

PREVALÊNCIA DOS MARCADORES TUMORAIS E RECEPTORES HORMONAIS EM MULHERES DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE MAMA NO MUNICÍPIO DE OURINHOS-SP.

PREVALENCE OF TUMOR MARKERS AND HORMONE RECEPTORS IN WOMEN DIAGNOSED WITH BREAST CANCER IN OURINHOS-SP.

¹SANTIS, J. O.; ²BITTENCOURT, R. A. C.; ³REIS, L.E.

¹ Discente do Curso de Biomedicina e diretora de Ensino da Liga Acadêmica de Hematologia e Hemoterapia da Biomedicina (LAHB), UNIP, Assis; ² Biomédica, Coordenadora Auxiliar do curso de Biomedicina e Professora Orientadora da LAHB, UNIP, Assis; ³ Estudante do Curso de Farmácia da Universidade Paulista – UNIP, *Campus Assis* - São Paulo.

RESUMO

Câncer de mama é neoplasia com alta prevalência em mulheres. Para um bom prognóstico é essencial que ele seja diagnosticado precocemente, e tenha seu tratamento e acompanhamento feito com frequência. Os marcadores tumorais e receptores hormonais auxiliam em mais de uma etapa desse processo. O objetivo desse trabalho foi verificar o número de mulheres diagnosticadas com câncer de mama que apresentaram positividade para os marcadores tumorais e receptores hormonais de estrogênio e progesterona. Para isso, realizou-se um estudo de coorte que analisou prontuários de mulheres diagnosticadas com câncer de mama no município de Ourinhos/SP. Foram coletados dados de exame anatomopatológico, idade, histórico familiar, expressão de marcadores tumorais e receptores hormonais, e tratamento indicado. Foi observado que das 86 mulheres estudadas, a idade média foi de 62 anos, com uma prevalência alta do uso de receptores hormonais de estrógeno e progesterona e CA 15.3. O tratamento mais comum foi à combinação da quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia. Foi possível concluir que o uso dos receptores hormonais condiz com sua sensibilidade e especificidade, além da sua utilidade para a determinação do tratamento do câncer de mama, porém poderia ser mais difundido entre os profissionais.

Palavras-chave: Neoplasia de Mama. Marcadores Tumorais. Receptores Hormonais. Prevalência.

ABSTRACT

Breast cancer is neoplasm with high prevalence in women. For a good prognosis it is essential to have an early diagnose, and have his treatment and follow-up done frequently. Tumor markers and hormone receptors assist in more than one stage of this process. The objective of this study was to verify the number of women diagnosed with breast cancer who were positive for the tumor markers and hormone receptors of estrogen and progesterone. A cohort study was carried out to analyze the medical records of women diagnosed with breast cancer in the city of Ourinhos/SP. Data were collected from anatomopathological examination, age, family history, expression of tumor markers and hormone receptors, and indicated treatment. It was observed that of the 86 women studied, the mean age was 62 years, with a high prevalence of the use of estrogen and progesterone hormone receptors and CA 15.3. The most common treatment was the combination of chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy. It was possible to conclude that hormone receptor use is consistent with its sensitivity and specificity, as well as its usefulness in the determination of breast cancer treatment, but it could be more widespread among professionals.

Keywords: Breast Neoplasms. Tumor Markers. Hormone Receptors. Prevalence.

INTRODUÇÃO

Define-se câncer como uma enfermidade crônica, que se caracteriza pela transformação genotípica e fenotípica celular, causando um crescimento acelerado e anormal das células. Sendo designado como neoplasia ou tumor maligno (INUMARU, SILVEIRA, NAVES, 2011; SALDIVIA et al, 2006). Constitui um quarto

de todos os cânceres em mulheres, especialmente com idades entre 35 e 40 anos, pode apresentar uma incidência “rápida e progressiva”, podendo também ser encontrado em homens. (WLUDARSKI, 2011; SILVA, RIUL, 2011) Considera-se o diagnóstico precoce e o tratamento adequado as razões para que alguns casos obtenham um bom prognóstico (SILVA, 2008)

O diagnóstico de câncer de mama é feito por métodos clínicos, exames de imagem e laboratoriais. A mulher deve realizar o auto-exame mensal e o exame clínico anual das mamas. Em mulheres acima de 40 anos, recomenda-se também o exame mamográfico, que dá início ao diagnóstico por imagem. O ultrassom e a biópsia da mama também podem ser solicitados pelo médico responsável (INCA, 2007). Quanto aos exames realizados em laboratório, dois recebem destaque devido a sua praticidade, facilidade de coleta, e porcentagem de ocorrência: marcadores tumorais e receptores hormonais (ALMEIDA et al, 2007).

O uso de marcadores tumorais séricos ocorre de forma regular na monitorização da resposta e no acompanhamento de pacientes com câncer após as terapias administradas. Entretanto, existem limitações em relação à sensibilidade e especificidade, podendo acarretar problemas na interpretação dos resultados. De modo geral, eles não são considerados sensíveis o suficiente para o uso em triagem e diagnóstico precoce (ALMEIDA et al, 2007; SANCHEZ-MUÑOZ et al, 2005; WANG, 2014). No caso do câncer de mama, usa-se os marcadores (Cancer Antigen) CA 15.3, CA 27.29 e CA 125.

Os receptores hormonais são uma variação de marcadores tumorais que funcionam de forma única. Também são proteínas, porém, se ligam aos hormônios circulantes. Os mais utilizados para prognóstico de câncer de mama são os receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) (EISENBERG, KOIFMAN, 2001; HIGA, FELL, 2013). Usa-se os receptores de estrogênio e progesterona como fatores de grande importância para escolha do tratamento hormonal (PACHNICKI, 2012). A hormonoterapia é usada como tratamento em casos de pacientes com receptores positivos, pois reduz em mais da metade o risco de reaparecimento do câncer (WLUDARSKI, 2011)

O presente projeto de pesquisa teve por objetivo verificar o número de mulheres diagnosticadas com câncer de mama que apresentaram positividade para os marcadores tumorais CA 125, CA 15.3, CA 27.29 e receptores hormonais de estrogênio e progesterona. Verificar o tipo de tratamento, entre quimioterapia,

radioterapia e hormonoterapia, mais indicado para cada paciente diagnosticada com câncer de mama.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de coorte que analisou prontuários de mulheres diagnosticadas com câncer de mama consultadas desde 2011 até 2016 numa instituição de saúde localizada no município de Ourinhos (SP). O projeto de pesquisa foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paulista – UNIP, datado de 10 de Março de 2016.

Foram selecionados 86 prontuários que obtiveram o diagnóstico de câncer de mama pelo exame anatomopatológico, tratadas ou não com o mesmo especialista em oncologia clínica. A partir destes, foram levantados idade da paciente, histórico familiar de câncer, aferição do nível das concentrações plasmáticas de marcadores tumorais CA 125, CA 15.3, CA 27.29 e receptores hormonais de estrogênio e progesterona, frequência da indicação da quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, procedimento cirúrgico: mastectomia parcial e total, agrupados segundo o tipo de tratamento.

Os dados foram organizados e para as análises estatística foram adotadas variáveis expostas acima. A estatística descritiva foi realizada através do cálculo das médias, desvio padrão e frequência percentual.

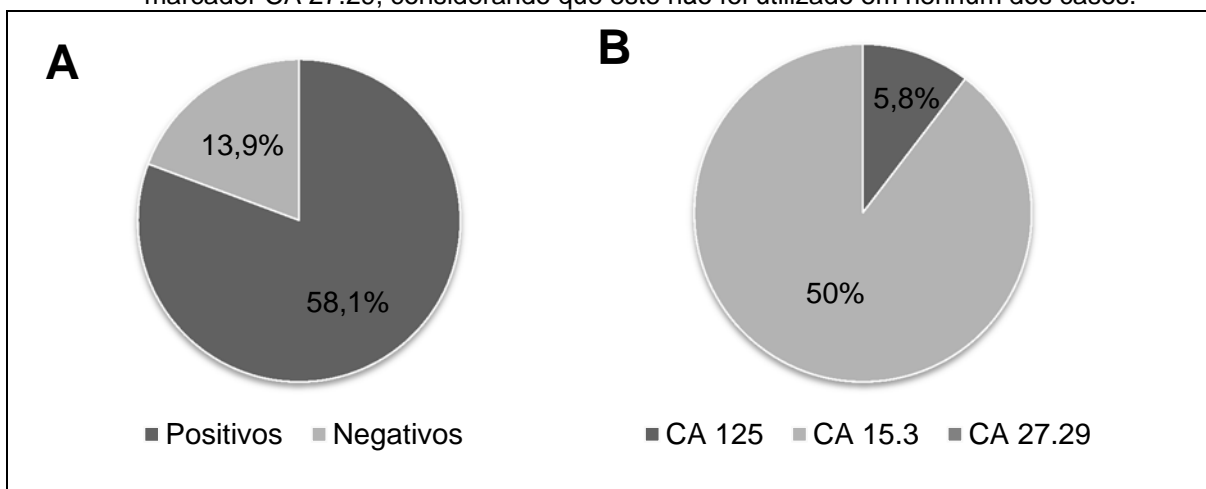
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira triagem dos prontuários foram selecionados 135 prontuários que possuíam o resultado do anatomopatológico com suspeita de câncer de mama, sendo esse o procedimento inicial para detecção de câncer na instituição onde foi feita a coleta de dados. Dentre esses prontuários, 86 (63,7%) tiveram positividade para alguma neoplasia maligna de mama. As idades das pacientes com alguma alteração celular relacionada ao câncer mama variaram entre 24 e 92 anos, com maior prevalência em idades entre 60 e 80 anos, tendo 42 prontuários (48,8%) contra 7 com idade inferior a 40 anos (8,1%). Do total dos prontuários estudados com diagnóstico de câncer, 9 foram a óbitos (10,5%), com idade média $74 \pm 5,9$.

A menor prevalência entre as idades 20 e 40 anos é condizente com estudos (SILVA, RIUL, 2011; BEATÓN, 2016; FOGAÇA, GARROTE, 2004), que indicam que o câncer de mama é raro antes dos 35 anos, sendo descoberto entre 40 e 60 anos.

A sobrevida em cinco anos de 56,1% de mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos obtido por Crippa et al (2002) coincide com os casos desse presente trabalho. Quanto aos registros de história de câncer na família, apenas 23,5% dos pacientes indicaram história de câncer em familiares próximos, a níveis como irmãs, mães e tias, o que é um fator de risco muito elevado para o câncer de mama (BARROS, 2001)

Figura 1. Demonstração das porcentagens de prontuários onde foram utilizados os **(A)** receptores hormonais e **(B)** marcadores tumorais. No gráfico B, pode-se observar a ausência do marcador CA 27.29, considerando que este não foi utilizado em nenhum dos casos.



Juntamente com o exame anatomopatológico, observou-se que em 62 dos prontuários com diagnóstico de câncer (72%), foram realizados ensaio imunohistoquímico, que determinava a positividade para receptores de estrógeno e progesterona (RE e RP). Conforme descrito na Figura 1-A, a porcentagem de mulheres com receptores hormonais positivos e negativos do total de mulheres testadas foi de 58,1% (50 prontuários) dos cânceres tiveram positividade para ambos os receptores. Os outros 12 prontuários (13,9%) foram negativos para tais receptores.

Segundo Cintra et al (2012) receptores de estrogênio e progesterona expressos pelo tumor funcionam como fatores preditivos entre as mulheres diagnosticadas com câncer de mama, sendo usados como definição de tratamento e estabelecimento do prognóstico. Em relação à terapia com hormônios, a indicação para mulheres em pré-menopausa é o uso de do tamoxifeno, enquanto para casos de câncer pós-menopausa usam-se inibidores de aromatase, como o anastrozol (CECCHINI et al, 2016)

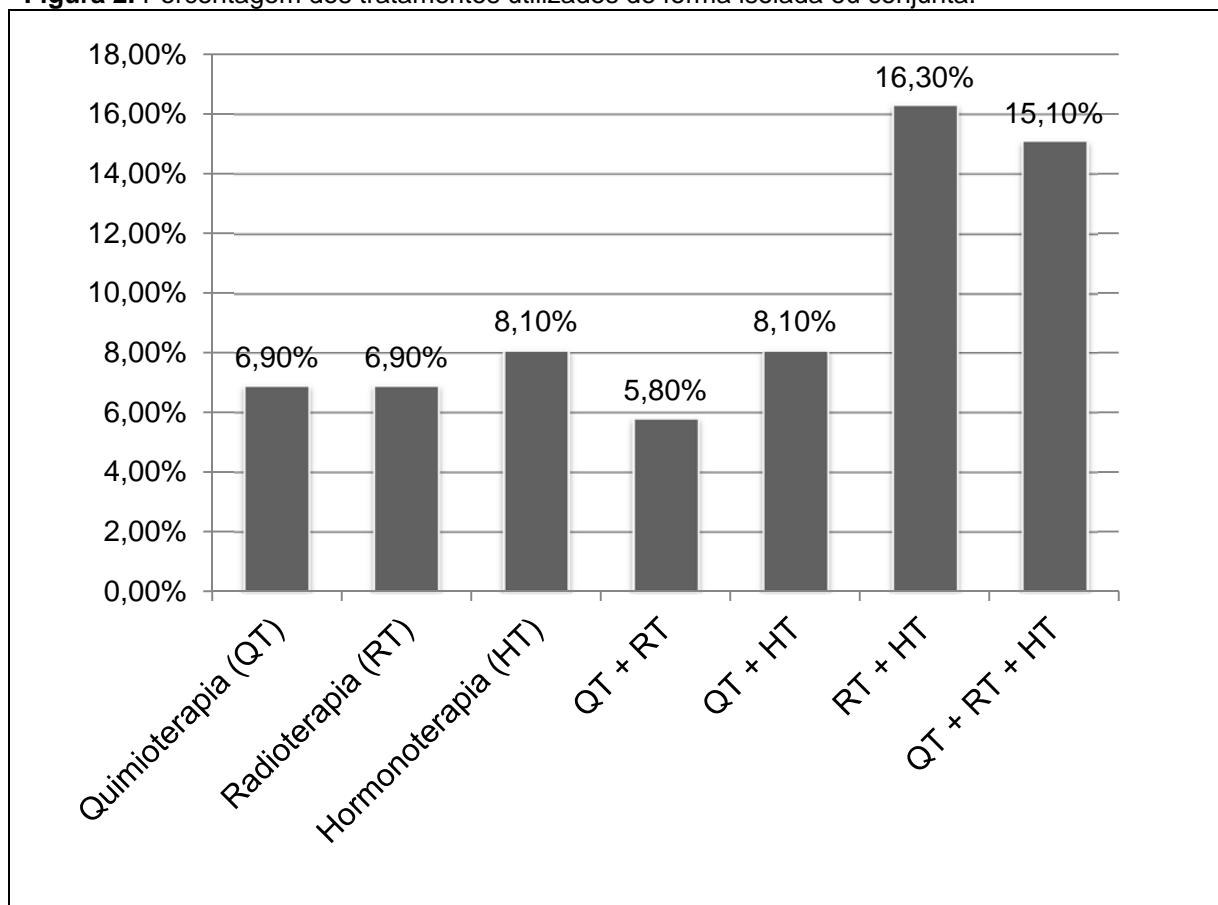
A positividade dos receptores hormonais, por auxiliar na escolha do tratamento e no seu funcionamento, tem papel também no prognóstico da paciente. Entre os prontuários analisados, houve apenas 9 óbitos no período estudado, entre esses 4 pacientes (44,4%) eram “triplo negativas”, o que indica negatividade para receptores hormonais de estrógeno e progesterona, e para o C-erb-B2, um oncogene que aparece aumentado em casos de crescimento e diferenciação descontrolada. O tratamento nesses casos é menos amplo, havendo um leque menor de possibilidades que funcionem nesses casos. Das pacientes ainda em tratamento, outras 4 também são triplo negativas, e o tratamento indicado varia entre quimioterapia e radioterapia. A mesma quantidade de pacientes possui um ou ambos os receptores hormonais negativos, porém é positivo para C-erb-B2, o que auxilia no prognóstico.

Entre as 86 pacientes diagnosticadas com câncer na instituição, apenas uma parcela de 58 pacientes seguiram com tratamento, acompanhamento ou monitoramento da patologia. Os marcadores tumorais foram utilizados apenas para monitoramento do desenvolvimento do câncer. Em nenhum dos casos foi pedido algum marcador antes do diagnóstico ou como forma de diagnóstico. A indicação é que não utilize os marcadores como diagnóstico de forma isolada, mas assim como “monitorização clínica e terapêutica de pacientes” (SCHRIEFER, CARVALHO, 2008)

Como mostra a Figura 1-B, o marcador CA-15.3 teve maior prevalência, tendo sido encontrados em 43 prontuários (50%). Segundo Almeida et al (2007), o CA 15.3 é considerado como o marcador tumoral do câncer de mama, sendo o mais sensível e específico, utilizado desde o pré-tratamento até o monitoramento após o tratamento. Ainda assim, o CA 15.3 possui diversas limitações e reações cruzadas para outras neoplasias e doenças como hepatite crônica, tuberculose e lúpus eritematoso sistêmico.

Os marcadores CA 125 e 27.29 foram pouco utilizados, em casos isolados. Ambos possuem baixa sensibilidade para câncer de mama, mas podem aparecer nesse tipo de neoplasia.

Figura 2. Porcentagem dos tratamentos utilizados de forma isolada ou conjunta.



A Figura 2 demonstra os resultados em relação à opção de tratamento, onde se encontrou nesta parcela de prontuários que foram tratados na instituição, 31 pacientes (36%) que realizaram quimioterapia, radioterapia foi encontrado em 38 prontuários (44,2%), a hormonoterapia teve a maior prevalência, presente em 41 dos prontuários (47,7%). Os tratamentos cirúrgicos foram divididos em mastectomia parcial que foi realizado em 21 das pacientes (24,4%) e mastectomia total, realizada em 6 pacientes (7%).

Considerando opções de terapia isolada, 6 pacientes (6,9%) foram submetidas apenas a quimioterapia, sendo essa também a prevalência para pacientes que passaram por radioterapia. A hormonoterapia isolada foi realizada em 7 mulheres (8,1%). Tratando de terapias conjuntas: 7 pacientes passaram por quimioterapia e hormonoterapia (8,1%); 14 foram submetidas à radioterapia e hormonoterapia (16,3%), sendo a mais comum entre os prontuários estudados; quimioterapia e radioterapia foi indicada em 5 casos (5,8%); também com

prevalência alta, o tratamento conjunto de quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia foi recomendados para 13 pacientes (15,1%).

Os tratamentos indicados variam com a positividade dos receptores hormonais, idade e condições clínicas. Este estudo determinou baixa prevalência para tratamentos isolados, sendo mais comum a combinação entre radioterapia e hormonoterapia e entre os três tipos de tratamento.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos neste trabalho, os marcadores tumorais não são utilizados como diagnóstico em casos de câncer de mama, porém são utilizados para monitoramento da neoplasia, sendo pedido de forma recorrente durante o período de tratamento. Devido a suas sensibilidades e especificidades baixas, não é recomendado que se utilize de maneira isolada para diagnóstico, porém o seu aparecimento logo no início dos sintomas, ou mesmo antes, pode auxiliar no diagnóstico precoce e reduzir o tempo entre o envio do anatomopatológico para exame e o início do tratamento. Em relação aos receptores hormonais, a sua prevalência de uso é bem maior, seguindo resultados positivos para câncer no anatomopatológico. Após esse primeiro resultado não é pedido novamente. O uso de ambos, marcadores e receptores, pode ajudar durante o diagnóstico, tratamento e prognóstico das pacientes, de formas diferentes. No entanto, o uso destes poderia ser mais difundido, sendo combinados com outros métodos de avaliação para acompanhamento da paciente durante esse período.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J.R.C. *et al.* **Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura.** Revista Brasileira de Cancerologia, vol. 53, n. 3, p. 305-316, 2007.

BARROS, A.C.S.D. *et al.* **Diagnóstico e tratamento do Câncer de Mama.** Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2001.

BEATÓN, E.A. *et al.* **Cáncer de mama em una paciente de 21 años.** Medisan, vol. 20, n. 1, p. 84-89, 2016.

CECCHINI, M.J. *et al.* **A Single Institution Consensus on the Use of Sequential or Concurrent Hormonal Therapy for Breast Cancer Patients Receiving Radiation Therapy.** Cureus, vol. 8, n. 4, p. [7 telas], 2016.

CINTRA, J.R.D. *et al.* **Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama.** Rev Assoc Med Bras, vol. 58, n. 2, p. 178-187, 2012.

- CRIPPA, C.G. et al. **Câncer de mama em mulheres jovens: um estudo de probabilidade de sobrevida livre de doença.** Rev Bras Mastologia, vol. 12, n. 4, p. 23-28, 2002.
- EISENBERG, A.L.A.; KOIFMAN, S. **Câncer de Mama: Marcadores Tumoriais (Revisão de Literatura).** Revista Brasileira de Cancerologia, Rio de Janeiro, vol. 47, n. 4, p. 377-388, 2001.
- FOGAÇA, E.I.C.; GARROTE, L.F. **Câncer de mama: atenção primária e detecção precoce.** Arq Ciênc Saúde, vol. 11, n. 3, p. 179-181, 2004.
- GOZZO, T.O. et al. **Informações para a elaboração de um manual educativo destinado às mulheres com câncer de mama.** Esc Anna Nery, Rio de Janeiro, vol. 16, n. 2, p. 306-311, 2012.
- HIGA, G.M.; FELL, R.G. **Sex Hormone Receptor Repertoire in Breast Cancer.** International Journal of Breast Cancer, vol. 2013, p. [14 telas], 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Coordenação de Prevenção e Vigilância. Falando sobre câncer de mama.** Rio de Janeiro, MS/INCA, 2002.
- INUMARU, L.E.; SILVEIRA, E.A.; NAVES, M.M.V. **Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, vol. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.
- PACHNICKI, J.P.A. et al. **Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante.** Rev Col Bras Cir, Curitiba, vol. 39, n. 2, p. 86-92, 2012.
- SALDIVIA, F. et al. **Valor Predictivo Del Ca 15-3 Como Marcador Tumoral En Câncer De Mama.** Rev Venez Oncol, Caracas, vol. 18, n. 2, [6 telas], 2006.
- SANCHEZ-MUÑOZ A. et al. **Limitaciones al uso de los marcadores tumorales séricos en la práctica oncológica.** Oncologia, Madrid, vol. 28, n. 9, p. 443-447, 2005.
- SCHRIEFER, A.; CARVALHO, E.M. **Biomarcadores em Medicina.** Gaz méd, Bahia, vol. 78, n. 1, p. 47-51, 2008.
- SILVA, L.C. **Câncer de mama e sofrimento psicológico: aspectos relacionados ao feminino.** Psicologia em Estudo, Maringá, vol. 13, n. 2, p. 231-237, 2008.
- SILVA, P.A.; RIUL, S.S. **Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce.** Rev Bras Enferm, Brasília, vol. 54, n. 6, p. 1016-1021, 2011.
- WANG G et al. **Nipple Discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a New Biomarker Panel for Breast Cancer.** Int J Mol Sci, China, vol. 15, p. 9546-9565, 2014.
- WLUDARSKI, S.C.L. et al. **Estrogen and progesterone receptor testing in breast carcinoma: concordance of results between local and reference laboratories in Brazil.** Med J, Sao Paulo, vol. 129, n. 4, p. 236-242, 2011.