

Associação do c-erbB-2 com Linfonodos Axilares e Outros Fatores Prognósticos no Câncer de Mama

Her2 Association with Axillary Nodes and Other Prognostic Factors in Breast Cancer

Omar Moreira Bacha*
Cláudio Galeano Zettler**
Fabiana Gonzalez***
Simão Grossmann****

Resumo

O proto-oncogene c-erbB-2, Her2/neu, tem sido relacionado a um pior prognóstico no carcinoma mamário, a uma resposta maior e, em alguns casos, seletiva a certas drogas como o anticorpo monoclonal trastuzumab. O trabalho visa estabelecer relação entre o c-erbB-2 e fatores de mal prognóstico no câncer de mama. Foi realizado estudo transversal de março 2000 a fevereiro 2001, com base em prontuários médicos, verificando a associação entre c-erbB-2 e outros fatores de mal prognóstico no carcinoma mamário como comprometimento de linfonodos axilares, tamanho tumoral, grau histológico, entre outros. O c-erbB-2 apresentou correlação estatisticamente significativa com tamanho tumoral $p=0,043$ e comprometimento axilar $p=0,044$. De 11 pacientes com mais de 10 linfonodos comprometidos, 10 apresentaram positividade para o c-erbB-2. Não houve relação estatisticamente significativa com outros fatores de pior prognóstico. O proto-oncogene c-erbB-2, quando amplificado no carcinoma mamário apresenta relação significativa com o maior tamanho tumoral e comprometimento axilar.

Palavras-chave

c-erbB-2, fatores prognósticos, câncer de mama, oncogenes.

Abstract

The proto-oncogene Her2 has been linked with a worse prognosis in breast cancer and to a better and selective treatment with certain drugs, like monoclonal antibody trastuzumab. This study aim to establish a relation between Her2 and other factors that predict a worse prognosis in breast cancer. Transversal study, realized from march 2000 to february 2001, using medical reports to establish the association between Her2 and other factors of worse prognosis in breast cancer like axillary nodes, tumor size, histologic grade, among others. There was positive correlation between Her2 and tumor size, $p=0.043$ and axillary positive nodes $p=0,044$. From 11 patients with more than 10 positive nodes, 10 patients were positive to Her2. There wasn't statistical correlation with others prognostic factors. The proto-oncogene Her2/neu, when amplify in breast cancer correlates significantly with tumor size and axillary positive nodes.

Key words

Her2, prognostic factors, breast cancer, oncogene.

INTRODUÇÃO

O proto-oncogene c-erbB-2 ou HER2/neu é um membro da

* Especialista em Mastologia e Ginecologia pela AMB
** Doutor em Patologia, Professor da Pós-Graduação da FFFCMPA, Professor Adjunto da Universidade Luterana do Brasil
*** Residente de Ginecologia Santa Casa de Porto Alegre
**** Mastologista, Preceptor do Serviço de Mama do Hospital Santa Rita.

família erbB. Em aproximadamente 30% dos tumores de mama esse gene tem-se mostrado amplificado. Ele produz uma glicoproteína de 185kD, que se expressa em baixos níveis nas células epiteliais normais do tecido mamário, e pode estar amplificado em células tumorais(1) Ao se ligar na célula, essa proteína ativa a cascata da tirosina-quinase, levando a um aumento da divisão e da diferenciação das células tumorais (1,2).

A utilidade clínica, prognóstica e preditiva desse proto-oncogene vem sendo insistentemente pesquisada, e correlacionada maior agressividade da doença(3), sendo relacionado com maior recorrência em tumores T1N0M0(4) e tendo forte associação com tumores inflamatórios da mama(5). Além disso, tem sido associado com maior resposta a antracíclicos e resistência a terapia endócrina, além de ser alvo de terapêutica específica com anticorpos monoclonais(3).

O tratamento adjuvante no câncer de mama deve ser proposto a pacientes de maior risco, contudo fatores de risco tradicionais (comprometimento axilar e tamanho tumoral) são, muitas vezes, pouco acurados, gerando a necessidade de fatores de risco mais precisos(6). Atualmente o mais relevante fator utilizado para estimar o risco de recidiva, permanece sendo o comprometimento axilar, sabendo-se que quanto maior o número de linfonodos positivos para carcinoma pior o prognóstico(7). Nas pacientes sem envolvimento axilar, o maior tamanho tumoral(8) e grau histológico, são fatores de pior prognóstico (8,9). Outros fatores como negatividade dos receptores hormonais(10,11), invasão linfática peritumoral (12), invasão vascular (13), idade (<40 anos pior prognóstico)(11,14) e a raça negra (15), também estão associados a um pior prognóstico em maior ou menor escala.

Assim, o trabalho visa estabelecer uma possível associação entre pacientes que apresentarem c-erbB-2 positivo com a presença de linfonodos axilares positivos e outros fatores de mal prognóstico em câncer de mama.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo realizado no Hospital Santa Rita de Porto Alegre, com base em análise de prontuários de pacientes.. Prontuários selecionados entre março de 2000 a fevereiro de 2001, data em que se iniciou a análise imuno-histoquímica de c-erbB-2 nesta instituição. Delineou-se um estudo transversal

Foram selecionados todos os prontuários deste período nos quais foi realizada cirurgia para câncer de mama invasor e nos quais outros fatores previamente definidos para o prognóstico de câncer de mama tivessem sido revisados. O único fator que excluía o paciente era a ausência de análise do C-erbB-2. Pacientes com c-erbB-2 positivo eram considerados quando com 3 cruzes, os demais sendo c-erbB-2 negativos. Fatores como o tamanho do tumor, número de linfonodos comprometidos na axila, grau histológico, receptores hormonais de estrogênio e progesterona, idade dos pacientes, raça, invasão linfática e/ou vascular foram revisados e comparados. Quando estes fatores não estavam presentes no prontuário do paciente eles eram considerados perdidos e não entravam na análise estatística.

Os indivíduos foram separados em idade menor de 40 anos e maior de 40 anos. O tamanho do tumor seguiu o estadiamento TNM. Sendo dividido em T1, T2, T3 e T4. O número de linfonodos axilares foi dividido em negativos, 1 a 2 linfonodos, 3 a 9 linfonodos e 10 ou mais. Quanto ao grau histológico de Bloom e Richardson, dividiu-se em grau I, II e III. Receptores de estrogênio e progesterona, invasão linfática e vascular foram divididos em positivos e negativos. Para a variável raça dividiu-se o grupo entre negros e outras.

Após, todos estes fatores foram comparados com a presença ou ausência de c-erbB-2, sendo então realizada uma possível associação de pior prognóstico. Assim tumores de alto grau, T3 ou T4, com maior número de linfonodos positivos, pacientes jovens, receptores hormonais negativos, que apresentassem invasão vascular ou linfática e de raça negra, quando apresentavam positividade para c-erbB-2 indicariam um pior prognóstico desse oncogene.

Foi realizada uma análise estatística utilizando-se o teste qui-

quadrado de Pearson e teste exato de Fischer, quando necessário, com o programa SPSS ("Statistical Package for Social Science"), com o apoio do Comitê de Ética e Pesquisa da ISCMPA.

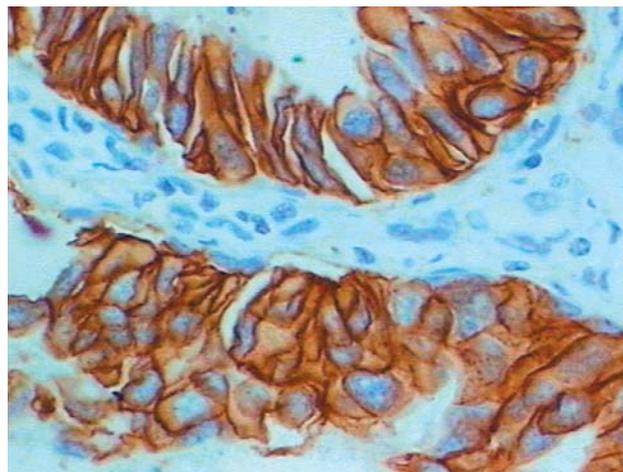


Figura 1. Imuno-histoquímica positiva para c-erbB-2

RESULTADOS

Foram analisados 115 prontuários de pacientes, operados entre março de 2000 e fevereiro de 2001. A tabela 1 expressa a frequência de cada fator analisado, em alguns prontuários não constava determinada característica, assim aparece na tabela como perdido.

Tabela 1
Características dos Pacientes

Fator Analisado	Característica	Número	Porcentagem (%)
Sexo	Homens	0	0
	Mulheres	115	100
Idade	< 40 anos	9	7,8
	> 40 anos	106	92,2
Raça	Outras	113	98,3
	Negros	2	1,7
Tamanho Tumoral	T1	29	25,2
	T2	38	33
	T3	7	6,1
	T4	15	13
	Perdidos	26	22,6
Grau Histológico	I	9	7,8
	II	13	11,3
	III	58	50,5
	Perdidos	36	30,4
RE Estrogênio	+	76	66,1
	-	37	32,2
	Perdidos	2	1,7
RE Progesterona	+	59	51,3
	-	54	47
	Perdidos	2	1,7
Invasão Vascular	+	2	1,7
	-	92	80
	Perdidos	21	18,3
Invasão Linfática	+	51	44,3
	-	42	36,5
	Perdidos	22	19,1
Linfonodos Axila	Negativos	62	53,9
	1-2	23	20
	3-9	17	14,8
	10 ou +	11	9,6
C-ErbB-2	Perdidos	2	1,7
	Positivo	61	53
	Negativo	54	47

Todos os pacientes eram mulheres. A idade média foi de 57,5 anos, sendo a menor 25 anos e a maior 97 anos. Somente 7,8% (9 pacientes) dos pacientes tinham menos de 40 anos, fator considerado de pior prognóstico. Quando comparado com c-erbB-2 não houve correlação estatística ($p=1$). A raça predominante foi outras com 113 pacientes, sendo somente dois pacientes negros, o que dificultou uma melhor análise ($p=1$). A porcentagem de c-erbB-2 positivo foi de 53% das pacientes (61 pacientes) e negativo em 47% (54 pacientes).

Quanto ao tamanho, foi verificado em 89 dos 115 prontuários avaliados. No estadio T1 se encontravam 29 pacientes, destes 11 tinham c-erbB-2 positivo e 18 tinham c-erbB-2 negativo. No estadio T2 se encontravam 38 pacientes, 20 com c-erbB-2 positivo e 18 com c-erbB-2 negativo. No estadio T3 se encontravam 7 pacientes, sendo 6 com c-erbB-2 positivo e somente 1 negativo. No estadio T4 se encontravam 15 pacientes, 11 positivos e 4 com c-erbB-2 negativo. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o tamanho tumoral e a positividade com c-erbB-2 ($p=0,043$) (Tabela 2).

Tabela 2
Tamanho Tumoral

Tamanho	C-ERBB-2 Positivo	C-ERBB-2 Negativo	
T1	11	18	
T2	20	18	
T3	6	1	
T4	11	4	$P=0,043$

O grau tumoral não demonstrou uma associação estatisticamente significativa com c-erbB-2. Grau I se encontravam 9 pacientes, 4 positivos e 5 negativos para c-erbB-2; grau II, 13 pacientes, sendo 11 positivos e 2 negativos para c-erbB-2 e grau 3, 58 pacientes, dos quais 31 se correlacionaram positivamente com c-erbB-2 e 27 foram c-erbB-2 negativos. Não houve correlação estatisticamente significativa ($p=0,106$) (Tabela 3).

Tabela 3
Grau Histológico

Grau	C-ERBB-2 Positivo	C-ERBB-2 Negativo	
I	4	5	
II	11	2	
III	31	27	$P=0,106$

Para receptores de estrógeno e progesterona não houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,083$ e $p=0,114$, respectivamente).

Quando comparado com invasão linfática, não houve correlação estatisticamente significativa com c-erbB-2 ($p=0,078$), apesar de haver uma tendência. Somente dois pacientes apresentavam invasão vascular e estes eram c-erbB-2 positivo. Não houve correlação estatisticamente significativa ($p=0,497$).

Quando, então, se comparou o c-erbB-2 com comprometimento da axila, encontrou-se o seguinte: de 62 pacientes com axila

negativa, 28 tinham c-erbB-2 positivo e 34 negativo; de 23 pacientes com 1 a 2 linfonodos positivos, 12 apresentavam c-erbB-2 positivo e 11 negativo; de 17 pacientes com 3 a 9 linfonodos, 10 tinham c-erbB-2 positivo e 7 negativo; de 11 pacientes que tinham 10 ou mais linfonodos comprometidos, 10 tinham c-erbB-2 positivo e somente 1 c-erbB-2 negativo. Esse achado foi estatisticamente significativo ($p=0,044$) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Tabela 4
Comprometimento Axilar

Axila (Linfonodos)	C-ERBB-2 Positivo	C-ERBB-2 Negativo	
negativos	28	34	
1-2	12	11	
3-9	10	7	
≥ 10	10	1	$P=0,044$

Quando comparado com a literatura, a média de c-erbB-2 nos tumores de mama foi de 53% (61 pacientes) das pacientes, enquanto a maior parte dos trabalhos encontra em média 30% (1, 16). Isto talvez se deva ao fato de esses tumores estarem em estadios mais avançados na época do diagnóstico, vide a alta porcentagem de pacientes com mais de 10 linfonodos axilares.

O presente trabalho utilizou a técnica de imuno-histoquímica, considerando c-erbB-2 positivo, quando escore 3+ (relacionado ao número de células imunocoradas e à intensidade da reação positiva), pois chega a 98% de concordância, quando se utiliza escore 3+ com o método de FISH (fluorescence in situ hybridization) (17). Dada a baixa correlação de escore 2+ com o método de FISH, somente há concordância em 12 a 29% das vezes (16,17), e já que não se dispunha de FISH complementar, escore 2+ foi considerado negativo.

Não foi possível correlacionar o c-erbB-2 com a raça negra, pois a maioria das pacientes eram caucasianas, tendo somente duas negras, podendo haver um erro β . Contudo, temos que considerar que a raça negra, quando considerada em uma análise multivariada, perde a significância estatística, sendo um fator de pior prognóstico controverso (15). O mesmo ocorreu com invasão vascular, a qual parece estar associado com diminuição da sobrevida livre de doença (13), mas que somente dois pacientes do estudo apresentaram. Idade menor que 40 anos (somente 9 pacientes) já foi demonstrado estar associada com pior prognóstico e maior incidência de c-erbB-2 positivo (11,14), novamente um erro β pode ter ocorrido. Quando comparamos invasão linfática peritumoral, a qual também parece estar associada com piora da sobrevida livre de doença, com c-erbB-2, há uma tendência estatística e aqui sim o número de pacientes insuficiente parece ter comprometido essa análise. Surpreendentemente o alto grau histológico, que se relaciona com piora da recorrência e mortalidade no tumor mamário(8,9), não mostrou uma associação estatística com o c-erbB-2, apesar de 58 pacientes serem de alto grau. Mais uma vez, no entanto, pode ter ocorrido um erro β , visto que 31 pacientes das 58 apresentaram correlação positiva. Receptores de estrógeno e progesterona negativos, não apresentaram associação estatisticamente significativa com c-erbB-2, isso talvez porque eles não sejam um fator de pior prognóstico tão importante quanto o próprio c-erbB-2 (4,10). O tamanho tumoral, fator de pior prognóstico definido quanto maior o tumor(8), mostrou uma associação estatisticamente significativa com o c-erbB-2, entre 22 pacientes com tumores T3 e T4, 17 apresentavam c-erbB-2

positivo. O c-erbB-2 apresentou uma associação estatisticamente significativa com os linfonodos axilares positivos, principal fator de pior prognóstico no carcinoma mamário(7), o que confirma a hipótese principal do estudo.

A presença de c-erbB-2 positivo parece predizer uma maior resposta a doxorrubicina(18) e também em associação com trastuzumab(20,21), anticorpo monoclonal com atividade específica para c-erbB-2. A associação de trastuzumab e doxetaxel para primeira ou segunda linha em carcinoma de mama metastático é demonstrada em um estudo de Tedesco (19), em que houve uma resposta em 63% em pacientes com c-erbB-2 3+.

Não se pode afirmar em um estudo transversal, ainda mais quando se realiza uma medida indireta de pior prognóstico com outros fatores estabelecidos, que o c-erbB-2 seja um fator de pior prognóstico. Contudo, trabalho clássico de Valagussa (7), mostra um prognóstico sombrio quando há 4 ou mais linfonodos acometidos, sobrevida em 10 anos de 25,6%. Em nosso estudo, de 11 pacientes com mais de 10 linfonodos acometidos, 10 tinham c-erbB-2 positivo. Esse achado não foi encontrado em outros trabalhos, provavelmente por tumores nesse estadio não serem tão comuns em países desenvolvidos, no entanto sugere fortemente que o c-erbB-2 possa ser um fator de prognóstico desalentador, devendo-se estar atento para a utilização de tratamentos adjuvantes já na presença de c-erbB-2 positivo, o que, em muitos casos, já apresenta suporte na literatura. Estudos prospectivos, no entanto, se fazem necessários.

REFERÊNCIAS

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. *Science* 1987; 235: 177.
- Cianga C, Cianga P, Cozma L. et al. Overexpression of the c-erbB-2 gene product is associated with prognosis factors in breast carcinoma. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2003; 107: 349-353.
- Menard S, Pupa SM, Campiglio M et al. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene* 2003; 22(42): 6570-6578.
- Joensuu H, Isola J, Lundin M. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3): 923-30.
- Parton M, Dowsett M, Ashley S et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast* 2004; 13(2): 97-103.
- van Diest PJ, van der Wall E, Baak JP. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol* 2004; 57(7): 675-81.
- Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 1978; 41(3): 1170-8.
- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow up. *J Clin Oncol* 1993; 11(11): 2090-100.
- Hopton DS, Thorgood J, Clayden AD et al. Histological grading of breast cancer; significance of grade on the recurrence and mortality. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15(1): 25-31.
- Yang JQ, Chen L, Xing TY. Relationship of oncogene C-erbB2 expression to ER, PR and PS2 in breast cancer and its prognostic significance. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 35(3): 334.
- Wong WW, Vijayakumar S, Weichselbaum PR. Prognostic indicators in node-negative early stage breast cancer. *Am J Med* 1992; 92(5): 539-48.
- Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(3): 454-66.
- Barbareschi M, Dalla Palma P, Bevilacqua P et al. Invasive node-negative breast carcinoma: multivariate analysis of the prognostic value of peritumoral vessel invasion compared to that of conventional clinico-pathologic features. *Anticancer Res* 1994; 14(5B): 2229-35.
- Sidoni A, Cavaliere A, Belleza G et al. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 2003; 12(4): 247-50.
- Eley JW, Hill HA, Chen VW et al. Racial differences in survival from breast cancer. Results of the National Cancer Institute Black/White Cancer Survival Study. *JAMA* 1994; 272(12): 947-54.
- Bacchi CE. Her-2/neu (C-erbB-2) e Câncer da Mama. *Rev Bras Matol* 2001; 11(4): 143-150.
- Bilous M, Ades C, Armes J et al. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study. *Breast* 2003; 12(2): 92-98.
- Campiglio M, Somenzi G, Olgiati C et al. Role of proliferation in HER2 status predicted response to doxorubicin. *Int J Cancer* 2003; 105(4): 568-73.
- Muss HB, Thor AD, Berry DA et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 331(3):1260-6.
- Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1071-7.
- Nihira S. Development of HER2-specific humanized antibody Herceptin (trastuzumab) *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2003; 122(6): 504-14.