

**PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO DO CANCRO DA MAMA QUE METASTIZA COM
AUMENTO DO MARCADOR TUMORAL**

Aluna: Marisa Morgado Moreira

Nº mecanográfico: 19981772

e-mail: marisamoreira1980@hotmail.com

Orientador: Prof. Doutor Fernando Mota

Assistente graduado HUC / FMUC

Co-Orientador: Dra. Cristina Frutuoso

Assistente Hospitalar HUC

ÍNDICE

Abstract	3
Introdução	6
Materiais e métodos	10
Resultados	14
Discussão	18
Conclusão	24
Bibliografia	25

ABSTRACT

Introdução: O cancro da mama é, a nível mundial, o cancro mais comum na mulher e a segunda principal causa de morte por cancro, apresentando incidência crescente. Os marcadores tumorais, por apresentarem baixa sensibilidade e especificidade, têm aplicação clínica limitada. Raramente usados para rastreio ou diagnóstico precoce, a sua principal aplicabilidade é avaliar a resposta após a terapêutica, através de medições seriadas. No entanto, o doseamento de CA 15.3, marcador de eleição no cancro da mama, não é universalmente incluído no seguimento de doentes com cancro da mama. **Objectivos:** Evidenciar se existe alguma correlação entre determinado perfil imunohistoquímico de cancro da mama (expressão de receptores de estrogénios e progesterona ou HER-2) e aumento do marcador tumoral aquando do desenvolvimento de metástases, bem como da evolução dos valores de CA 15.3, nesse período de metastização. Foi, ainda, correlacionado o local de metastização com o valor e a evolução do doseamento do marcador tumoral. **Métodos:** Foi feita análise retrospectiva de processos clínicos de doentes com cancro da mama acompanhadas no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, sendo incluídos os que apresentassem caracterização imunohistoquímica (IHQ) completa para os 2 receptores hormonais e HER-2, desenvolvimento de metástases e determinações seriadas de CA 15.3 no período de metastização. **Resultados:** O CA 15.3 positivou em 64,7% das doentes aquando da metastização, apresentando maior sensibilidade nos tumores com receptores hormonais negativos e HER-2 positivo. A relação entre cada perfil imunohistoquímico e os valores de CA 15.3 não foi estatisticamente significativa. Relativamente ao local das metástases, o CA 15.3 mostrou maior sensibilidade para detecção de metástases cerebrais (100%), ósseas (72,2%) e recorrências locorregionais (66,7%). A correlação entre local de metastização e a evolução do CA 15.3 não foi significativa. **Conclusões:** Não houve nenhum perfil IHQ específico que se correlacionasse com o aumento e

evolução do CA 15.3. O CA 15.3 tem sensibilidade de detecção de metástases variável com a sua localização.

Palavras-chave: cancro da mama; marcador tumoral; CA 15.3; metástases; receptores hormonais; HER-2; imunohistoquímica

Introduction: Breast cancer is worldwide the most common cancer in women with increasing incidence and second leading cause of cancer death. Tumor markers have limited clinical application because they have low sensitivity and specificity. Rarely used for screening or early diagnosis, its main application is to evaluate the tumor, especially after therapy by serial measurements. However, the determination of CA 15.3, tumor marker of choice in breast cancer, is not universally included in the follow-up of patients with breast cancer. **Objectives:** To reveal if there is any correlation between specific immunohistochemical profile of breast cancer (expression of estrogen, progesterone and HER-2 receptors) and increased tumor marker during the development of metastases, as well as changes in its in this period. The authors also analyzed if the site of metastases is correlated with the value and amount of the tumor marker assay. **Methods:** We performed a retrospective analysis of clinical files of patients with breast cancer followed at the Department of Gynecology of the University Hospitals of Coimbra, and included those that presented a complete immunohistochemical characterization for hormone and HER-2 receptors, development of metastases and serial determinations of CA 15.3 during metastization. **Results:** CA 15.3 was positive in 64.7% of patients when metastized, showing greater sensitivity (72.7%) in hormone receptor-negative tumors and HER-2 positive. The relationship between each immunohistochemical profile and the values of CA 15.3 were not statistically significant. Regarding the site of metastases, the CA 15.3 showed a higher sensitivity for detecting bone metastases (72.2%) and locoregional recurrences (66.7%). The correlation between site of metastasis and the elevation of CA 15.3 was not significant. **Conclusions:** There was no

correlation between the immunohistochemical profile and the increase of CA 15.3, neither with its changes. The sensitivity of CA 15.3 to detect metastases varies with their location.

Key words: breast cancer; tumor marker; CA 15.3; metastases; hormone receptors; HER-2; immunohistochemistry

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é o cancro mais comum na mulher nos países desenvolvidos.¹ É também a segunda causa de morte da mulher na Europa e América do Norte.² O número de novos casos tem aumentado significativamente. A incidência europeia estimada para 2006 foi de 110,03 por 100.000 mulheres. Em Portugal os dados disponíveis referentes a 2000 indicam uma incidência de 73 por 100.000, ou seja, cerca de 3800 novos casos, e uma mortalidade de 24,9 por 100.000, ou seja, cerca de 1300 óbitos. Para 2006, estimou-se uma incidência de 103,5 por 100.000.³ Pela sua incidência crescente, estima-se que em 2010 haja cerca de 1,4 milhões de novos casos a nível mundial.⁴

Só a partir de 1995 se tem verificado ligeira tendência para diminuição da mortalidade, atribuindo-se esta diminuição essencialmente a dois factores: maior precocidade no diagnóstico e melhor qualidade do tratamento. Mas apesar dos avanços no diagnóstico precoce e nas terapêuticas adjuvantes, estima-se que cerca de 25% das doentes com cancro da mama virão a desenvolver metástases e a falecer em consequência da doença. As recidivas ocorrem em 70% a 80% dos casos nos primeiros 3 anos após o tratamento, decaindo a sua frequência com o tempo.³

A sobrevivência de cancro da mama aos 5 e 10 anos é de 88% e 77%, respectivamente.⁵ Factores de prognóstico convencionais como tamanho do tumor, invasão ganglionar e grau histológico parecem ser os mais determinantes para a sobrevivência aos 10 anos. Além disso, nos últimos anos, grandes avanços no valor prognóstico de vários marcadores moleculares foram atingidos, havendo necessidade de os introduzir na prática actual.⁵ Muitos estudos demonstraram o valor do índice de actividade mitótica e invasão linfovascular na previsão da sobrevivência a longo prazo. Para marcadores mais recentes como *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2), perfil de expressão génica através dos *microarrays*, mutação do p53 e nível de activador do plasminogenio tipo uroquinase são necessários mais estudos. As recorrências, metástases à distância e um segundo cancro aumentam o risco de mortalidade.⁵

Relativamente ao aparecimento de recorrências, tumores maiores que 5 cm e com invasão ganglionar têm recorrências mais precoces.⁶ Pelo contrário, 25 a 30% das mulheres com diagnóstico de cancro da mama num estágio inicial, pequenos e sem evidência de metástases ganglionares, recorrem mais tardiamente, 10-15 anos depois.⁷ A expressão dos receptores estrógenos (RE) e receptores progesterona (RP) está associada a recorrência mais tardia.⁸ Pelo contrário, a ausência dos RE e RP indica um prognóstico menos favorável.⁹ Também os tumores HER-2 negativos recorrem mais tardiamente.⁶

Actualmente o objectivo principal do seguimento clínico consiste na detecção e tratamento da recidiva local bem como, avaliar os possíveis efeitos adversos da terapêutica instituída. Não visa a detecção de doença metastática assintomática, através de um seguimento intensivo, pois não existe evidência que isso altere a taxa de sobrevivência ou a qualidade de vida da doente.³ Recomenda-se como seguimento de rotina da doença localizada, em doentes assintomáticas, a realização de consultas cada 3-6 meses durante os 3 primeiros anos e cada 6-12 meses durante os 2 anos seguintes. A realização de mamografia e ecografia deve ser anual, excepto nas doentes submetidas a cirurgia conservadora que devem efectuar o primeiro controlo imagiológico 6 meses após terminar a radioterapia e depois anualmente. O pedido por rotina de outros exames complementares, nomeadamente o marcador tumoral CA 15.3, não está padronizado pois não é claro que proporcionem qualquer benefício na ausência de sintomas.³

Os marcadores tumorais (MT) são as proteínas, glicoproteínas ou péptidos usados como indicador de malignidade que podem estar presente nas células tumorais, ser libertados pelo tumor ou ainda ser produzidos pelo organismo hospedeiro em resposta à presença do tumor. Os MT possuem, na sua maioria, baixa sensibilidade e baixa especificidade e por isso só excepcionalmente são utilizados no diagnóstico de tumores localizados e na localização do tumor primitivo e também raramente permitem estabelecer um prognóstico.¹⁰ Os MT já são, porém, largamente utilizados em clínica para avaliar a evolução do tumor antes e sobretudo após a

instituição da terapêutica médica ou cirúrgica. De facto, se a determinação isolada de um marcador só raramente tem interesse, análises seriadas no tempo permitem confirmar uma remissão, detectar precocemente o aparecimento de metástases ou de recidivas e avaliar a eficácia ou não da terapêutica instituída.¹¹

O marcador de eleição no cancro da mama é o CA 15.3, antigénio da membrana epitelial ou MUC1, descrito pela primeira vez por Tobias em 1985.¹⁰ Trata-se de uma volumosa glicoproteína transmembranar, com sobreexpressão no cancro da mama comparativamente ao do tecido mamário normal. Existem estudos contraditórios relativamente ao valor prognóstico dos doseamentos do MT pré-tratamento, mas mais consistente tem sido a correlação com o tamanho do tumor e a invasão ganglionar no cancro da mama primário.¹² O CA 15.3 pode estar elevado em mais de 80% dos casos de recorrência de cancro da mama. A evolução do CA 15.3 pode indicar recorrência, mesmo quando o valor permanece abaixo do *cut-off*, pois o tempo de duplicação, isto é o intervalo de tempo necessário para que o valor sérico de CA 15.3 duplique, poderá relacionar-se com o crescimento exponencial do tumor.¹ Contudo, o benefício dos doseamentos seriados de CA 15.3, durante a vigilância de doentes com cancro da mama, ainda não foi claramente demonstrado em termos de impacto na qualidade de vida e sobrevivência.¹³

A determinação simultânea, no *follow up*, do CA 15.3 e antigénio carcino-embriónico (CEA) mostrou capacidade de detecção de 40-60% de recorrências num intervalo de 2 a 18 meses antes de serem detectáveis clínica ou imagiológicamente.⁴ Contudo, o CA 15.3 é o MT mais frequentemente usado na monitorização de rotina de doentes com cancro da mama, sendo considerado o MT *gold standard*.¹¹

Publicações recentes têm salientado o potencial papel da PET-FDG^{F18} no seguimento do cancro da mama, sobretudo em situações ambíguas como doentes assintomáticas que, apresentem durante o seguimento, aumento do doseamento de CA 15.3 com exames clínicos e

imagiológicos convencionais negativos.² Nestas situações, a PET-FDG^{F18}, sendo capaz de diagnosticar precocemente recidiva e doença metastática, permitiria a instituição de um tratamento atempado, podendo melhorar o impacto na terapêutica e na sobrevivência. Assim, ao contrário do preconizado pelas linhas de orientação actuais, estes estudos mais recentes sugerem realização regular de PET-FDG^{F18} e doseamento de CA 15.3, ao invés de esperar pelo desenvolvimento de sintomas.²

Obectivos: O principal objectivo deste trabalho é determinar se existe algum tipo de cancro da mama com perfil imunohistoquímico específico, nomeadamente expressão de RE, RP e HER-2, cuja metastização se acompanhe de aumento do marcador tumoral CA 15.3. Neste estudo será também avaliada a evolução dos doseamentos seriados de CA 15.3 após o diagnóstico de metástases em função de cada perfil IHQ. Será também estudada a relação do local de metastização com a positividade do MT e a sua evolução.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita uma análise retrospectiva dos processos clínicos das doentes com diagnóstico de cancro da mama assistidas no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) no período compreendido entre Janeiro de 1996 e Julho de 2009.

Foram considerados critérios de inclusão: caracterização imunohistoquímica (IHQ) completa do tumor primário relativa a expressão RE, RP e HER-2; ocorrência de metastização; determinação seriada do marcador tumoral CA 15.3, no período de metastização. Os processos clínicos que não cumpriram simultaneamente estes 3 critérios de inclusão foram excluídos.

No total foram incluídos na análise 68 processos clínicos de doentes seguidas em consulta de Doenças da Mama. Em cada processo foi avaliado: idade da doente aquando do diagnóstico; estado hormonal; estágio clínico; características histológicas e IHQ (RE; RP; HER-2); tratamento efectuado; data de diagnóstico das metástases; local de metastização; valor de CA 15.3 no período máximo de 6 meses prévios ao diagnóstico de metastização; valores de CA 15.3 subsequentes ao diagnóstico de metastização no período máximo de 6 meses.

A obtenção dos valores de MT foi feita pela consulta online dos resultados de Patologia Clínica – Hormonologia. A determinação sérica do CA 15.3 para cada doente e para todas as doentes foi feita pelo Laboratório de Hormonologia dos HUC – usando sempre a mesma técnica imuno-enzimática, com base no princípio «sanduíche» entre 2 anticorpos (anticorpos 115D8 fixados e anticorpos DF3 marcados). O valor de *cut-off* considerado foi 27 U/ml, previamente definido.

Quanto ao valor de CA 15.3, nos 6 meses que antecederam o diagnóstico de metastização, foram distinguidos 2 grupos: **1)** CA 15.3 ≤ 27 U/ml (negativo); **2)** CA 15.3 > 27 U/ml (positivo).

Quanto à determinação seriada do MT foram distinguidos 4 grupos, conforme a evolução

do valor de CA 15.3 (comparando o valor considerado no período prévio à metastização com as determinações nos 6 meses subsequentes): **1)** subida mas sem duplicação; **2)** duplicação num período inferior ou igual a 180 dias; **3)** duplicação num período superior a 180 dias; **4)** doseamento mantido ou descida.

Foram distinguidos 4 perfis IHQ diferentes: **1)** RE e/ou RP positivos e HER-2 negativo; **2)** RE e/ou RP positivos e HER-2 positivo; **3)** RE e RP negativos e HER-2 positivo; **4)** Triplos negativos, ou seja, RE, RP e HER-2 negativos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi feita com recurso aos programas Microsoft Office Excel 2007 e SPSS versão 13.0.

Foi feita a caracterização geral da amostra através de análise descritiva.

Foi usado o teste estatístico Kruskal Wallis, para cálculo do Chi Square, para avaliar a correlação entre duas variáveis: perfil imunohistoquímico **versus** CA 15.3 (positivo ou negativo); perfil IHQ **versus** evolução do CA 15.3; local de metastização **versus** CA 15.3 (positivo ou negativo); local de metastização **versus** evolução do CA 15.3.

Foi ainda avaliada a sensibilidade do MT para detectar metástases em função do perfil IHQ e do local de metastização. Para isso, calculou-se a percentagem de doentes em que o CA 15.3 positivou para cada perfil IHQ e para cada local de metástases, únicas ou múltiplas.

Caracterização geral da amostra: No total, apresentaram critérios de inclusão, 68 doentes, com datas de diagnóstico variando entre Junho de 1997 e Março de 2009. A idade das doentes à data

do diagnóstico variou entre 30 e 84 anos, com média de 56,7. Aquando do diagnóstico, 66,2% (45) das doentes estavam na menopausa. Relativamente ao estágio clínico à data de diagnóstico, 32,4% (22) das doentes foram estadiadas em IIIb e 22,1% (15) no estágio I (ver tabela I).

Tabela I: Caracterização geral da amostra

Características das doentes	n= 68
Idade à data de diagnóstico	Média=56,67 [30-84] anos
Estado Menopausa	Pré – 33,8 % (23) Pós – 66,2% (45)
Estádio clínico à data de diagnóstico	I= 22,1% (15) IIa= 13,3% (9) IIb=19,1% (13) IIIa=13,2% (9) IIIb=32,4% (22)

Características histológicas:

Nesta amostra, o tipo histológico mais frequente foi carcinoma ductal invasivo, em 89,7% (61) seguido de carcinoma lobular invasivo em 8,8% (6). Quanto ao grau histológico encontrado, foi maioritariamente G2, em 52,9% (36) seguido de G3 em 26,5% (18). (ver tabela II)

Tratamento realizado

Das 68 doentes incluídas na amostra 39,7% (27) foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Foram submetidas a mastectomia radical modificada 75% (51) das doentes e as restantes

realizaram cirurgia conservadora da mama, com esvaziamento axilar em 16,2% (11) dos casos e pesquisa de gânglio em 8,8% (6) casos.

Terapêutica adjuvante foi realizada por 92,6% (63) doentes. Quimioterapia adjuvante foi realizada por 54,4% (37) das doentes e 64,7% (44) foram submetidas a radioterapia. Hormonoterapia foi administrada a 35,3% (24) da amostra. (ver tabela III)

Tabela II: Características histológicas

Tipo Histológico	CDI – 89,7% (61)
	CLI – 8,8% (6)
	CLP– 1,5% (1)
Grau Histológico	G1 – 8,8% (6)
	G2- 52,9% (36)
	G3 – 26,5% (18)
	Não determinado – 11,8% (8)

(CDI: carcinoma ductal invasivo; CLI: carcinoma lobular invasivo; CLP: carcinoma lobular variante pleomórfica).

Tabela III: Tratamento realizado

Tipo Tratamento	n=68
Quimioterapia neoadjuvante	Sim- 39,7% (27)
	Não- 60,3% (41)
Cirurgia	Mastectomia radical modificada - 75% (51)
	Conservadora + esvaziamento axilar - 16,2% (11)
	Conservadora + gânglio sentinela - 8,8% (6)
Adjuvante	QT – 54,4% (37)
	RT – 64,7 (44)
	HT – 35,3% (24)
	Nenhum – 7,4% (5)

(QT: quimioterapia; RT: radioterapia; HT: hormonoterapia).

RESULTADOS

Imunohistoquimicamente, foi analisada a marcação para RE, RP e HER-2. Nesta amostra, os tumores eram maioritariamente RE e/ou RP positivos e HER-2 negativo, 38,2% (26). Os triplos negativos representaram 29,4% (20) dos casos. (ver tabela IV)

Quanto à sensibilidade do CA 15.3 para detecção de metastização foi no total da amostra de 64,7%. Para cada um dos perfis IHQ, a maior sensibilidade revelou-se perante tumores RE e RP negativos e HER-2 positivo, 72,7%. (ver tabela IV)

Relativamente à evolução do CA 15.3 após o diagnóstico de metástases a maioria dos doseamentos diminuiu ou manteve-se estável, com excepção do perfil RE e/ou RP positivo e HER-2 positivo, que em 45,5% (5) se constatou uma duplicação do CA 15.3 num período superior a 180 dias. (ver tabela V)

Tabela IV: Perfil IHQ e CA 15.3.

IHQ	CA 15.3 positivo	CA 15.3 negativo	Total	Sensibilidade CA15.3
RE e/ou RP+ HER-2 -	23,5%(16) 61,5%	14,7%(10) 38,5%	38,2%(26) 100%	61,5% (16/26)
RE e/ou RP+ HER-2 +	10,3%(7) 63,6%	5,9%(4) 36,4%	16,2%(11) 100%	63,6% (7/11)
RE e RP - HER-2 +	11,8%(8) 72,7%	4,4%(3) 27,3%	16,2%(11) 100%	72,7% (8/11)
Triplo Negativo	19,1%(13) 65%	10,3%(7) 35%	29,4%(20) 100%	65% (13/20)
Total	64,7%(44) 64,7%	35,3%(24) 35,3%	100%(68) 100%	64,7% (44/68)

Tabela V: Perfil IHQ e evolução do CA 15.3

IHQ	CA 15.3 ↑ mas não duplicou	CA 15.3 duplicou, ≤180dias	CA 15.3 duplicou, >180dias	CA 15.3 ↓ ou =	Total
RE e/ou RP+ HER-2-	5,9% (4) 15,4%	2,9% (2) 7,7%	11,8% (8) 30,8%	17,6% (12) 46,2%	38,2% (26) 100%
RE e/ou RP+ HER-2+	1,5% (1) 9,1%	1,5% (1) 9,1%	7,4% (5) 45,5%	5,9% (4) 36,4%	16,2% (11) 100%
RE e RP- HER-2 +	0% (0) 0%	0% (0) 0%	7,4% (5) 45,5%	8,8% (6) 54,5%	16,2% (11) 100%
Tripló negativo	4,4% (3) 15,0%	1,5% (1) 5,0%	10,3% (7) 35,0%	13,2% (9) 45,0%	29,4% (20) 100%
Total	11,8% (8)	5,9% (4)	36,8% (25)	45,6% (31)	100,0% (68)

(Legenda: ↑: aumentou; ↓ou=: diminui ou manteve-se igual; ≤ menos ou igual a; > mais de)

Na maioria das doentes 31,5% (22) a progressão da doença com metastização ocorreu com aparecimento de metástases múltiplas. Em 26,9% (18) houve metastização óssea e em 14,9% (10) metastização pulmonar. Detectaram-se recidivas loco-regionais em 9% (6) das doentes (ver tabela VI).

Relativamente à sensibilidade do CA 15.3, foi de 100% no caso de metástases cerebrais isoladas, sendo de ressaltar que representavam apenas 6% (4) dos casos. A sensibilidade de detecção de metástases ósseas e locorregionais foi respectivamente 72,2% e 66,7% sendo a sensibilidade mais baixa para detecção de metástases hepáticas (50%). (ver tabela VI)

Tabela VI: Local de metastização e CA 15.3

Metástases	CA 15.3 Positivo	CA 15.3 Negativo	Total	Sensibilidade CA 15.3
Múltiplas	19,4% (13) 61,9%	12,1% (9) 38,1%	31,5%(22) 100%	59,1% (13/22)
Ósseas	19,4%(13) 72,2%	7,5%(5) 27,8%	26,9% (18) 100%	72,2% (13/18)
Pulmonares	9,0%(6) 60%	6,0%(4) 40%	14,9%(10) 100%	60% (6/10)
Hepáticas	6,0%(4) 50%	6,0%(4) 50%	11,9%(8) 100%	50% (4/8)
Locoregionais	6,0%(4) 66,7%	3,0%(2) 33,3%	9,0%(6) 100%	66,7% (4/6)
Cerebrais	6,0%(4) 100%	0%(0) 0%	6,0%(4) 100%	100% (4/4)
Total	65,7%(44) 65,7%	34,3%(24) 34,3%	100%(68) 100%	64,7% (44/68)

O objectivo principal deste trabalho é determinar uma possível correlação entre determinado perfil IHQ de cancro da mama e o aumento do marcador tumoral acima do *cut-off*, no período que antecedeu no máximo 6 meses o diagnóstico de metastização. Correlacionando estas duas variáveis não obtivemos uma relação ($p=0,935$). Também a possível correlação entre perfil IHQ e evolução dos doseamentos seriados de CA 15.3 foi estatisticamente não significativa ($p=0,708$).

Correlacionando a positividade do MT, no período de até 6 meses prévios ao diagnóstico de metástases com os diferentes locais de metastização, não obtivemos uma relação

estatisticamente significativa ($p=0,619$). Foi ainda avaliada a possível correlação entre a evolução dos doseamentos séricos de CA 15.3, em função do local das metástases, sem obtenção de significado estatístico ($p=0,482$).

DISCUSSÃO

É objectivo de investigação na área da Oncologia o desenvolvimento de testes bioquímicos para ajudar no rastreio e diagnóstico precoce, avaliar o prognóstico, prever a resposta à terapêutica e monitorizar os pacientes. Neste contexto, não houve ainda ensaios capazes de demonstrarem benefícios significativos dos marcadores tumorais (MT) no diagnóstico precoce ou rastreio na população em geral. Contudo, os MT podem ter um papel importante no diagnóstico e monitorização de doença metastática ou avaliação da resposta à terapêutica, em grupos seleccionados de doentes.¹¹ Os MT são biomarcadores em circulação, segregados ou libertados pelas células tumorais ou pelo seu micro-ambiente, mais ou menos específicos dessas células. Os autores C. Mathelin et al, consideram que a quantidade de MT circulante, detectável num fluido biológico, é uma estimativa indirecta da massa tumoral ou da agressividade do tumor, permitindo assim a avaliação da progressão tumoral e/ou da eficácia terapêutica. Mas o MT só excepcionalmente é útil para rastreio ou para detecção precoce de um cancro num estágio curável, em doentes assintomáticos ou pouco sintomáticos, como o PSA (*prostate specific antigen*) no cancro da próstata.¹⁰

Para o cancro da mama, o CEA foi por muito tempo o MT mais utilizado, mas actualmente os marcadores mais utilizados são os que medem os níveis circulantes de fragmentos de MUCI-PEM (*polymorphic epithelial mucin*), como o CA 15.3.¹⁰ O CA 15.3 não é um marcador específico do cancro da mama, podendo encontrar-se valores superiores ao normal em 6% de pessoas saudáveis e falsos positivos podem também encontrar-se em patologias benignas (mamárias, hepáticas, endócrinas, etc.) e patologias malignas extramamárias (ováricas, colorectais, hepatobiliares, pulmonares, etc.). Além de limitada especificidade, também lhe é apontada limitada sensibilidade, pois menos de 1/3 das doentes com cancro da mama não metastático têm valores de MT superior ao *cut-off*. Pela sua baixa sensibilidade e especificidade,

o Ca 15.3 não deverá ser usado como teste de rastreio ou diagnóstico precoce de cancro da mama.¹⁰

A Sociedade Americana de Oncologia publicou em 2007 uma actualização das recomendações do uso de marcadores tumorais no cancro da mama, publicadas em 2000. Consideraram 13 marcadores tumorais, alguns que demonstraram utilidade na clínica e são usados na prática (como CA 15.3, CA 27.29, CEA, RE, RP, HERB2) e outros (como p53, catepsina D, ciclina E) com insuficiente evidência para ser usados na clínica.¹⁴

O interesse dos MT, principalmente do CA 15.3, é actualmente limitado ao diagnóstico de metástases e à avaliação da eficácia terapêutica em casos de doença generalizada e utilizados não isoladamente, mas em conjunto com a clínica e outros exames complementares de diagnóstico. Não deve ser usado como teste de rastreio do cancro da mama na população nem para investigação diagnóstica em caso de suspeita de patologia mamária.¹⁰

Harris et al, consideram a evidência actual insuficiente para recomendar o uso de MT como CA 15.3 ou CA 27.29 isoladamente para monitorizar a resposta ao tratamento no cancro da mama metastático. Contudo, na ausência de doença mensurável, um aumento do CA 15.3 ou do CA 27.29, poderá ser usado como indicador de insucesso terapêutico. A interpretação destes MT deve ser feita com cuidado durante as primeiras 4 a 6 semanas de um novo tratamento, pois aumentos paradoxais podem acontecer.¹⁴ Esta discordância nos valores do MT pode acontecer devido a um aumento transitório do CA 15.3, designado efeito *spike* explicado por uma libertação inicial de MUCI-PEM, em caso de destruição tumoral importante pela terapêutica anti-tumoral. Os fragmentos circulantes têm uma semi-vida de 8 a 10 dias e o seu aumento, variável em intensidade e duração (1 a 3 meses) pode ser difícil de distinguir de progressão da doença e ineficácia do tratamento, pelo que será inútil dosear o MT imediatamente após terapêuticas citotóxicas.¹⁰

Sabendo que um número significativo de cancros da mama metastizam sem cursarem com aumento do CA 15.3, pretendeu-se com este trabalho avaliar se algumas características imunohistoquímicas dos tumores estavam ou não associadas às variações séricas do CA 15.3, o que poderia justificar o doseamento deste MT no seguimento das portadoras desse tipo de tumores. Utilizando o teste Chi-square para correlação destas 2 variáveis obtivemos um resultado estatisticamente não significativo ($p=0,935$). No global, o CA 15.3 positivou em 64,7% das doentes. Em cada perfil IHQ, a sensibilidade do CA 15.3 na detecção de metástases foi de 61,5% para os tumores RE e/ou RP positivos e HER-2 negativo, 63,6% quando RE e/ou RP e HER-2 positivos, 65% se triplos negativos e a maior sensibilidade, 72,7%, verificou-se quando HER-2 positivo e RH negativos.

São ainda relativamente pouco frequentes as publicações acerca deste tema. Em Outubro de 2009, Y. Bensouda et al, publicaram um artigo original com base numa análise retrospectiva, correlacionado a prevalência do aumento de CA 15.3, aquando da metastização de cancro da mama, com os receptores hormonais e HER-2. O CA 15.3 encontrava-se aumentado em 62% das doentes com diagnóstico de metástases, estando a positividade para receptores hormonais fortemente correlacionada com esse aumento ($p<0,0001$). Aquando da metastização o CA 15.3 estava aumentado em 69% dos casos de RH positivos e HER-2 negativo, 56% dos RH e HER-2 positivos, 46% dos RH negativos e HER-2 positivo e apenas em 41% nos casos de triplos negativos. Estes autores concluíram que o CA 15.3 apresenta elevação variável aquando da metastização, sendo dependente do estado de receptores hormonais.¹⁵

No cancro da mama, o valor sérico do CA 15.3 tem sido correlacionado com o estágio, sendo tão mais elevado quanto mais avançada a doença. Quanto à evolução do MT, uma primeira evolução metastática pode coincidir com elevação do CA 15.3. O atraso entre a elevação do MT e a detecção das primeiras metástases pode variar de alguns meses a mais de um ano. Mesmo que o doseamento sistemático do MT não seja consensual na vigilância de doentes

tratadas por cancro da mama, será lícito questionar sobre a potencial utilização destes doseamentos, quando não estão disponíveis novos tratamentos que permitam prolongar a sobrevivência de doentes metastizadas em caso de diagnóstico precoce.¹⁰ Uma ferramenta útil para confirmar a suspeita de metástases assintomáticas, perante o aumento do MT, será a PET-FDG^{F18}, permitindo a instituição precoce de terapêutica dirigida. No entanto, os seus benefícios em termos de impacto na sobrevivência e melhoria da qualidade de vida não foram ainda claramente demonstrados.¹³

No nosso estudo, correlacionando os diferentes locais de metastização com o valor de CA 15.3 positivo versus negativo, a relação não foi estatisticamente significativa, assim como a correlação com a evolução temporal de CA 15.3, no período após o diagnóstico de metástases.

A elevação do CA 15.3 varia significativamente com a localização da primeira recorrência. Na nossa amostra, o CA 15.3 revelou no global uma sensibilidade de 64,7% para detecção de metástases, sendo mais elevada perante metástases cerebrais (100%). A sensibilidade para metástases ósseas e recorrências locorregionais foi respectivamente 72,2% e 66,7%, sendo menos sensível no caso de metástases hepáticas (50%).

Segundo C.Mathelin et al, este MT tem revelado sensibilidade elevada, 68 a 81%, superior aos valores usuais, para metástases ósseas, 75% para metástases hepáticas e 50 a 70% para metástases pulmonares. Contudo, tem revelado sensibilidade medíocre, cerca de 20%, em caso de recorrência locoregional isolada.¹⁰

Numa análise retrospectiva que incluiu 733 casos, J.Wojtacki et al, mostraram uma elevada sensibilidade do CA 15.3 na detecção precoce de metástases por cancro da mama, sendo de 100% no diagnóstico precoce de metástases ósseas, confirmadas por cintigrama osteo-articular. A sensibilidade do CA 15.3 foi maior nos casos de metástases hepáticas ou ósseas, intermédia nos casos de metástases múltiplas ou pulmonares, sendo mais baixa perante

metastização ganglionar supraclavicular. Nesse estudo, pacientes com metástases à distância apresentavam valores de CA 15.3 significativamente mais elevados, comparativamente com recorrências locoregionais ou na ausência de recorrência. Os valores médios mais elevados de CA 15.3 constaram-se nos casos de metástases hepáticas ou múltiplas. O aumento de CA 15.3 em doentes com metastização precedeu o diagnóstico clínico de recorrência, em média, 9 meses. Contudo, os autores desse estudo, concluíram que atendendo ao número limitado da amostra e dado que as publicações prévias não demonstraram impacto na sobrevivência ou qualidade de vida das doentes resultante dos doseamentos seriados de CA 15.3 durante o seguimento, modificações no tratamento não devem ser decididas apenas com base no aumento isolado de CA 15.3¹³

Laessig et al, avaliando a importância do CEA e CA 15.3 durante a progressão de doentes com cancro da mama metastático e em pacientes com múltiplas metástases demonstraram proporcionalmente mais valores de CA 15.3 positivos do que metástases únicas (81,2% versus 51,4%). Também o envolvimento visceral cursa mais frequentemente com elevação do MT do que o envolvimento ósseo ou de tecidos moles.⁴

Como limitações do nosso trabalho, pode referir-se o tamanho da amostra (n=68), dado a maioria dos processos consultados terem sido excluídos por não cumprirem simultaneamente os 3 critérios de inclusão (caracterização IHQ para RH e HER-2, metastização e doseamento seriado de CA 15.3 no período pós metastização). Por se tratar de uma análise retrospectiva, a colheita de dados fica limitada ao registado nos processos clínicos, inicialmente manuscritos e desde 2005, em registo informático. De realçar também que o valor de CA 15.3 considerado, aquando do período de metastização, ter sido colhido em intervalos que variaram de 6 meses a 1 dia da data de diagnóstico de metástases, sendo dependentes da data da consulta de follow up ou ida ao serviço de urgência ou eventual internamento, por sintomas relacionados. A avaliação da evolução do valor inicial de Ca 15.3, através dos doseamentos séricos subsequentes, ficou

limitada por não ser possível avaliar em todos os processos a influência dos tratamentos a que as doentes foram submetidas nesse período, para eventual tratamento das metástases.

CONCLUSÃO

Este estudo confirma a utilidade do CA 15.3 para identificar precocemente o desenvolvimento de metástases em doentes com cancro da mama, com sensibilidade de 64,7%, à semelhança do descrito na literatura (50-80%). Na nossa amostra, não foi evidenciada a correlação entre os RH positivos e a positividade do CA 15.3, aquando da metastização, como referido em artigos recentes. Não se identificou nenhum perfil IHQ mais frequentemente associado a aumento do CA 15.3.

De acordo com as publicações, demonstrou-se elevada capacidade de detecção para as metástases ósseas, o que o nosso trabalho corroborou, mas contrariamente ao referido por alguns autores, a nossa amostra mostrou elevada sensibilidade do CA 15.3 nas recorrências locorregionais e baixa sensibilidade na detecção de metástases hepáticas.

Ressalvando o número reduzido da amostra e as limitações inerentes a um estudo retrospectivo, consideramos que o doseamento do CA 15.3 deve ser incluído, por rotina, no seguimento de doentes com cancro da mama e não apenas em doentes com um perfil IHQ específico, visto não ter sido demonstrada qualquer correlação com um perfil em particular.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Aide N, Huchet V, et al (2007). Influence of Ca 15-3 blood level and doubling time on diagnostic performance of F18 FDG PET in breast cancer patients with occult recurrence. *Nuclear medicine communications* 28: 267-272.
- 2 - Grassetto G, Fornasiero A, et al (2010). ¹⁸F-FDG-PET/CT in patients with breast cancer and rising Ca 15-3 with negative conventional imaging: A multicentre study. *Eur J Radiol*, 2010 May 21.
- 3 – Gervásio H, Braga S, et al (2009). Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama. 14-16; 72-75
- 4 – Laessig D, Nagel D, et al (2007). Importance of CEA and CA 15-3 during Disease Progression in Metastatic Breast Cancer Patients. *Anticancer Research* 27: 1923-1968.
- 5 - Soerjomataram I, Marieke WJ, et al (2008). An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 107:309–330.
- 6 - Yin WJ, LU JS, et al (2009). Clinicopathological features of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 115(2):325-33.
- 7 - Fisher B, Dignam J, et al (2001). Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 93(9):684-90
- 8 - Takeuchi H, Tsuji K, et al (2005). Prediction of early and late recurrence in patients with

breast carcinoma. *Breast Cancer* 12 (3): 161-5.

9 - Ricci SB, et al (2000) Long-term relapses of breast cancer: a neglected but important issue. *Medical Hypotheses*; 54(3):425-6.

10 - Mathelin C, Koehl C, Rio M-C (2006). Circulating proteinic biomarkers and breast cancer - Marqueurs protéiques circulants et cancer du sein. *Gynecologique Obstétrique and Fertilité* 34: 638-646.

11 - Baskic D, Ristic P, et al (2007). Clinical evaluation of the simultaneous determination of Ca 15.3, Ca 125 and HER2 in breast cancer. *Biomarkers*, 12 (6): 657-667.

12 - Martin A, Corte MD, et al (2006). Prognostic values of pre-operative serum Ca.3 levels in breast cancer. *Anticancer Research* 26: 3965-3972.

13 - Wojtacki J, Kruszewski WJ, et al (2001). Elevation of serum Ca 15-3 antigen: an early indicator of distant metastasis from breast cancer - retrospective analysis of 733 cases. *Przegl Lek* 58 (6): 498-503.

14 - Harris L, Fritsche H, et al (2007). American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25_ 5287-5312.

15 - Bensouda Y, André F, et al (2009). Prevalence of elevated serum Ca 15-3 at time of metastatic relapse of breast cancer and correlation with hormone receptor status. *Bulletin du cancer*, Volume 96, Number 10: 923-8.