

“MARCADORES MOLECULARES EM CÂNCER DE MAMA PREDITIVOS DE METÁSTASES AXILARES”

A presença de metástase nos linfonodos axilares é isoladamente o fator prognóstico mais importante para prever o intervalo livre de doença e sobrevida global em pacientes com câncer de mama. Para tumores de tamanho semelhantes, as mulheres sem comprometimento linfático terão uma chance de sobrevida por cinco anos 20% maior do que aquelas com linfonodos positivos¹.

O número de linfonodos acometidos pela metástase constitui outro importante fator prognóstico. Um número maior de linfonodos positivos se associa à recidiva mais precoce e diminuição da sobrevida global.

Tradicionalmente, como ocorre em diversos tumores sólidos, a invasão linfática ou sanguínea peritumoral é o fator que mais se relaciona com a presença de metástase linfonodal, e nas neoplasias mamárias tem correlação mais estreita que o tamanho tumoral ou o grau histológico na previsão do comprometimento metastático axilar. A identificação de novos marcadores moleculares despertou o interesse sobre o papel destes no prognóstico e indiretamente na seleção da terapêutica adjuvante. Alguns autores já haviam procurado correlacionar o tipo de expressão de alguns deles com as metástases axilares²⁻⁵. Todavia, a análise conjunta destes marcadores moleculares apresentados pelos autores é inédita na literatura.

A confirmação do tipo histológico e grau de diferenciação dos cânceres de mama, bem como do seu perfil imunistoquímico, tem sido frequentemente realizada antes do início da terapia cirúrgica por meio das biópsias percutâneas com agulha grossa ou por sistema de vácuo-aspiração. Tal prática tem permitido o planejamento terapêutico mais adequado, individualizando no pré-operatório qual a melhor modalidade de tratamento local e sistêmico. A seleção das pacientes com tumores T1 e T2 de mama e axila negativa que se beneficiarão da biópsia do linfonodo sentinela é tema de grande interesse, uma vez que muitas apresentam o exame do linfonodo sentinela negativo no exame intra-operatório, e demonstram metástase no exame de parafina. Para estas pacientes há um acréscimo na morbidade do tratamento, em virtude da necessidade de nova intervenção cirúrgica para o esvaziamento axilar total.

Identificar no pré-operatório as pacientes com axila negativa ao exame clínico, que apresentam risco para metástase axilar, seria importante durante a discussão da indicação da biópsia do linfonodo sentinela ao esvaziamento axilar total.

Os autores registraram, em 124 casos de câncer de mama, alguns fatores prognósticos moleculares frequentemente analisados em tumores mamários, procurando correlacioná-los com as metástases linfonodais axilares. Além disso, na análise da invasão linfática e sanguínea, os autores utilizaram além da coloração tecidual habitual pela hematoxilina-eosina, os marcadores de endotélio vascular (CD31) e o marcador seletivo de endotélio linfático (D2-40).

Dentre os marcadores moleculares analisados, destacaram os receptores de estrógeno e progesterona, o Ki-67, o p53, o HER2. Os receptores hormonais positivos se relacionam estreitamente com tumores histologicamente bem diferenciados e resposta à hormonioterapia. A proteína Ki67 é um indicador de prognóstico adverso, e sua hiperexpressão se correlaciona com atividade mitótica elevada, indiferenciação celular e maior tendência a invasão. A proteína p53 é um gene supressor tumoral que regula o crescimento celular, bloqueando a replicação celular anormal e a transformação maligna. As mutações do p53 promovem o crescimento desordenado das células tumorais, sendo responsáveis por maior agressividade tumoral. O oncogene HER2 tem motivado amplas pesquisas, e estima-se que 20% a 30% das pacientes apresentam sua amplificação e/ou superexpressão. Estas evoluem pior do que aquelas que apresentam expressão normal⁶. Além disso, ele tem sido associado, quando avaliado como única variável, a uma resistência a quimioterapia e hormonioterapia, aumento da recidiva local, e diminuição da sobrevida em pacientes com linfonodos negativos. A e-caderina exerce importante papel na regulação da adesão intercelular em tecidos epiteliais. No câncer de mama parece existir uma significativa correlação entre a perda da expressão da e-caderina e outros indicadores de prognóstico ruim, como o tamanho tumoral e metástase axilar.

Apesar da inegável importância destes marcadores moleculares no prognóstico e manejo terapêutico de pacientes com câncer de mama, a invasão linfática e sanguínea continua sendo a variável mais importante na previsibilidade de metástase axilar demonstrada pelos autores.

MARCOS DESIDÉRIO RICCI
PAULO AUGUSTO DE ALMEIDA JUNQUEIRA

Referências

1. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with breast cancer. *Cancer*. 1983;52(9):1551-7.
2. Brenin DR, Manasseh DM, El-Tamer M, Troxel A, Schnabel F, Dittkoff BA, et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(5):432-7.
3. Markopoulos C, Kouskos E, Gogas H, Mandas D, Kakisis J, Gogas J. Factors affecting axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Am Surg*. 2000; 66(11):1011-3.
4. Bader AA, Tio J, Petru E, Buhner M, Pfahler A, Volkholz H, Tulusan AH. T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76(1):11-7.
5. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg*. 1999;230(5):692-6.
6. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*. 1998;16(6):413-28.
7. Marinho VFZ, Metzke K, Sanches FSF, Rocha GFS, Gobbi H. Marcadores moleculares em câncer de mama preditivos de metástases axilares. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(3):203-7.