

# Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante

## *Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors of pre and post-neoadjuvant chemotherapy for breast cancer*

JAN PAWEL ANDRADE PACHNICKI<sup>1</sup>; NICOLAU GREGORI CZECZKO, TCBC-PR<sup>2</sup>; FILIPE TUON<sup>2</sup>; TEREZA SANTOS CAVALCANTI<sup>1</sup>; ANDRESSA BRESSAN MALAFAIA<sup>1</sup>; ANA MARIA TULESKI<sup>3</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** Avaliar a imunexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona em biópsias e peças cirúrgicas de pacientes com câncer de mama pré e pós-quimioterapia neoadjuvante e correlacionar suas alterações com o padrão de resposta à quimioterapia e diagnóstico de menopausa. **Métodos:** Selecionaram-se 47 pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma primário de mama localmente avançado. Para cada paciente existiam dois blocos: o espécime da biópsia e o da ressecção cirúrgica. A partir destes blocos foi avaliada a expressão dos receptores hormonais por imunoistoquímica com a técnica da streptoavidina-biotina-*imunoperoxidase* e anticorpos primários anti-RE e anti-RP. A análise estatística utilizou o teste paramétrico t de *Student* e o não-paramétrico exato de Fisher, com nível de significância de 5%. **Resultados:** Das 47 pacientes, 30 apresentavam imunexpressão positiva dos receptores hormonais. Observou-se redução significativa tanto nos níveis de receptor de estrogênio e progesterona quanto em sua imunexpressão. Em 53,3% observaram-se mudanças nos níveis expressos de receptor de estrogênio, 56,6% em receptor de progesterona, 26,6% na imunexpressão do receptor de estrogênio e 33,3% na imunexpressão do receptor de progesterona. Não foi encontrada significância estatística ao correlacionar-se a influência da resposta à quimioterapia e do diagnóstico de menopausa nas pacientes com a variação na expressão dos receptores hormonais. **Conclusão:** A quimioterapia neoadjuvante alterou significativamente a imunexpressão dos receptores hormonais nas pacientes da amostra, reduzindo sua positividade nas células tumorais.

**Descritores:** Imunoistoquímica. Receptores estrogênicos. Receptores de progesterona. Neoplasias da mama. Terapia neoadjuvante.

### INTRODUÇÃO

Em todo o mundo números cada vez maiores de pacientes estão sendo diagnosticadas com câncer de mama invasor e muito está sendo feito no desenvolvimento de drogas e aperfeiçoamento de operações direcionadas às características individuais de cada paciente. A expansão do conhecimento, em conjunto com a implementação destas novas técnicas, enriquece a pesquisa médica em busca de novas perspectivas.

Um dos maiores desafios para o estudo e tratamento do carcinoma de mama é a resolução da heterogeneidade tumoral característica destes carcinomas. Até o final da década passada as pacientes que tinham esse diagnóstico eram tratadas como tendo doenças semelhantes, conduta baseada principalmente em classifica-

ção morfológica que impossibilitava justificar por que os casos com um mesmo diagnóstico e estadiamento podiam ter desfechos marcadamente diferentes.

Nos últimos anos tem-se observado grande evolução no tratamento convencional desse tumor. Estratégias multidisciplinares foram desenvolvidas, baseadas em evidências clínicas e laboratoriais, indicando a natureza sistêmica da doença, já no momento do diagnóstico.

A abordagem cirúrgica evoluiu para procedimentos menos mutilantes, uma vez que a extensão da retirada do tumor demonstrou exercer pouca influência no prognóstico. Operações conservadoras associadas ao tratamento radioterápico tornaram-se eficientes no controle da doença local. A quimioterapia e a hormonioterapia mostraram ser complementos importantes para as manifestações sistêmicas, diminuindo o risco de recidiva e morte.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1. Mestre do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 2. Professor permanente do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 3 Acadêmica de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Em 2005, Comitê de Consenso em Tratamentos Adjuvantes para Câncer de Mama em Fase Inicial recomendou que a primeira consideração na seleção do tipo fosse a responsividade endócrina. O reconhecimento deste fato aumentou a relevância da avaliação patológica quanto às informações biológicas.

Por essa razão o receptor de estrogênio tem sido o indicador prognóstico mais intensamente estudado até hoje. Vários autores declararam haver relação positiva entre receptor de estrogênio, maior intervalo livre de doença e melhor sobrevida das pacientes. Os receptores de estrogênio e progesterona são atualmente os fatores preditivos mais utilizados para escolha do tratamento hormonal<sup>1</sup>.

A quimioterapia neoadjuvante é, também, frequentemente utilizada no tratamento do câncer de mama, com a finalidade de reduzir o tamanho tumoral e estimar a sensibilidade ao quimioterápico. No entanto, o efeito dela na expressão de receptor de estrogênio, receptor de progesterona e HER-2 permanece incerto<sup>2</sup>. Mudanças na expressão destes marcadores biológicos durante a quimioterapia neoadjuvante podem influenciar a decisão clínica em terapias adjuvantes hormonais e moleculares<sup>3</sup>.

O câncer de mama caracteriza-se por constituição celular heterogênea, o que lhe faculta a possibilidade de respostas diferentes à quimioterapia nos diferentes clones celulares dentro do mesmo tumor. Essa heterogeneidade pode ser apontada como uma das razões da resposta negativa à terapia endócrina em pacientes com receptor de estrogênio positivo<sup>4</sup>.

Este trabalho tem como objetivo avaliar a imunexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona analisando biópsias e peças cirúrgicas de pacientes com câncer de mama pré e pós-quimioterapia neoadjuvante e correlacionar suas alterações com o padrão de resposta à quimioterapia e diagnóstico de menopausa.

## MÉTODOS

Com base na análise de prontuários e blocos de parafina de 47 pacientes, com diagnóstico histopatológico de carcinoma primário de mama estágio III, independente de seu tipo histológico, foram coletados dados para avaliação.

Este estudo foi realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e no Instituto de Pesquisas Médicas – IPEM – do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba / Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba.

Como critérios de inclusão, todas as pacientes haviam sido submetidas à *core-biopsy* ou biópsia cirúrgica, com posterior quimioterapia neoadjuvante e tratamento

cirúrgico individualizado (operação conservadora ou radical). O esquema quimioterápico utilizado para todas as pacientes selecionadas consistiu de três ciclos com ciclofosfamida – 600mg/m<sup>2</sup>, adriamicina – 60mg/m<sup>2</sup> e 5-fluorouracil 600mg/m<sup>2</sup>, seguidos de três ciclos com docetaxel – 100mg/m<sup>2</sup>, com intervalo de 21 dias.

Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de metástases, mudando o estágio clínico inicialmente marcado; tratamento neoadjuvante com esquema quimioterápico diferente do protocolo estabelecido; ausência de tumor residual para análise da imunexpressão dos receptores hormonais como resultado do tratamento quimioterápico (resposta completa).

Para posterior comparação intergrupos, a amostra foi dividida quanto ao padrão de resposta à quimioterapia e quanto ao diagnóstico de menopausa. Não se utilizou o tipo histológico do tumor para fins de comparação da imunexpressão dos receptores hormonais. Foi realizada confirmação diagnóstica e análise qualitativa dos blocos, sendo excluídos os que tinham defeitos de fixação, contaminação por fungos, alto percentual de necrose ou diagnóstico inconclusivo.

Na padronização da resposta à quimioterapia utilizou-se o sistema proposto pela União Internacional de Controle do Câncer<sup>5</sup>, dividindo a amostra em dois grupos: a) presença de resposta (resposta completa com desaparecimento completo do tumor ou resposta parcial com diminuição maior que 50% do tumor); b) ausência de resposta (doença estável com diminuição menor que 50%, aumento do tumor inferior a 25% ou progressão de doença com aumento tumoral acima de 25%).

No diagnóstico de menopausa utilizou-se o proposto pela Organização Mundial de Saúde, dividindo a amostra em dois grupos: a) pré-menopausa (ciclos menstruais, regulares ou não, com intervalos inferiores a 12 meses); b) pós-menopausa (ausência de ciclos menstruais por um período igual ou superior a 12 meses).

A expressão dos receptores de estrogênio e progesterona foi avaliada com o auxílio da técnica imunoistoquímica da streptoavidina-biotina-*imunoperoxidase* e anticorpos primários anti-RE (Dako, M7047; 1/30) e anti-RP (Novocastra, NCL-, 1/40). Todas estas etapas foram feitas com a utilização de controles positivos, tecidos de carcinoma de mama com padrão de revelação já conhecido para receptor de estrogênio e progesterona.

Prontas para avaliação e leitura, as lâminas eram encaminhadas para serem analisadas por dois patologistas, sem o conhecimento prévio do diagnóstico, para classificarem quanto à responsividade endócrina<sup>6</sup>.

Os resultados foram tabulados em planilhas, constituindo-se em um banco de dados a ser submetido à análise estatística. Na comparação das peças histológicas utilizou-se o teste paramétrico *t* de Student. Foi utilizado o teste não-paramétrico exato de Fisher na comparação dos grupos relacionados às comparações entre as alterações

encontradas e o padrão de resposta à quimioterapia ou ao diagnóstico de menopausa. Para variáveis de avaliação das pacientes, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de imunexpressão positiva dos receptores hormonais na biópsia é igual a esta probabilidade na peça cirúrgica versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O nível de significância utilizado foi de 5%.

## RESULTADOS

As pacientes tinham em média 50 anos de idade, sendo que 24 (51%) encontravam-se na pré-menopausa e 23 (49%), na pós-menopausa.

Com relação à resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, 28 (59,5%) apresentaram resposta parcial e 19 (40,5%) ausência de resposta com a terapia proposta; 12 (25,5%) foram classificadas como doença estável e sete (15%) com progressão da doença.

Dezessete pacientes (36%) apresentavam imunexpressão negativa do receptor de estrogênio na biópsia diagnóstica. O mesmo número não apresentava imunexpressão do receptor de progesterona. Nessas pacientes não foi observada mudanças na expressão dos receptores hormonais.

Trinta pacientes apresentavam imunexpressão positiva dos receptores hormonais. Destas, 16 pacientes (53,3%) tinham diminuição na expressão dos receptores de estrogênio e 17 (56,6%), nos receptores de progesterona. Houve negatificação da imunexpressão dos

receptores de estrogênio e progesterona em 26,6% (n=8) e 33,3% (n=10), respectivamente.

Quando pareadas e comparadas pelo teste t de Student, as expressões dos receptores hormonais pré e pós-quimioterapia neoadjuvante mostraram redução significativa nos níveis de receptor de estrogênio ( $p < 0,0001$ ) e de progesterona ( $p < 0,0001$ ). Notou-se também redução em sua imunexpressão, com  $p = 0,0035$  para as alterações em receptor de estrogênio e  $p = 0,001$ , para receptor de progesterona.

Ao analisar-se comparativamente a presença ou ausência de resposta à quimioterapia neoadjuvante, ou seja, a diminuição efetiva do tamanho tumoral, com a variação na expressão dos receptores hormonais, não se encontrou significância estatística ( $p = 0,7631$ ) relacionada às mudanças ocorridas na imunexpressão do receptor de estrogênio, e igualmente ( $p = 0,7588$ ) em relação ao receptor de progesterona (teste exato de Fisher) (Tabelas 1 e 2).

Com relação ao diagnóstico de pré e pós-menopausa, quando comparado com as alterações na expressão dos receptores hormonais, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p = 0,2270$ ) relacionadas às mudanças ocorridas na imunexpressão do receptor de estrogênio, e igualmente ( $p = 0,3715$ ) em relação ao receptor de progesterona (teste exato de Fisher) (Tabelas 3 e 4).

## DISCUSSÃO

Com relação aos aspectos clínico-patológicos do grupo de estudo, não se consideraram as diferenças na

**Tabela 1** - Mudanças na imunexpressão do receptor de estrogênio em relação ao padrão de resposta à quimioterapia neoadjuvante.

Expressão do Receptor de Estrogênio	Padrão de Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total
	Presença de Resposta	Ausência de Resposta	
Alterada	9	7	16
Inalterada	19	12	31
Total	28	19	47
Exato de Fisher	P = 0,7631		

**Tabela 2** - Mudanças na imunexpressão do receptor de progesterona em relação ao padrão de resposta à quimioterapia neoadjuvante.

Expressão do Receptor de Progesterona	Padrão de Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total
	Presença de Resposta	Ausência de Resposta	
Alterada	11	6	17
Inalterada	17	13	30
Total	28	19	47
Exato de Fisher	p = 0,7588		

**Tabela 3** - Mudanças na imunexpressão do receptor de estrogênio em relação ao diagnóstico de menopausa.

Expressão do Receptor de Estrogênio	Diagnóstico de Menopausa		Total
	Pré-menopausa	Pós-menopausa	
Alterada	6	10	16
Inalterada	18	13	31
Total	24	23	47
Exato de Fisher	p=0,2270		

**Tabela 4** - Mudanças na imunexpressão do receptor de progesterona em relação ao diagnóstico de menopausa.

Expressão do Receptor de Progesterona	Diagnóstico de Menopausa		Total
	Pré-menopausa	Pós-menopausa	
Alterada	7	10	17
Inalterada	17	13	30
Total	24	23	47
Exato de Fisher	p=0,3715		

classificação histológica dos tumores de mama que compuseram a amostra: adenocarcinoma ductal e lobular de mama. Entendeu-se que os carcinomas mamários apresentam-se em amplo espectro não somente morfológico, mas, sobretudo, clínico e evolutivo. Expressam grande heterogeneidade no que se refere à apresentação clínica, comportamento biológico e resposta ao arsenal terapêutico, independentemente da classificação histológica<sup>7</sup>.

Para a determinação dos níveis de receptores hormonais nos carcinomas de mama utilizou-se a imunoistoquímica que permite a identificação destes receptores em sede intranuclear e determinação quantitativa. Esta técnica caracteriza-se por elevada sensibilidade. Contudo, deve-se ressaltar que a avaliação quantitativa do resultado imunoistoquímico está condicionada a numerosos fatores intrínsecos ao próprio método: escolha do antissoro específico, diluição a ser utilizada, eficácia do procedimento de recuperação da antigenicidade tissular, escolha do sistema de detecção, tempo e temperatura de incubação.

A heterogeneidade apresentada por pacientes diagnosticadas com câncer de mama localmente avançado leva a um vasto regime de tratamentos<sup>8</sup>. Vários fatores são, portanto, importantes na avaliação anatomo-patológica dos carcinomas mamários, todos visando guiar o médico assistente quanto às opções de tratamento e ao prognóstico. Receptores hormonais, expressão de HER-2 e grau histológico tumoral estão entre estes fatores, que são mais comumente utilizados na prática clínica. Com o crescimento do uso da quimioterapia neoadjuvante chegou-se à questão de quais efeitos ela teria<sup>9</sup>.

A influência dos quimioterápicos no fenótipo dos carcinomas de mama tem sido alvo de estudos por vários

autores há cerca de três décadas. A equação de Gompertz mostra que à medida que o tumor cresce aumenta o tempo de duplicação do seu volume, isto é, haveria lentidão no crescimento exponencial. Como os quimioterápicos interagem com as células mitoticamente ativas, há menor potencial de morte celular nas massas maiores que, por sua vez, apresentam menores frações de crescimento. Portanto, há um período inicial, no crescimento do tumor, durante o qual a cura é possível com quimioterápicos. Esses serão ineficazes nos estádios mais tardios<sup>4</sup>.

Uma resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante implica na ausência de doença residual, invasiva ou in situ e está correlacionado com prolongados intervalos livre de doença e sobrevida global. Revisão de diversos estudos randomizados de quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama operável reportou taxa de resposta entre 49% e 94%, com reação patológica completa de 4% a 34%<sup>8</sup>. Durante a formação da amostra para esta pesquisa encontrou-se que, de acordo com os dados encontrados na literatura, 28% das pacientes apresentaram resposta patológica completa, critério de exclusão para a análise proposta.

Uma vez que a atuação dos quimioterápicos está estritamente ligada ao ciclo celular, os estudos dos marcadores de proliferação celular poderiam demonstrar alterações sob ação da quimioterapia<sup>4</sup>. Esta compreensão quanto à resposta tumoral ao tratamento com certeza influencia a utilização, em adjuvância, de estratégias terapêuticas mais efetivas<sup>10</sup>.

O presente estudo demonstrou que 26,6% das mulheres estudadas cuja biópsia demonstrava ser receptor de estrogênio positivo, apresentavam receptor de estrogênio negativo na peça cirúrgica, e 33,3%, cuja biópsia denota-

va expressão positiva de receptor de progesterona, apresentavam receptor de progesterona negativo no espécime cirúrgico. A diminuição da imunexpressão pós-quimioterapia neoadjuvante de ambos os receptores hormonais apresentou significância estatística. Quando a amostra foi subdividida em grupos relacionados à resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, ou seja, diminuição do tamanho tumoral e ao diagnóstico de menopausa nas pacientes, não se observaram diferenças estatísticas na correlação entre estes grupos e as modificações ocorridas na imunexpressão dos receptores hormonais.

A literatura traz artigos conflitantes no que diz respeito ao potencial de mudanças na imunexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona após tratamento sistêmico primário ou quimioterapia neoadjuvante.

A indução de menopausa como resultado da terapia foi postulada como um possível mecanismo para a diminuição de expressão de receptor de estrogênio. Contudo, também foi observado que a ocorrência dela não influenciaria na imunexpressão de receptor de progesterona<sup>11</sup>. Em relação ao estado menstrual, encontrou-se importante redução dos valores de receptor de estrogênio nas pacientes na pré-menopausa. O carcinoma mamário em mulheres jovens mostra altos índices de proliferação (tumores indiferenciados). A falência ovariana precoce nas pacientes jovens e a consequente redução estrogênica se responsabilizariam por alguns dos efeitos do tratamento como a redução dos níveis de receptor de estrogênio. Quando se avaliou o comportamento dos receptores de progesterona, observou-se que houve aumento significativo após a quimioterapia em pacientes na pós-menopausa. Nessas pacientes os níveis de receptor de estrogênio pós-quimioterapia mantiveram-se altos, o que justifica por si o aumento proporcional dos valores do receptor de progesterona. Katzenellenbogen e Norman<sup>12</sup>, em 1990, já haviam demonstrado que o receptor de progesterona, frequentemente considerado sob regulação extrínseca, é regulado também por outros hormônios, como a insulina e o IGF-1, dentre outros. De fato, demonstrou-se que a concentração dos receptores de IGF-1 em células de câncer mamário correlaciona-se linearmente com os níveis dos receptores de estrogênio e progesterona, sugerindo haver ação endócrina, parácrina e autócrina na estimulação do crescimento tumoral e nos índices do próprio receptor de progesterona<sup>4</sup>.

Choi e Lee<sup>13</sup> relataram que os espécimes tumorais para avaliação histológica e de marcadores tumorais devem ser obtidos antes da quimioterapia neoadjuvante. Ela pode ter influência na expressão de marcadores prognósticos de tumores de mama localmente avançados, influenciando assim, tanto o prognóstico e tomada de decisão quanto o tratamento adjuvante sistêmico.

Outras séries não mantêm o conceito de que a imunexpressão dos receptores hormonais pode mudar após a administração de quimioterapia pré-operatória. Em seu artigo, Hensel *et al.*<sup>14</sup> compararam um grupo de 25 paci-

entes que receberam tratamento neoadjuvante a um grupo controle de 30 pacientes que não recebeu nenhuma terapia pré-operatória. Não foram observadas diferenças significativas entre os espécimes de biópsia e ressecção no que diz respeito à expressão de receptor hormonal. Raras pacientes em ambos os grupos mostraram aumento ou diminuição na expressão desses receptores, elas não atingiram significância estatística<sup>14</sup>.

Existem, entretanto, muitos conflitos acerca das alterações na imunexpressão do receptor de progesterona após quimioterapia neoadjuvante, variando de 0% a 63,2%<sup>2</sup>. Rody *et al.*<sup>15</sup> observaram a maior perda de expressão gênica deste receptor, após quimioterapia neoadjuvante em análise por microarranjo (63%)<sup>15</sup>.

Tudo leva a crer que a quimioterapia neoadjuvante não causa resistência subsequente à quimioterapia ou hormonioterapia, porque o receptor de estrogênio permanece como o melhor preditor de resposta à terapia endócrina e a imunexpressão deste receptor não apresenta mudança significativa<sup>2</sup>.

Também foi reportado a não ocorrência de mudanças significativas em receptor de estrogênio e progesterona<sup>5,16,17</sup>. Como estas mudanças podem ter impacto direto no tratamento, sugere-se que o ensaio imunistoquímico seja necessário antes e depois da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama<sup>18</sup>.

A imunexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona pós-quimioterapia neoadjuvante apresentou diminuição significativa. Fazem-se necessários, porém, novos estudos imunistoquímicos com outros marcadores biológicos, criando-se um painel imunistoquímico e definindo-se padrão de modificações ocorridas após o tratamento quimioterápico neoadjuvante.

Como já muitas vezes citado na literatura mundial, deve-se atentar para o fato de que o câncer de mama é heterogêneo. As pacientes apresentam diferentes estádios de desenvolvimento da doença, além da alta variabilidade inerente ao tumor, mostrando distintas taxas de crescimento tumoral, padrão de metástase e outras características biológicas. Assim, o resultado de determinado tratamento pode variar de uma paciente para outra. Não se sabe se alterações observadas após a quimioterapia neoadjuvante são apenas alterações do fenótipo celular ou se traduzem a expressão de novos clones neoplásicos. Porém, se as células do câncer alteram sua aparência durante a quimioterapia primária, deve-se dar atenção para a necessidade de adaptar-se nossa estratégia de tratamento e obter-se melhores resultados.

Em conclusão, a quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama: diminuiu significativamente a imunexpressão dos receptores de estrogênio nas peças cirúrgicas; diminuiu significativamente a imunexpressão dos receptores de progesterona nas peças cirúrgicas; a resposta ao tratamento quimioterápico, traduzida pela alteração no tamanho tumoral, não influenciou

significativamente as alterações ocorridas na imunexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona; não houve correlação significativa entre as

pacientes em pré e pós-menopausa e as alterações ocorridas na imunexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona

## A B S T R A C T

**Objective:** To evaluate the immunexpression of estrogen and progesterone receptors in biopsies and surgical specimens of patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy and to correlate their changes with the pattern of response to chemotherapy and diagnosis of menopause. **Methods:** We selected 47 patients with histological diagnosis of locally advanced primary breast carcinoma. For each patient there were two blocks: the biopsy specimen and surgical resection one. From these blocks hormone receptor expression was assessed by immunohistochemistry using the technique of streptavidin-biotin-immunoperoxidase and anti-ER and anti-PR primary antibodies. The statistical analysis used the Student's t test and the nonparametric Fisher's exact test, with significance level of 5%. **Results:** Of the 47 patients, 30 showed positive immunostaining for hormone receptors. There was significant reduction in the levels of both estrogen and progesterone receptors and in their immunoreactivity. In 53.3% we observed changes in levels of estrogen receptor expression, 56.6% in the progesterone receptor, 26.6% in the immunexpression of estrogen receptor immunoreactivity and 33.3% in the immunoreactivity of the progesterone receptor. There was no statistical correlation between the influence of the response to chemotherapy and the diagnosis of menopause in women with variation in the expression of hormone receptors. **Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy has significantly altered hormone receptor immunoreactivity in patients in the sample, reducing its positivity in tumor cells.

**Key words:** Immunohistochemistry. Receptors, estrogen. Receptors, progesterone. Neoadjuvant therapy.

## REFERÊNCIAS

- Orvieto E, Viale G. Receptores dos hormônios esteroides. In: Veronesi U. Mastologia Oncológica. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 267-71.
- Kasami M, Uematsu T, Honda M, Yabuzaki T, Sanuki J, Uchida Y, et al. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast*. 2008;17(5):523-7.
- Shimizu C, Ando M, Kouno T, Katsumata N, Fujiwara Y. Current trends and controversies over pre-operative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37(1):1-8.
- Depes DB, Souza MA, Ribalta JCL, Alves MTS, Kemp C, Lima GR. Alterações na expressão do antígeno nuclear de proliferação celular e dos receptores de estrogênio e de progesterona provocadas pela quimioterapia primária no carcinoma de mama. *Rev Bras Ginecol Obst*. 2003;25(8):545-52.
- Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer*. 2003;88(3):406-12.
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007;18(7):1133-44. Erratum in: *Ann Oncol*. 2007;18(11):1917.
- Coradini D, Daidone MG. Biomolecular prognostic factors in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16(1):49-55.
- Nolen BM, Marks JR, Ta'san S, Rand A, Luong TM, Wang Y, et al. Serum biomarker profiles and response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(3):R45.
- Adams AL, Eltoum I, Krontiras H, Wang W, Chhieng DC. The effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade, hormone receptor status, and HER2/neu status in breast carcinoma. *Breast J*. 2008;14(2):141-6.
- Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1380-8.
- Taucher S, Rudas M, Gnant M, Thomanek K, Dubsy P, Roka S, et al. Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(1):91-8.
- Katzenellenbogen BS, Norman MJ. Multihormonal regulation of the progesterone receptor in MCF-7 human breast cancer cells: interrelationships among insulin/insulin-like growth factor-I, serum, and estrogen. *Endocrinology*. 1990;126(2):891-8.
- Choi UJ, Lee KM. The changes of the histologic and biologic markers induced by neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Breast Cancer*. 2009;12(1):41-6.
- Hensel M, Schneeweiss A, Sinn HP, Egerer G, Kornacker M, Solomayer E, et al. Stem cell dose and tumorbiologic parameters as prognostic markers for patients with metastatic breast cancer undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell support. *Stem Cells*. 2002;20(1):32-40.
- Rody A, Karn T, Gätje R, Kourtis K, Minckwitz G, Loibl S, et al. Gene expression profiles of breast cancer obtained from core cut biopsies before neoadjuvant docetaxel, adriamycin, and cyclophosphamide chemotherapy correlate with routine prognostic markers and could be used to identify predictive signatures. *Zentralbl Gynakol*. 2006;128(2):76-81.
- Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, Daley FM, Noble S, Pittam M, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(1):147-55.
- Bao H, Yu D, Wang J, Qiu T, Yang J, Wang L. Predictive value of serum anti-p53 antibodies, carcino-embryonic antigen, carbohydrate antigen 15-3, estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor-2 in taxane-based and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients. *Anticancer Drugs*. 2008;19(3):317-23.

18. Ha GW, Youn HJ, Jung SH. The effect of neoadjuvant chemotherapy on the biological prognostic markers in breast cancer patients. *J Korean Surg Soc.* 2008;74(6):412-7.

Recebido em 21/06/2011

Aceito para publicação em 29/08/2011

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhum

**Como citar este artigo:**

Pachnicki JPA, Czeczko NG, Tuon F, Cavalcanti TS, Malafaia AB, Tuleski AM. Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

**Endereço para correspondência:**

Nicolau Gregori Czeczko

E-mail: [ngczeczko@gmail.com](mailto:ngczeczko@gmail.com)