.
- 7) O tratamento endócrino reduz a percentagem de células receptor-positivas, o que demonstra a dependência e(ou) receptividade hormonal das células malignas em geral^{1, 47}.
- 8) As respostas clínicas objetivas à hormonioterapia são mais acentuadas quanto mais

TABELA 3
Receptores esteróides no câncer de mama.

A) Receptor de Estrogênio (ER)

1) As células malignas:

- a) ER⁺ preservam parcialmente o mecanismo endócrino normal;
- b) ER⁺ retêm e ↑ sua capacidade de fixar o estrogênio;
- c) Constituem população tumoral heterogênea → diferentes receptividades ao estrogênio;
- d) ER⁺ parecem crescer mais lentamente que as ER⁻;
- e) São hormônio-dependentes e hormônio-receptivas

Hormonioterapia

↓ a % de células ER⁺ ou estas se tornam ER⁻;

Respostas clínicas objetivas;

↑ concentração de ER⁺ melhor resposta

ER⁻ → resposta mínima

Quimioterapia

Não diminui a incidência ou o conteúdo de ER;

Alguns tumores ER⁻ → ER⁺

Radioterapia

Não impossibilita o estudo do ER tissular

2) **Distribuição e Concentração**

- a) Distribuição de ER⁺ independente do grau histológico do tumor;
- b) As concentrações de ER⁺ diferem de paciente para paciente;
- c) As concentrações de ER são semelhantes entre T e M?

3) **Positividade**

- a) Existe relação entre ER⁺ e a histopatologia do câncer da mama;
- b) Pacientes pré e pós-menopáusicas têm % de ER semelhantes;
- c) Confere: ↑ sobrevida

↑ intervalo livre

↑ intervalo recidiva/sobrevida

Obs.: Considerar o estadiamento dos linfonodos

4) **Localização de metástases:**

ER⁺ → tecidos moles

ER⁻ → vísceras

B) Receptor de estrogênio (ER) e de progesterona (PgR)

- 1) ER é insuficiente para definir resposta hormonal complementação necessária com produto induzido PgR;

CÂNCER AVANÇADO DE MAMA		
ER	PgR	
+	+	Hormonioterapia
+	-	Hormonioterapia + Qt Antiestrogênio
-	+	?
-	-	Qt

- 2) A presença de ER e PgR auxilia na confirmação da existência de um sistema receptor operante nas células malignas.

elevada for a concentração do receptor^{8, 16}. Em pacientes receptor-negativas a possibilidade de resposta ao tratamento é mínima¹⁹.

- 9) A quimioterapia não diminui a incidência ou o conteúdo do receptor¹.
- 10) Alguns tumores receptor-negativos passam a receptor-positivos após a quimioterapia, possivelmente devido à proliferação das células resistentes à quimioterapia²³
- 11) Estudos feitos a nível celular (cultura de tecidos) mostram que os tecidos irradiados podem ser usados para o estudo dos receptores⁵.
- 12) A maioria das pacientes diferem quanto às concentrações do receptor nos tecidos tumorais³⁹.
- 13) As pacientes com câncer de mama seriam possivelmente hormônio-dependentes, porém em vários graus. As diferenças seriam, portanto, quantitativas e não qualitativas^{1, 16, 30}
- 14) Para uma mesma paciente, as concentrações de receptor seriam semelhantes entre o tumor primário e as metástases¹. Outros pesquisadores encontraram nas metástases menos receptor que no tumor primário^{21, 30, 31, 37}.
- 15) As pacientes pré e pós-menopáusicas apresentariam percentuais de positividade semelhantes do receptor de estrogênio^{17, 50}.
- 16) A distribuição do receptor parece ser independente do grau histológico do tumor no câncer de mama¹⁷.
- 17) Existiria uma relação entre o receptor e a histopatologia do tumor mamário^{2, 29, 23, 36, 50}.
- 18) As pacientes ER⁺ com neoplasia maligna de mama apresentariam maior sobrevida^{8, 14, 31, 47}, maior intervalo sem recidiva^{8, 14, 31} e maior intervalo entre a recidiva e sobrevida¹⁴. Logicamente estes parâmetros dependem do estágio dos linfonodos no momento de mastectomia.
- 19) A presença do receptor de estrogênio positivo não seria suficiente para definir a resposta hormonal, necessitando, portanto, do estudo de

um produto induzido, que é a progesterona^{22, 31}.

A presença de receptor de estrogênio e do receptor de progesterona ajuda a confirmar a existência de um sistema receptor operante nas células cancerosas^{22, 31}, daí a necessidade do seu estudo no câncer de mama, para definir com mais precisão a resposta à hormonioterapia^{1, 31}

ANTÍGENO CARCINOEMBRIOGÊNICO

Vamos estudar agora outro marcador biológico bem estabelecido, o antígeno carcinoembriogênico, a fim de obter informação clínica sobre o tratamento do câncer de mama.

Na verdade existe um número de pacientes tumor-receptor-positivas que, quando submetidas à terapia hormonal, não apresentam evidência objetiva de regressão tumoral, apesar de existir melhora subjetiva e estabilização do processo neoplásico.

Por esta razão, é sempre aconselhável que qualquer tratamento seja acompanhado de pesquisas, que permitam confirmar ou corroborar o

seu valor prático.

Na procura de um teste-diagnóstico seguro, para o estudo de populações com neoplasias malignas, destacam-se os antígenos associados a tumores humanos, entre eles o antígeno carcinoembriogênico (CEA).

Assim, vejamos sucintamente as características deste antígeno e a sua importância prática.

Em 1965, Gold e Friedman¹¹ descobriram em extratos de adenocarcinoma de cólon um antígeno presente exclusivamente nos carcinomas derivados do endoderma. Este, em estudos posteriores foi detectado no tubo digestivo, fígado e pâncreas de embriões e(ou) fetos nos dois primeiros trimestres de gestação, sendo então denominado antígeno carcinoembriogênico.

Pesquisas posteriores demonstraram a presença do CEA em diversos tipos de neoplasias malignas, derivadas ou não do folheto endodérmico, e mais tarde em neoplasias não malignas e até em pessoas hígdas.

Estudos bioquímicos visando a molécula glicoprotéica do CEA demonstraram a heterogeneidade desta, devido à presença de diversos sítios antigênicos ativos, alguns tumor-específicos e outros não-tumor-específicos (Figuras 3 e 4).

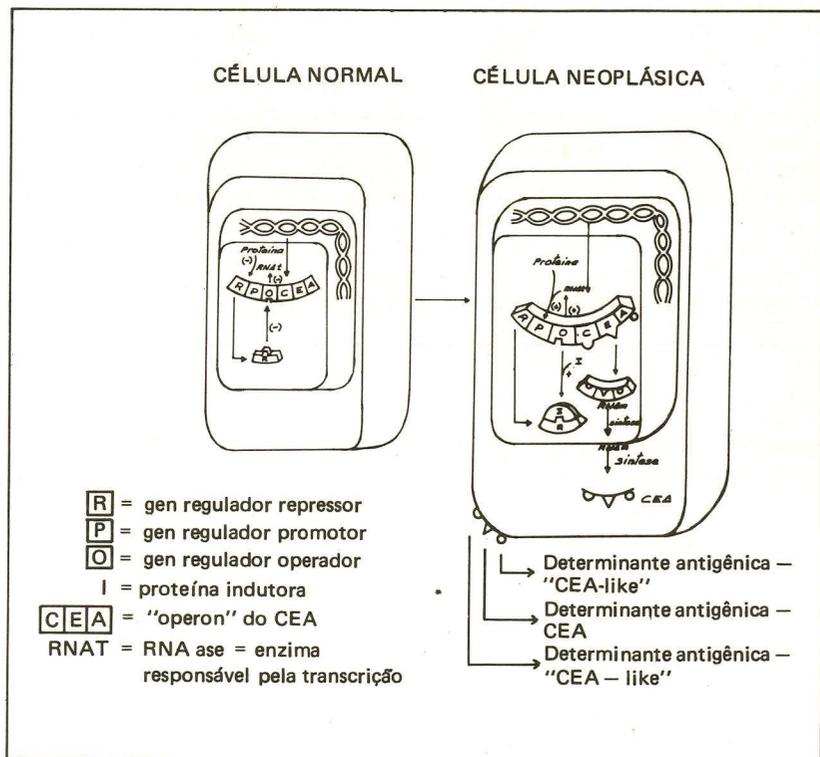


Figura 3 — Representação esquemática do locus cromossômico do antígeno carcinoembriogênico (CEA) inativo (célula normal), ativado (célula neoplásica) e suas determinantes antigênicas.

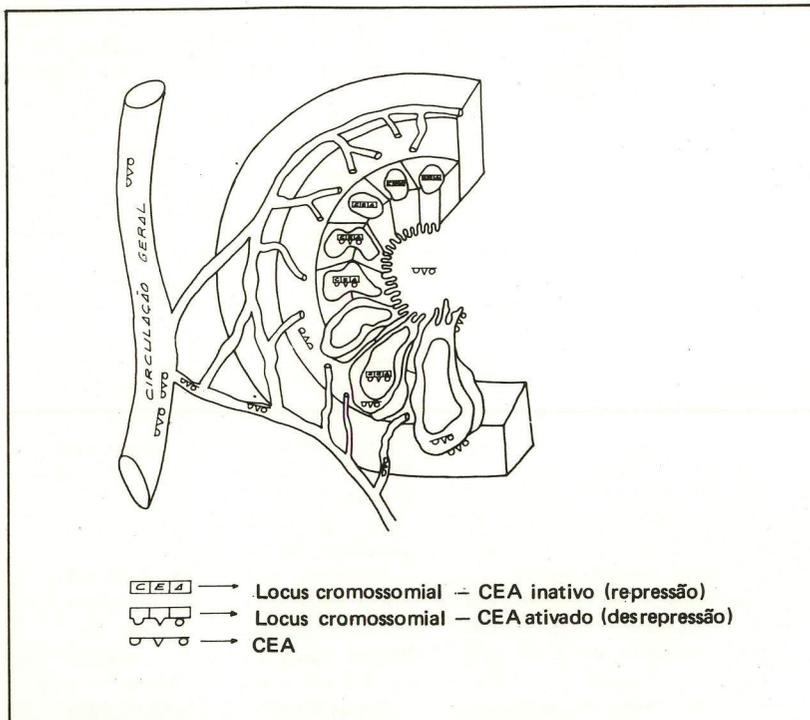


Figura 4 - Representação esquemática de corte tissular com locus cromossomal do antígeno carcinoembriogênico (CEA).

Além destas várias determinantes antigênicas moleculares foi demonstrada a existência de diversas subfrações e(ou) vários outros antígenos com moléculas muito semelhantes, sendo alguns de tecidos normais, e que têm reação cruzada com o CEA.

De tudo isto resultou que o preparo dos anti-soros necessários para a detecção do CEA passasse a ser realizado de forma mais cautelosa.

Os métodos atualmente em uso referentes à detecção do CEA no sangue são modificações das técnicas Thomson⁴² e de Hansen¹⁵. Ambas baseiam-se no radioimuno-

saio, e os reativos necessários são encontrados comercialmente sob a forma de *kits* padronizados. As diferenças de resultados apresentados referem-se a pequenas variações de manipulação laboratorial, sendo porém uniformes para um mesmo laboratório, o que não influi no resultado final quando se usam parâmetros de comparação.

Os métodos tissulares são imunofluorescência indireta e a imunoperoxidase. São aplicáveis em cortes congelados e parafinados; o último permitindo estudos retro e prospec-

tivos.

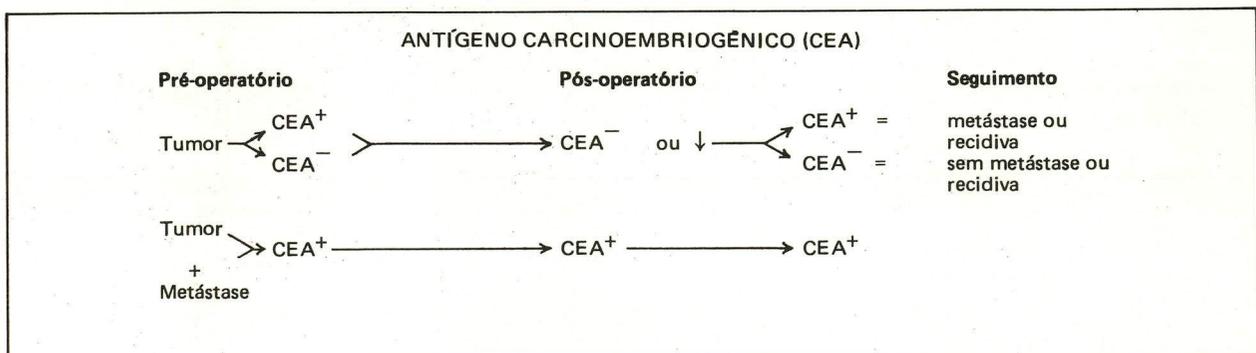
Os trabalhos mais recentes sobre a aplicação do CEA, tanto no sangue como nos tecidos, parecem concordar no sentido de que a sua presença por si só, não seria indicativa de câncer. Seu grande valor, além de adjunto diagnóstico, é a monitorização de pacientes, pois não só permite avaliar os resultados terapêuticos, como também indica precocemente as recidivas e(ou) metástases.

O câncer de mama parece seguir os critérios gerais, como demonstram os resultados abaixo sintetizados das pesquisas mais atualizadas (Tabela 4):

- 1) Apenas 20 a 30% das pacientes com câncer de mama são CEA positivas no sangue. De 70 a 80% apresentam valores normais^{4, 24, 41, 46}.
- 2) Aproximadamente 70% das pacientes com câncer primário e metastático têm valores marcadamente elevados^{10, 13, 27, 41, 43, 44, 48}.
- 3) Após a mastectomia, um decréscimo do nível de CEA parece indicar resposta à terapia e um melhor prognóstico^{6, 25, 44, 46}.
- 4) Após a mastectomia, a persistência de níveis elevados indicaria presença de metástases concomitantemente com o tumor primário^{25, 44}.
- 5) Após a mastectomia, um decréscimo do nível de CEA com posterior elevação, indicaria recidiva ou formação de metástases^{4, 6, 25, 44, 46}.
- 6) Em 89% dos casos de câncer de mama, existiria correlação entre as curvas de CEA e a evolução do tumor⁴⁵.

TABELA 4

Antígeno carcinoembriogênico (CEA) na monitorização do câncer de mama



- 7) Medições repetidas em pacientes submetidas à hormonioterapia servem como índice da resposta à terapia^{6, 9, 10, 25, 28, 35, 41}.

CONCLUSÕES

No estudo do câncer de mama, uma análise global mostra que o avanço tecnológico dos últimos anos possibilita diagnósticos mais precisos. Por outro lado, o estudo da carcinogênese a nível celular tornou-se muito importante e deve ser aplicado na prática, tanto nos critérios de diagnóstico como nos de prognóstico, sendo necessário que o oncologista examine com cuidado as pesquisas médicas, para delas tirar informações que, utilizadas de forma criteriosa e padronizada, permitam alterar a mortalidade e a sobrevivência das pacientes.

Efetuamos aqui um estudo sucinto atualizado de dois marcadores biológicos já usados internacionalmente: os receptores hormonais (ER e PgR) e um antígeno tumoral (CEA).

No câncer de mama os dados existentes na literatura mundial revelam que estes, usados convenientemente, permitem um diagnóstico e um controle adequados às necessidades da paciente, o que resumimos nos três itens:

- 1) O emprego dos marcadores biológicos bem padronizados permite ajustar a resposta ao tratamento hormonioterápico em pacientes com câncer de mama.
- 2) A terapia hormonal é a mais apropriada em paciente com tumores que contêm receptores esteróides mensuráveis.
- 3) O CEA é um importante adjunto diagnóstico no controle clínico do tratamento hormonal.

SUMMARY

There are large numbers of tumor-associated markers that can be immunologically detected and are under active evaluation for their applicability in the diagnosis and management of cancer. The principal agents used for human breast cancer are steroid hormone receptor and surface antigens specifically associated with tumor cells. To predict hormone dependency with accuracy, the analysis of Estradiol and Progesterone receptors (Es, PgR) is suggested. The authors stress the need of well Studied Standard Carcinoembryonic Antigen (CEA) levels

as monitoring tools to evaluate the results of therapy.

Agradecimentos

Agradecemos ao Sr. Manoel Salgueiro os desenhos, à Sra. Júlia Correia Rocha a transcrição datilográfica deste trabalho e a Thereza Leone, secretária de nossa Seção, a colaboração prestada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEGRA, J.C.; BARLOCK, A.; HUFF, K.K.; LIPPMAN, M.E. — Changes in multiple or sequential ER determinations in breast cancer. *Cancer*, 45: 792-794, 1980.
2. ANTONIADES, K.; SPECTOR, H. — Correlation of Estrogen Receptor levels with histology and cytomorphology in human mammary cancer. *Am. J. Clin. Pathol.*, 71: 497-503, 1979.
3. BEATSON, G.T. — On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases: *Lancet*, 2: 104-107, 1896.
4. BEATTY, J.D.; ROMERO, C.; BROWN, P.W.; LAWRENCE Jr., W.; TERZ, J.J. — Clinical value of Carcinoembryonic Antigen. Diagnosis, prognosis, and follow-up of patients with cancer. *Arch Surg.*, 114: 563-567, 1979.
5. BURKE, R.E.; MIRA, J.G.; DATTA, R.; ZAVA, D.T.; MCGUIRE, W.L. — Estrogen action following irradiation of human breast cancer cells. *Cancer Res.*, 38: 2813-2817, 1978.
6. COOMBES, R.C.; POWLES, T.J.; GAZET, J.C.; NASH, A.G.; FORD, H.T.; MCKINNA, A.; NEVILLE, A.M. — Assessment of biochemical tests to screen for metastases in patients with breast cancer. *Lancet*, 9, 8163: 296-297, 1980.
7. COOPER, A.P. — In: The principles and practice of surgery. Vol. I. ed. London, E. Cox: 333-335; 1836 (Citado por Jensen E.V. in: *Cancer* 46 (suppl.): 2759-2761, 1980).
8. De SOMBRE, E.R.; GREENE, G.L. JENSEN, E.V. — Estrophilin and endocrine responsiveness of breast cancer. In: Hormones, Receptors and Breast Cancer. Raven Press, NY ed. Mc Guire: 1-14, 1978.
9. FALKSON, H.C.; VAN DER WATT, J.J.; PORTUGAL, M.A. PITOUT, M.S.; FALKSON, G. Carcinoembryonic Antigen in patients with breast cancer. An adjunctive tool to monitor response and therapy. *Cancer*, 42: 1308, 1313, 1978.
10. FRANCHIMONT, P.; ZANGERLE, P.F.; NOGAREDE, J.; BURY, F.; MOLTER, F.; REUTER, A.; HENDRICK, S.C.; COLLETTE, J. — Simultaneous assays of cancer — associated antigens in various neoplastic disorders. *Cancer*, 88: 2287-2295, 1976.
11. GOLD, P.; FREEDMAN, S.O. — Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.*, 121: 439-459, 1965.
12. GRODIN, J.M.; SÜTERI, P.K.; Mac DONALD, P.C. — Surce of Estrogen production in postmenopausal women *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 207-214, 1973.
13. HAAGENSEN Jr., D.E.; KISTER, S.J.; VANDEVOORDE, J.P.; GATES, J.B.; SMART, E.K.; HANSEN, H.J.; WELLS Jr., S.A. — Evaluation of CEA as a plasma monitor for human breast carcinoma. *Cancer*, 42: (Suppl.): 1512-1519, 1978.
14. HAHNEL, R.; WOODINGS, T.; VIVIAN, A.B. — Prognostic value of Estrogen Receptors in primary breast cancer. *Cancer*, 44: 671-675, 1979.
15. HANSEN, H.J.; SNYDER, J.J.; MILLER, E.; VANDEVOORDE, J.P.; MILLER, O.N.; HINES, L.R.; BURNS, J.J. — Carcinoembryonic Antigen assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Human Pathol.*, 5: 139-147, 1974.
16. HEUSON, J.C.; LONGEVAL, E.; MATTHEIEM, W.H.; DEBOEL, M. C.; SYLVESTER, R.J.; LECLERCQ, G. — Significance of quantitative assessment of ER for endocrine therapy in advanced breast cancer. *Cancer*, 39: 1971-1977; 1977.
17. HEUSON, J.C.; LECLERCQ, G.; LONGEVAL, E.; DEBOEL, M.C.; MATTHEIEM, W.H.; HEIMANN, R. — Estrogen Receptors: Prognostic significance in breast cancer. In: Estrogen receptors in human breast cancer. Raven Press, N.Y., ed. W.L. McGuire: 57-72, 1975.
18. HUGGINS, C.; BERGENSTAL, D. M. — Inhibition of human mammary and prostatic cancers by adrenalectomy. *Cancer Res.*, 12: 134-141, 1952.
19. JENSEN, E.V. — Estrogen Receptors in hormone-dependent breast cancers. *Cancer Res.*, 35: 3362-3364, 1975.
20. KNIGHT, W.A.; LIVINGSTON, R. B.; GREGORY, E.J.; MCGUIRE, W.L. — Estrogen Receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res.*, 37: 4669-4771, 1977.
21. LECLERCQ, G.; HEUSON, J.C.; DEBOEL, M.C.; LEGROS, N.; LONGEVAL, E.; MATTHEIEM, W.H. — Estrogen and Progesterone Receptors in human breast cancer. In: Progesterone Receptors in normal and neoplastic tissues. Raven Press, N.Y. ed. W.L. McGuire: 141-153, 1977.
22. LEE, S.H. — Cytochemical study of Estrogen Receptor in human mammary cancer. *Amer. J. Clin. Pathol.* 70: 197-203, 1978.
23. LIPPMAN, M.E.; ALLEGRA, J.C.; THOMPSON, E.B.; SIMON, R.; BARLOCK, A.; GREEN, L.; HUFF, K.K.; DO, H.M.T.; AITKEN, S.C.; WARREN, R. — The relation between Estrogen Receptors and response rate to cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 298: 1223-1228, 1978.
24. Lo GERFO, P.; KRUPPEY, J.; HANSEN, H.J. — Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. *N. England. J. Med.*; 285: 138-141, 1971.
25. LOKICH, J.J.; ZAMCHECK, N.;

- LOWNSTEIN, M.W. — Sequential Carcinoembryonic Antigen levels in the therapy of metastatic breast cancer. A predictor and monitor of response and relapse. *Ann. Intern. Med.*, 89: 902-906, 1978.
26. LUFT, R.; OLIVECRONA, H. — Experiences with hypophysectomy in man. *J. Neurosurg.*, 10: 301-316, 1953.
 27. Mac SWEEN, J.M.; WARNER, N.L.; BANKHURST, A.D.; Mac KAY, I. R. — Carcinoembryonic Antigen in whole serum. *Br. J. Cancer*, 26: 356-360, 1972.
 28. MARTIN, Jr., E.W.; KIBBEY, W.E.; Di VECCHIA, I.; ANDERSON, G.; CATALANO, P.; MENTON, J.P. — Carcinoembryonic Antigen Clinical and historical aspects. *Cancer*, 37: 62-81, 1976.
 29. Mc CARTY, Jr. K.; BARTON, T.K.; FETTER, B.F.; WOODARD, B.H.; MOSSLER, J.A.; REEVS, W.; DALY, J.; WILKINSON, W.E.; Mc CARTY, K.S. — Correlation of Estrogen and Progesterone Receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. *Cancer*, 46: 2851-2858, 1980.
 30. Mc GUIRE, W.L. — Estrogen Receptors in human breast cancer. *J. Clin. Invest.*, 52: 73-77, 1973.
 31. Mc GUIRE, W.; HORWITZ, K.B. — Progesterone Receptors in breast cancer. In: *Hormones, Receptors, and Breast cancer*. Raven Press, N. Y., ed. Mc Guire: 31-42, 1978.
 32. MERCER, W.; WAHL, T.; CARLSON, C.; TEAGUE, P. — Identification of Estrogen and Progesterone Receptors in breast cancer cells by immunological techniques. *Feder. Proc.*, 38: (3 part II): 913, 1979.
 33. MILLS, R.R. — Correlation of hormone Receptors with pathological features in human breast cancer. *Cancer*, 46: 2869-2871, 1980.
 34. PEARSON, O.H.; RAY, B.S.; HARROLD, C.C. *et al.* — Hypophysectomy in treatment of advanced cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, 161: 17-21, 1956.
 35. POMPECKI, R.; SCHROEDER, G.; GARBRECHT, M.; FRAHM, H. — Carcinoembryonic Antigen (CEA) in patients with metastatic breast cancer. Under endocrine therapeutic treatment. *Dtsch. Med. Wochenschr*, 103: 620-622, 1978.
 36. ROSEN, P.P.; MENENDES-BOTET, C.J.; SENIE, R.T.; SCHWARTZ, M. K.; SCHOTTENFELD, D.; FARR, G.H. — Estrogen Receptor Protein (ERP) and the histopathology of human mammary carcinoma. In: *Hormones, Receptors and Breast cancer*. Raven Press, N.Y.; ed. Mc Guire: 71-83, 1978.
 37. ROSEN, P.P.; MENENDES-BOTET, C.J.; URBAN, J.A.; FRACCHIA, A.; SCHWARTZ, M.K. — Estrogen Receptor Protein (ERP) in multiple tumor specimens from individual patients with breast cancer. *Cancer*, 39: 2194-2200, 1977.
 38. RUBENS, R.D.; KING, R.B. — Oestrogen receptors and response to cytotoxic chemotherapy. *Proceedings of Amer. Assoc. for Cancer Res.*, 20: 304, 1979.
 39. SAEZ, S.; MAYER, M. — Facteurs hormonaux de prévision d'hormonodépendance du cancer de sein. *Bull. du Cancer*, 64: 557-565, 1977.
 40. SAMAN, N.A.; BUZDAR, A.U.; ALDINGER, K.A.; SCHULTZ, P.N.; YANG, K.P.; ROMSDAHL M.M.; MARTIN, R. — Estrogen Receptor: A prognostic factor in breast cancer. *Cancer*, 47: 554-560, 1981.
 41. STEWARD, A.M.; NIXON, D.W.; ZAMCHECK, N.; AISENBERG, A. — Carcinoembryonic Antigens in breast cancer patients serum levels and disease progress. *Cancer*, 33: 1246-1252, 1974.
 42. THOMPSON, D.M.P.; KRUPY, J.; FREEDMAN, S.O.; GOLD, P. — The radioimmunoassay of circulating Carcinoembryonic Antigen of the human digestive system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 64: 161-167, 1969.
 43. TORMEY, D.C.; WALLKES, T.P. — Clinical correlation between CEA and breast cancer. *Cancer*, 42 (Suppl): 1507-1511, 1978.
 44. TORMEY, D.C.; WAALKES, T.P.; SNYDER, J.J.; SIMON, R.M. — Biological markers in breast carcinomas (III Clinical correlation with Carcinoembryonic Antigens). *Cancer*, 39: 2397-2404, 1977.
 45. VIDER, M.; KASHMIRI, R.; HUNTER, L. *et al.* — Carcinoembryonic Antigen (CEA) monitoring in management of radiotherapeutic patients. *Oncology (Basel)* 30: 257-272, 1974.
 46. WAHREN, B.; LIDBRINK, E.; WALLGREN, A.; ENEROTH, P.; ZAJICEK, J. — Carcinoembryonic Antigen and other tumor markers in tissue and serum or plasma of patients with primary mammary carcinoma. *Cancer*, 42: 1870-1878, 1978.
 47. WALT, A.J.; SINGHAKOWITA, A.; BROOKS, S.C.; CORTEZ, A. — The surgical implications of estrophile protein estimations in carcinoma of the breast. *Surgery*, 80: 506-512, 1976.
 48. WANG, D.Y.; BULBROOK, R.D.; HAYWARD, J.L. *et al.* — Relationship between plasma Carcinoembryonic Antigen and prognosis in women with breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 11: 615-618, 1975.
 49. WITTLIFF, J.L. — Specific Receptors of the Steroid Hormones in breast cancer. *Semin. Oncol.*, 1: 109-118, 1974.
 50. WITTLIFF, J.L.; HILF, R.; BROOKS Jr., W.F.; SAVLOV, E.D.; HALL, T.C.; ORLANDO, R.A. — Specific Estrogen-binding capacity of the cytoplasmic Receptor in normal and neoplastic breast tissues of humans. *Cancer Res.*, 32: 1983-1992, 1972.