

APLICABILIDADE CLÍNICA DOS RECEPTORES ESTEROÍDICOS EM NEOPLASIA



M.M. Bretani

Prof. Livre Docente — Depto. Cl. Med.

Sabe-se que apenas cerca de 30% dos carcinomas mamários regridem após manipulação endócrina. Esta manipulação inclui ovariectomia, adrenalectomia, hipofisectomia, tratamento com doses farmacológicas de estrógenos, andrógenos, progestinas e glicocorticóides (terapia aditiva). A razão do tratamento endócrino baseia-se na premissa de que estrógenos estimulam o crescimento de certos carcinomas, os quais são chamados de hormônio dependentes¹. A terapia endócrina representa o tratamento mais efetivo para o câncer de mama metastático, tanto em termos de duração, como da qualidade da remissão induzida. O problema clínico fundamental é porém, como distinguir pacientes que respondem das que não respondem antes do início da hormonoterapia, de maneira que a terapia endócrina seja reservada especificamente para as doentes com boa chance de resposta e as demais sejam encaminhadas à quimioterapia citotóxica.

Aceita-se atualmente que o melhor marcador biológico da hormônio dependência seja o receptor de estrógeno. Seu uso em clínica foi introduzido por Jensen² e baseia-se em estudos do mecanismo da ação estrogênica.

O mecanismo básico da ação do estrógeno e de todos os hormônios esteroídicos é a seguinte: o esteróide penetra na célula por difusão passiva ou por um processo ativo, ambas as possibilidades são aceitas³ e se liga a um receptor citoplasmático com as seguintes características: especificidade, alta afinidade, saturabilidade e peso molecular definido. O complexo resultante sofre uma mudança estrutural (ativação) antes da sua translocação para o núcleo onde se liga a aceptores cromatínicos. A ligação nuclear do complexo esteróide-receptor facilita a transcrição levando ao aumento de produção de várias espécies de RNA e ao aumento de síntese de proteína ou eventualmente de DNA e à divisão celular no tecido alvo⁴. O receptor é um pré-requisito para a ação do esteróide, sua ausência significa resistência ao hormônio.

Certos esteróides induzem crescimento celular e proliferação em alguns epitélios: do endométrio, da mama e da próstata. A mama normal sendo órgão alvo da ação estrogênica tem receptores para estrógeno. Quando um tumor se desenvolve em um tecido alvo de um determi-

nado hormônio, ele pode reproduzir exatamente o tecido de origem com todas as suas estruturas de resposta ao esteróide ou pode perder uma parte ou toda a sua população de receptores. Se a célula tumoral contiver receptores é potencialmente capaz de ser regulada pelo ambiente hormonal. Se perder seus receptores em consequência da transformação maligna, não será mais reconhecida como célula alvo pelo hormônio circulante e o controle endócrino será abolido⁵. Portanto, se o estrógeno induz o crescimento de células cancerosas contendo receptor de estrógeno, a diminuição do estímulo estrogênico nestas células ocasionaria regressão das mesmas.

A dosagem do receptor de estrógeno (ER) é normalmente feita em tumores primários, uma vez que nem sempre é possível fazê-lo no caso de metástase. Dados de vários laboratórios⁶ sugerem que o ensaio do ER no tumor primário prediz a resposta à subsequente terapia em caso de recorrência.

A incidência do receptor de estrógeno em uma amostra de carcinomas de mama primários de 450 pacientes da cidade de São Paulo (Hospital e Base do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer foi de 57%)⁷ e esta incidência que é a mesma em mulheres pós ou pré menopáusicas, está de acordo com a incidência norte-americana⁶. A concentração do receptor de estrógeno varia de zero a 1000 FM ($10^{1-5}M$)/mg de proteína citosólica. O receptor de estrógeno sedimenta a 8S em gradiente de sacarose a baixa força iônica e a 4S em alta força iônica⁸. Estas características são muito semelhantes às propriedades correspondentes do receptor no endométrio e miométrio normal⁹. A concentração do ER nas mulheres pós e pré-menopáusicas foi estatisticamente diferente: 95 ± 43 fM/mg de proteína (pós) e 26 ± 7 fM/mg de proteína (pré) ($p < 0.001$)¹⁰.

Esta variação depende em parte do estradiol e progesterona circulantes. Estradiol nas mulheres pré-menopáusicas ou estrona nas pós-menopáusicas induz a síntese do receptor de estrógeno. Progesterona diminui o n.º destes receptores¹¹. Nas mulheres pós-menopáusicas, a ausência de progesterona circulante faz com que o n.º de receptores de estrógeno seja muito maior.

Na tabela I vemos os dados coletivos de mais de 400 ensaios terapêuticos de 14 instituições usando diferentes métodos de ensaio de ER. Tumores contendo ER tem 55 a 60% de resposta à terapia ablativa a aditiva. Menos de 10% dos pacientes com ER negativo apre-

Laboratório de Oncologia Experimental, Faculdade de Medicina da USP. — Av. Dr. Arnaldo, 455 — 4.º — Cerqueira Cesar — São Paulo Fundação "Centro de Pesquisa de Oncologia" — Rua Oscar Freire n.º 2.396 — Cerqueira Cesar — São Paulo.

sentaram remissão objetiva a estes tipos de terapia. Está claro que o ensaio do ER é mais acurado quando o tumor é ER negativo. A possibilidade de resposta à terapia endócrina está relacionada não só à presença do receptor de estrógeno, mas também à concentração dos receptores medidos no tumor como mostra a tabela II (adaptada de McGuire)¹².

Dosagens negativas do receptor de progesterona efetuadas na fase luteal do ciclo menstrual devem ser interpretadas cuidadosamente.

Tabela 1 — Status de ER e resposta à terapia endócrina em 1.180 pacientes

Terapia Endócrina	Resposta/Total (%)			
	ER+		ER—	
Ooforectomia	53/91	(58%)	7/134	(5,2%)
Adrenalectomia	13/33	(39%)	0/29	(0%)
Adrenalectomia + Ooforectomia	56/91	(62%)	3/48	(6,3%)
Antiestrógeno	74/138	(54%)	14/97	(14%)
Andrógeno	22/53	(42%)	2/36	(5,6%)
Estrógeno	65/105	(62%)	4/64	(6,3%)
Hipofisectomia	18/37	(49%)	0/26	(0%)

Adaptado para (12)

Tabela 2 — Concentração de ER e resposta à terapia endócrina em câncer de mama

ER (fmol/mg de proteína citosólica)	Resposta/Total	Porcentagem
< 3	5/53	9
3 — 100	43/103	42
> 100	27/42	64
Soma	75/198	38

Adaptado para (12)

Várias teorias existem para explicar porque a resposta à terapia endócrina não atinge 100% nos tumores ER+

Independência hormonal em presença de receptor citosólico poderia advir de um defeito na translocação para o núcleo ou de eventos nucleares defeituosos. Em tecidos normais, estrógeno induz a síntese do receptor de progesterona (PR). Sendo PR um produto final da ação do estrógeno, a medida de PR em carcinomas humanos é uma maneira de se verificar a integridade funcional da via estrogênica¹³.

No nosso laboratório encontramos uma incidência de 60% de positividade para PR em carcinomas primários de mama⁷. A distribuição de ER e PR em 210 pacientes pós-menopáusicas e 113 pré-menopáusicas está mostrada na tabela III. A repartição dos tumores varia pouco com a idade. PR encontra-se em aproximadamente 70% dos casos de ER positivo. Quando ER é negativo somente 12% dos tumores tem PR como se poderia prever se a síntese de PR fosse um processo estrógeno dependente. A possibilidade de se encontrar PR em um tumor aumenta com o conteúdo crescente de ER. O nível médio de ER é menor em tumores que não apresentam PR (tabela IV). Biópsias com ambos os receptores tem apreciáveis quantidades de ambos. Nos tumores pertencentes ao grupo ER-PR+ o valor de PR também é menor, demonstrando que só após um certo nível basal, o receptor de progesterona é induzido pelo estrógeno¹⁰.

Tabela 3 — Distribuição dos tumores mamários contendo ER e PR em pacientes pós e pré-menopáusicas

	Pós-menopáusicas		Pré-menopáusicas	
	N	%	N	%
ER+PR+	78	52	30	38
ER+PR—	22	15	7	9
ER—PR+	15	10	12	15
ER—PR—	35	23	29	37
Total	150		78	

Tabela 4 — Média dos níveis de ER e PR em biópsias positivas para os receptores e status menopáusicas

Distribuição dos receptores	Pós-menopáusicas	
	ER (fmol/mg de prot)	PR (fmol/mg de prot)
ER+PR+	119 ± 100 ^a	146 ± 114 ^c
ER+PR—	57,36 ± 40 ^b	—
ER—PR+	—	71 ± 41 ^d
Pré-menopáusicas		
ER+PR+	31 ± 19 ^e	110 ± 103 ^g
ER+PR—	21 ± 6 ^f	—
ER—PR+	—	75,5 ± 54 ^h

a versus b p < 0.01 (t = 2,79)
e versus f n.s.
g versus h n.s.

centes ao grupo ER-PR+ o valor de PR também é menor, demonstrando que só após um certo nível basal, o receptor de progesterona é induzido pelo estrógeno¹⁰.

Em pacientes pré-menopáusicas, determinação dos receptores foi analisada em diferentes estágios do ciclo menstrual. Os resultados estão indicados na tabela V¹⁴

Tabela 5 — Frequência da positividade de ER e PR em mulheres pré-menopáusicas de acordo com o período do ciclo menstrual

	1 — 10 dias	11 — 20 dias	> 20 dias
ER+	17 (53%)	12 (57%)	6 (46%)
N	32	21	13
PR+	14 (53%)	12 (48%)	5 (40%)
N	26	25	15

O número de tumores contendo PR diminui muito na fase luteal. O receptor de progesterona induzido por estrógeno é inibido pela própria progesterona circulante.

Tabela 6 — Positividade de ER e PR e resposta à terapia endócrina

Receptor	Resposta/Total	Porcentagem
ER+PR+	87/112	77
ER+PR—	33/121	27
ER—PR+	6/13	46
ER—PR—	12/111	11

Adaptado para (12)

Acima de 77% dos pacientes com receptor de estrógeno e progesterona positivos respondem ao tratamento endócrino¹², como se demonstra na tabela VI

Estudos recentes revelaram que o ER tem também um valor prognóstico na recorrência e sobrevida das pacientes. Pacientes com tumores ER+ tem uma velocidade de recorrência maior e uma taxa de sobrevida também maior do que as ER negativas¹⁵, apesar da existência de determinantes clínicos de mau prognóstico.

Uma maneira alternativa de se determinar a funcionalidade dos receptores estrogênicos seria a determinação dos receptores nucleares. Recentemente nosso laboratório desenvolve ensaio para a determinação de receptores nucleares¹⁶. Os resultados são muito preliminares mas verificamos que existem tumores que só contêm ER citoplasmático, sugerindo que estes tumores sejam hormônio independentes em virtude de uma translocação defeituosa. Além do mais, certos tumores contêm receptores nucleares vazios, isto é, sem estrógeno ligado, um fenômeno que não é observado em tecidos alvo normais. Tais tumores não responderiam à terapia ablativa, uma vez que receptores nucleares livres funcionariam independentemente das mudanças no meio hormonal. Antiestrogênicos poderiam teoricamente ligar-se a estes receptores livres e desativá-los com subsequente regressão tumoral.

Informações sobre o valor preditivo de ER e PR em câncer de ovário e endométrio são ainda esparsas¹⁷. Terapia com progestágenos produz remissão objetiva em um terço das pacientes com câncer de endométrio avançado. Receptores de estrógeno e progesterona estão presentes em 41-80% das amostras de carcinoma¹⁸. Pacientes com grande quantidade de PR parecem responder melhor à administração de progestinas¹⁹. Em contraste, pacientes com doença avançada e com valores baixos de ER e PR nas biópsias, respondem melhor à quimioterapia citotóxica²⁰.

Estudos epidemiológicos²¹ e terapêuticos²² com altas doses de progestinas sugeriram a dependência hormonal de certos tumores malignos de ovário e a presença de ER e PR foi demonstrada em certo número (38%) destes tumores²³. Trabalhos relacionando concentrações de receptor com resposta terapêutica ainda não foram publicados, mas a distribuição dos receptores em tumores malignos de ovário lembra de perto aquela encontrada em carcinoma de mama²⁴.

Receptores de andrógeno foram claramente demonstrados em 84% dos tumores de próstata²⁵ e receptores de estrógeno também foram publicados por alguns investigadores²⁶ mas pouquíssimas correlações clínicas foram feitas entre a resposta terapêutica e receptores esteroídicos, portanto, o valor da medida dos receptores ainda não está estabelecido no câncer prostático.

A presença de receptores esteroídicos no carcinoma renal foi detectada por vários autores, representando o suporte bioquímico da sua hormônio-dependência. Hormônio-dependência não pode porém ser considerada como sinônimo de responsividade ao tratamento endócrino e há pouquíssimos trabalhos com correlações clínicas. Recentemente verificou-se uma correlação com receptores de andrógeno e tratamento com medroxy progesterona²⁷.

Receptores de estrógeno e progesterona foram detectados em câncer do colo e do reto²⁸ indicando que estes tipos de tumores são hormônio dependentes. De acordo com Alford et al²⁹ além da quimioterapia e radioterapia, terapia hormonal deveria ser tentada nestes pacientes.

A resposta de certos tipos de leucemia humana a terapêutica com glicocorticóide é bem conhecida. Ela varia de > 90% em leucemia linfoblástica aguda (ALL) a < 10% em leucemia mielóide aguda (AML)³⁰. A administração de glicocorticóides está associada com numerosos efeitos secundários graves e a identificação antecipada dos pacientes que poderiam responder a esta terapia, é de grande valia.

Estudos com linhagens celulares sugeriram que o hormônio age diretamente lisando as células leucêmicas. Vários laboratórios, incluindo o nosso³¹ dosaram receptores de glicocorticóide (GR) em células mononucleares de pacientes com leucemia. Verificamos de acordo com Mastrangelo³² que baixos níveis de receptor estão realmente associados com ausência de resposta, mas que um alto nível de receptor de glicocorticóide não garante sensibilidade ao esteróide. A presença de GR pode ser simplesmente uma marca do grau de diferenciação³³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beatson, G. T. — On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 2: 104, 1896.
2. Jensen, E. V. — Historical Perspective. Hormone Dependency of Human Breast Cancers. Prediction of Hormone Dependency. *Cancer* 46 (12): 2759-2761, 1980.
3. Rao, G. S. — Review: Mode of entry of steroid and thyroid hormones into cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 21: 97, 1981.
4. Grody, W. W.; Schrader, W. T. & O'Malley, B. W. — Activation, Transformation, and Subunit Structure of Steroid Hormone Receptors. *The Endocrine Society* 3 (2): 141-163, 1982.
5. McGuire, W. L.; Horwitz, K. B.; Pearson, O. H. & Segaloff, A. — Current status of estrogen and progesterone receptor in breast cancer. *Cancer* 39: 2934, 1977.
6. Vihko, R. & Isotalo, H. — Estrogen and Progesterone receptors in breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 101: 29-35, 1981.
7. Brentani, M. M.; Nagai, M. A.; Fujiyama, C. T. & Góes, J. C. S. — Steroid receptors in a group of brazilian breast cancer patients. *Journal of Surgical Oncology* 18 (4): 431-439, 1981.
8. Brentani, M. M.; Nagai, M. A.; Pacheco, M. M.; Oshima, C. T. F.; Góes, J. C. S. & Lemos, L. B. — Steroid receptors in cystosarcoma phyllodes. *Cancer Detection and Prevention* 5: 211-219, 1982.
9. Saarikoski, S.; Selander, K.; Kallio, S. & Pystynen, P. — Steroid receptors in normal and neoplastic female reproductive tissues. *Gynecol. Obstet. Invest.* 13: 206-212, 1982.
10. Brentani, M. M.; Pacheco, M. M.; Oshima, C. T. F.; Nagai, M. A. & Góes, J. C. S. — Steroid receptors in human breast cancer tissue. *Revista Latinoamericana de Oncologia Clínica* 13 (4): 22-29, 1981.
11. Saez, S.; Martin, P. M. & Chouvet, C. D. — Estradiol and Progesterone receptor levels in human breast adenocarcinoma in relation to plasma estrogen and progesterone levels. *Cancer Res.* 38: 3468-3473, 1978.
12. Osborne, C. K.; Yochmowitz, M. G.; Knight, W. A. & McGuire, W. L. — The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 46 (12): 2884-2888, 1980.
13. McGuire, W. L.; Horwitz, K. B.; Pearson, O. H. & Segaloff, A. — Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer* 39: 2934, 1977.
14. Brentani, M. M. & Nagai, M. A. — Lactate desidrogenase in breast carcinoma: correlation with estrogen and progesterone receptors. *Cancer Detection and Prevention*, (in press) 1982.
15. Rich, M. A.; Furmanski, P. & Brooks, S. C. — Prognostic value of estrogen receptor determinations in patients with breast cancer. *Cancer Res.* 38: 4289-4298, 1978.
16. Velletri, M. E. M.; Pacheco, M. M.; Oshima, C. T. F. & Brentani, M. M. — Relationship among cytosol steroid re-

- ceptors, nuclear estrogen receptor and peroxidase activity in breast cancer. **Cancer Detection and Prevention** 5 (1): 132 (1977), 1982.
17. Vihko, R. & Vierikko, P. — Determinations of steroid receptors and their clinical applications. **Acta Obstet. Gynecol. Scand Suppl.** 101: 21-28, 1981.
 18. Janne, O.; Kontula, K.; Vihko, R.; Feil, P. D. & Bardin, C. W. — Progesterone receptor and regulation of progestin action in mammalian tissues. **Med. Biol.** 56: 225, 1978.
 19. Creasman, W. T.; McCarty, K. S.; Barton, T. K. & McCarty Jr., K. S. — Clinical correlates of estrogen and progesterone-binding proteins in human endometrial adenocarcinoma. **Obstet. Gynecol.** 55: 363, 1980.
 20. Kauppila, A.; Janne, O.; Kujansuu, E. & Vihko, R. — Treatment of advanced endometrial adenocarcinoma with a combined cytotoxic therapy: Predictive value of cytosol estrogen and progestin receptor levels. **Cancer** 46: 2162, 1980.
 21. Lingeman, C. H. — Etiology of cancer of the human ovary: a review. **L. Natl. Cancer Inst.** 53: 1603, 1974.
 22. Tobias, J. S. & Griffiths, C. T. — Management of ovarian carcinoma. Current concepts and future prospects. **N. Engl. J. Med.** 294: 877, 1976.
 23. Holt, J. A.; Caputo, T. A.; Kelly, K. M.; Greenwald, P. & Chorost, S. — Estrogen and progestin binding in cytosols of ovarian adenocarcinomas. **Obstet. Gynecol.** 53: 50, 1979.
 24. McGuire, W. L. — Steroid receptors in human breast cancer. **Cancer Res.** 38: 4289, 1978.
 25. Shain, S. A.; Boesel, R. W.; Bannayan, G. A. & Radwin, H. M. — Androgen receptors in prostatic carcinoma and hyperplasia. Proceedings of the American Association for Cancer Research, abstract n.º 662, 1980.
 26. Wagner, R. K. & Schulze, K. H. — Clinical relevance of androgen receptor content in human prostate carcinoma. **Acta Endocrinol.** 87: 139, 1978.
 27. Concolino, G.; Marocchi, A.; Toscano, V. & Di Silverio, F. — Nuclear androgen receptor as marker of responsiveness to medroxyprogesterone acetate in human renal cell carcinoma. **Journal of Steroid Biochemistry** 15: 397-402, 1981.
 28. Sica, V.; Contieri, E.; Nola, E. et al — Estrogen and progesterone binding proteins in human colorectal cancer. A preliminary characterization of estradiol receptor. **Tumori** 67: 307-314, 1981.
 29. Alford, T. C.; Do, H. M.; Geelhoed, G. W.; Tsangaris, N. T. & Lippman, M. E. — Steroid hormone receptors in human colon cancers. **Cancer** 43: 980-984, 1979.
 30. Lippman, M. E. — Steroid hormone receptors in human malignant. **Life Science** 18: 143-152, 1976.
 31. Brentani, M. M.; Federico, M. H. H.; Widman, A. & Pozzi, D. H. — Glucocorticoid receptors in human leukemic cells. *Annals of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology* (in press) 1982.
 32. Mastrangelo, R.; Riccardi, R.; Malandrino, R.; Renelletti, F. O.; Longo, P. & Iacobelli, S. — Prognostic significance of glucocorticoid receptors in acute lymphoblastic leukemia in childhood. **Cancer Treat Rep.** 63: 1165, 1979 (abstract).
 33. Kontula, K. — Glucocorticoid receptors and their role in human disease. **Annals of Clinical Research** 12: 223-235, 1980.