

Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana

Breast cancer triple negative and yours associations between african ancestry

Paula Brito Corrêa¹, Maria Bethânia Pereira Toralles², Kiyoko Abe-Sandes³, Taisa Manuela Bonfim Machado⁴, Thaís Ferreira Bonfim⁴, Lorena Meyer⁵, Camila Abe-Sandes⁶, Ivana Nascimento²

¹Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia - UFBA; ²Professoras Adjunta Nível I da Universidade Federal da Bahia nível II - UFBA; ³Professora Plena da Universidade do Estado da Bahia - Uneb; ⁴Biológas do Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde - UFBA e doutorandas do programa de pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa da FIOCRUZ - BA; ⁵Graduanda em Medicina da Faculdade de Tecnologia e Ciência - FTC; ⁶Graduanda em Biologia pela Universidade Federal da Bahia - UFBA

Resumo

Câncer de mama triplo-negativo (TN) é um termo recente e refere-se a tumores que, quando analisados por imunohistoquímica, não expressam receptores de estrógeno, progesterona e HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico). O fenótipo triplo-negativo possui características patológicas e clínicas bastante diferentes dos demais subtipos de câncer de mama. Estes tumores afetam mais frequentemente mulheres com menos de 50 anos, que possuem comportamento mais agressivo, apresentam resposta pobre aos protocolos de tratamento existentes e são mais prevalentes entre as afrodescendentes (AD). O objetivo deste estudo foi fazer uma associação fenotípica entre ancestralidade africana e câncer de mama triplo-negativo. Foram analisados 70 prontuários de pacientes encaminhados ao Ambulatório de Oncogenética do Complexo do Hospital Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia, dos quais 14,2% apresentaram o fenótipo TN. No fenótipo triplo-negativo, as afrodescendentes apresentaram frequência maior, 10%, quando comparadas com mulheres do grupo racial branco. Estudos moleculares são necessários para explicar essas diferenças raciais. Tais associações podem contribuir para o desenvolvimento de uma nova estratégia terapêutica em mulheres AD com esse fenótipo.

Palavras-chave: Câncer de Mama – Triplo Negativo – Ancestralidade Africana.

Abstract

Triple-negative breast cancer is a recent term and refers to tumors that, when analysed by immunohistochemistry, don't express oestrogen's receptor, progesterone and HER2 (the receptor of the epidermal growth's factor). The triple negative phenotype possesses pathological and clinical characteristics quite different from the other breast cancer subtypes. These tumors affect more frequently women under their fifties, who possess more aggressive behavior, featuring a poor answer to the existent treatment's protocols and that are more prevalent among the african descendant's women (AD). The aim of this study was to make a phenotypic association between African ancestry and triple negative breast cancer. It was analysed seventy (70) charts of the patients referred to the Oncogenetic's Clinic in the Professor Edgar Santos University Hospital Complex at Bahia Federal University, from which 14.2% presented the TN phenotype. In the triple negative phenotype, the black women demonstrated a higher frequency, 10% , compared with the white racial group. Molecular studies are necessary to explain these racial differences. These associations may contribute to the development of a new therapeutic strategy for african descendant (AD) women with this phenotype.

Keywords: Breast Cancer – Triple Negative – African Ancestry.

INTRODUÇÃO

A maioria dos cânceres de mama acomete as células dos ductos das mamas. Por isso, o tipo histológico de câncer de mama mais comum é o Carcinoma Ductal. Ele pode ser *in situ*, quando não passa das primeiras camadas de célula destes ductos, ou invasor, quando invade os tecidos em volta. Os cânceres que começam nos lóbulos da mama são chamados de Carcinomas Lobulares e são menos comuns que o primeiro. Este tipo de câncer muito frequentemente acomete as duas mamas. O Carcinoma Inflamatório de mama é um câncer mais

raro e normalmente se apresenta de forma agressiva, comprometendo toda a mama, deixando-a vermelha, edemaciada e quente ¹.

Em termos de valores absolutos, o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama. No Brasil, esse tipo de câncer é o de maior incidência na população feminina, quando se exclui o carcinoma de pele não-melanoma, com o número de casos novos estimados para 2008 em 49.400 e com um risco estimado em 51 casos a cada 100 mil mulheres. Na Bahia, a estimativa de incidência para o câncer de mama em 2008 foi de 24,92/100.000 mulheres ². Esta patologia representa, nos países ocidentais, uma das principais causas de morte em mulheres. As estatísticas

Recebido em 18 de dezembro de 2009; revisado em 05 de maio de 2010.

Correspondência / Correspondence: Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. 40.110-100 Salvador Bahia Brasil.

indicam o aumento de sua frequência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento ². Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70, registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes.

O comportamento biológico, o prognóstico e a evolução do câncer de mama caracterizam-no como uma doença extremamente diversificada, o que vem sendo confirmado por estudos moleculares. Faz parte da avaliação-padrão da paciente o estudo imunohistoquímico do tumor com o objetivo principal de obter informações sobre a expressão de receptores de estrógeno, receptores de progesterona e do receptor do fator de crescimento epidérmico (HER-2) pelas células neoplásicas. Estas moléculas funcionam como marcadores tumorais de valor prognóstico e preditivo de resposta ao tratamento ³.

O prognóstico e as implicações terapêuticas da expressão desses marcadores já estão bem estabelecidos. Até 75% dos carcinomas da mama expressam receptores de estrógeno e cerca de 50% co-expressam receptores de progesterona. A expressão aumentada de HER-2 aparece em cerca de 30% destes tumores, e aproximadamente 20% não expressam nenhum destes receptores e são denominados de triplo-negativos ⁴.

Câncer de mama triplo-negativo é um termo recente e refere-se a tumores que, quando analisados por imunohistoquímica, não expressam receptores de estrógeno, progesterona e HER2 ⁷. Suas características moleculares e clínicas se superpõem às dos tumores definidos, pela técnica de microarranjos, como do tipo basal. Além dessas características, estes tumores afetam mais frequentemente mulheres com menos de 50 anos, apresentam comportamento mais agressivo e são mais prevalentes entre as afrodescendentes ⁵.

Existem similaridades entre os cânceres triplo-negativos, tipo basal, e os que ocorrem em pacientes com mutações no gene BRCA1. Entre estas semelhanças está o fato de esses tumores, apesar de apresentarem frequentemente mutação de TP53, que prediz resposta aos taxanos, não mostrarem sensibilidade maior a este grupo de drogas em modelos experimentais ⁶.

O fenótipo triplo-negativo (TN) parece ocorrer com maior incidência em mulheres jovens afrodescendentes predominantemente na pré-menopausa, conforme estudos realizados em pacientes com câncer de mama ¹⁴. Este fenótipo está também consistentemente associado a mutações no gene BRCA1 ⁸.

Os resultados destas observações têm levado a questões sobre a natureza das diferenças "raciais", geográficas ou étnicas em relação à prevalência de doenças ou traços relacionados às doenças. Esta diversidade biológica, associada ou não à doença, já vem sendo estudada utilizando-se diferentes abordagens em diversas populações ⁹.

Cavalli-Sforza & Bodmer (1971) demonstraram que a frequência de alguns variantes genéticos é diferente entre populações e ou regiões geográficas distintas. A análise destes marcadores é importante para descrição da diversidade genética populacional, reconstrução histórica dos povoados ^{10,11}, estimativa de contribuição das populações ancestrais na formação de populações miscigenadas ^{9,12,13}, estudos de mapeamento genético e associação com doenças ⁹.

O objetivo deste estudo foi avaliar as características fenotípicas nas pacientes com câncer de mama triplo-negativo, atendidas no Ambulatório de Oncogenética do COM-HUPES da Universidade Federal da Bahia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 136 prontuários de pacientes com câncer de mama ou com história familiar atendidas durante o período de 2007 a junho de 2010, no Ambulatório de Oncogenética do Complexo do Hospital Universitário Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia. As informações extraídas dos prontuários constaram de dados imunohistoquímicos (receptores hormonais, progesterona e estrogênio, e HER-2) e histológicos, idade, uso de anticoncepcional, procedência, gravidez, recidivas e história familiar de câncer. Sessenta e seis prontuários foram excluídos do estudo por não apresentarem todos os dados requeridos, como, por exemplo, a imunohistoquímica.

A ancestralidade e o grupo racial destas pacientes foram obtidos por meio de questionários dirigidos. Todas as pacientes assinaram o Termo Livre de Consentimento Esclarecido (TLCE) e o projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FTC.

RESULTADOS

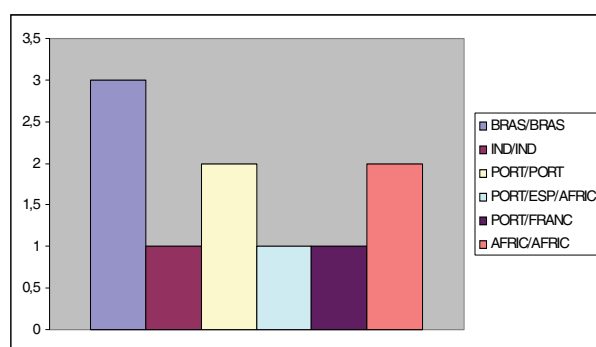
No total, foram atendidas 136 pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama ou com história familiar. Dessas, apenas 70 apresentaram dados imunohistoquímicos, com idade variando entre 27 a 73 anos. O fenótipo triplo-negativo apareceu em 14,2 % das pacientes avaliadas.

O grupo racial mais frequente nas pacientes com câncer de mama foi constituído de mulheres brancas (Tabela 1). As pacientes foram classificadas em brancas, mulatas claras, mulatas escuras, mulatas médias e negras, mas, em decorrência do pequeno número amostral, foram agrupadas como afrodescendentes (negras e mulatas) e brancas. Quando comparadas com fenótipo triplo-negativo, as afrodescendentes apresentaram frequência maior, 10%, do que as brancas. Em relação à ancestralidade referida, 30% das pacientes TN consideraram-se brasileiras natos, ou seja, com descendência apenas brasileira - BRAS/BRAS. Apenas, 10% relacionaram sua ancestralidade com africanos – AFRIC/AFRIC. No total, 28,5% das pacientes indicam possuir ancestralidade brasileira (Gráfico 1).

Tabela 1. Frequência racial em pacientes com câncer de mama.

GRUPO RACIAL	N/TOTAL	FREQUÊNCIA (%)	RECEPTORES (RP, RE e HER-2)	
			Positivos	Negativos
Afrodescendentes (Negros e Mulatos)	34/70	48,6%	23/70	7/70
Branças	40/70	51,4%	37/70	3/70

Gráfico 1. Ancestralidade dos pacientes TN.



O uso do anticoncepcional nas pacientes TN foi mais frequente que nas pacientes com receptores positivos. O tabagismo não apresentou diferença estatisticamente significativa. A recidiva nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama foi de 18,5%. Entre pacientes TN e com receptores positivos (R+), a recidiva também não foi estatisticamente significativa (Tabela 2).

Em torno de 7,1% das pacientes tiveram uma idade gestacional precoce, abaixo de 20 anos, não havendo diferenças entre TN e R+. O fenótipo triplo-negativo obteve uma frequência maior de pacientes com idade abaixo dos 50 anos. Todas as pacientes avaliadas no

estudo foram encaminhadas por clínicas particulares (Tabela 2).

DISCUSSÃO

As pacientes com câncer de mama integram três grupos principais: aqueles com receptores hormonais positivos, com HER2 positivo e, os triplos negativos⁵. O fenótipo triplo-negativo (TN) constitui aproximadamente 15% de todos os cânceres de mama invasivos¹⁵. Frequentemente apresenta características comuns tais como: ser mais frequente em pacientes jovens, ou seja, com idade inferior a 50 anos; ser um tumor mais agressivo e com sobrevida menor do que em outros subtipos; estar associado a mutações nos genes BRCA1; e ser mais prevalente entre afrodescendentes (AD)¹⁴⁻²¹.

Um dos primeiros estudos que associaram pacientes AD e o fenótipo triplo-negativo foi o realizado na Carolina do Norte, EUA¹⁴. Este estudo avaliou que o câncer de mama triplo-negativo tem maior incidência em mulheres afrodescendentes, predominantemente na pré-menopausa. Outro estudo realizado com 148 pacientes nigerianas com câncer de mama mostrou que 66,9% destas pacientes estavam na pré-menopausa, apenas 22% dos tumores expressavam receptores hormonais e 19% tinham superexpressão de HER2. Mais da metade destas pacientes, 59%, tinham tumor de mama do tipo

Tabela 2. Comparação entre TN e R+.

	TN	RECEPTOR POSITIVO (R+)
FUMANTE		
Sim	1/10	20/60
Não	9/10	40/60
USO DE ANTICONCEPCIONAL		
Sim	7/10	10/60
Não	3/10	50/60
RECIDIVA		
Sim	1/10	12/60
Não	9/10	48/60
PROCEDÊNCIA		
Clínicas Particulares	10/10	60/60
Clínicas Públicas	0/10	0/60
IDADE		
< 50 anos	3/10	32/60
≥ 50 anos	7/10	28/60
IDADE GESTACIONAL		
≥ 20 anos	10/10	55/60
< 20 anos	0/10	5/60

basal, que possui similares com o fenótipo triplo-negativo¹⁶.

Morris e colaboradores (2007) avaliaram 197 pacientes com câncer de mama em AD e 274 pacientes caucasianas, entre 1990 e 2000, do National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER); e 2230 pacientes AD e caucasianas do Thomas Jefferson University Hospital, entre 1995 e 2002. Pacientes AD com câncer de mama, em ambos os levantamentos, além de apresentarem maior incidência do fenótipo TN, apresentam também tumores em estágio tardio e de alto grau e aumento na expressão do receptor Ki 67, que é um marcador bem estabelecido de proliferação celular em câncer de mama. Possuem também alta incidência da proteína nuclear p53, que é o produto do gene supressor de tumor TP53 e, quando ativada, é responsável pela resposta celular a danos no DNA. Esta proteína só é detectada por imunohistoquímica, se estiver inativada.

Lund e colaboradores (2009), por meio de estudo em 160 pacientes AD e 360 pacientes caucasianas de Atlanta, EUA, com idade entre 20 e 54 anos, observaram também uma alta prevalência de TN em mulheres AD, embora, diferentemente dos outros estudos, houvesse maior prevalência de pacientes jovens AD. Segundo os autores, isto sugere que existe uma interação genética que, em pacientes AD, aumenta o risco de desenvolver o fenótipo TN.

Um grupo britânico avaliou mulheres negras e brancas com câncer de mama e de mesmo status social. Os tumores em mulheres jovens foram considerados mais agressivos na população de mulheres negras, com risco de morte duas vezes maior do que em mulheres brancas. A incidência do fenótipo triplo-negativo em mulheres negras e jovens foi maior que em mulheres brancas. Este estudo apresentou os mesmos resultados que os realizados em AD, tendo como diferença entre eles o fato de as pacientes britânicas não apresentarem diferenças no tratamento recebido¹⁸.

Os mesmos resultados foram encontrados em outro estudo de Lund e colaboradores (2008), em Atlanta, Geórgia, EUA. O fenótipo triplo-negativo também foi associado a pacientes jovens e AD. Assim como no estudo britânico, as pacientes analisadas apresentavam o mesmo status social, recebendo o mesmo tipo de tratamento, com o mesmo número de ciclos. O fenótipo TN foi encontrado em 30% das pacientes AD, comparado com 13% nas pacientes sem ascendência africana.

Diferentemente desses estudos, Stead e colaboradores (2009), em Boston (EUA), observaram que o fenótipo triplo-negativo também acometia mais mulheres AD do que caucasianas, mas sem relação com a idade. Tumores triplos negativos foram igualmente comuns tanto que mulheres jovens (abaixo de 50 anos) como em mulheres acima de 50 anos (29% x 31%).

Em 2009, Trivers e colaboradores (2008), além de associarem o fenótipo TN a mulheres jovens AD,

observaram que a idade reprodutiva mais precoce e o excesso de peso eram maiores nessas pacientes.

Em nosso estudo, pacientes afrodescendentes apresentam índices altos de TN, quando comparadas com as do grupo racial branco, resultado semelhante aos dos estudos descritos acima, embora o número de pacientes avaliados deva ser considerado. Em relação à ancestralidade referida, nota-se que prevaleceu a brasileira, mas devemos levar em conta que a Bahia tem um alto grau de miscigenação, podendo haver interferência nos dados obtidos. Estudos com marcadores de ancestralidade são necessários para confirmar essa diferença entre grupos raciais.

Vários autores relatam que existem múltiplos fatores que podem estar associados à diferença racial encontrada em mulheres com câncer de mama¹⁴⁻²¹. Morris e colaboradores (2010) acreditam que o atraso no diagnóstico nas mulheres afrodescendentes pode interferir no prognóstico, além do aumento na massa corporal, a alimentação, obesidade, idade abaixo de 50 anos, tabagismo, e o alto índice de gravidez precoce, que levam ao aumento da duração de estrogênio na circulação sanguínea, aumentando o risco de desenvolver câncer de mama. Em nosso estudo, apenas a idade abaixo de 50 anos apresentou maior frequência em TN. Outro fator que chama a atenção é o uso do anticoncepcional ser mais frequente nesse grupo de pacientes (Tabela 2).

Muitos estudos revelam que o fenótipo triplo-negativo do câncer de mama em pacientes AD contribui para o aumento da mortalidade¹⁴⁻²¹. Apesar de o risco de morte também estar associado a fatores socioeconômicos, mulheres AD tem menos acesso ao diagnóstico precoce e menor período no tratamento²². Apesar de a amostra utilizada neste estudo ser procedente apenas de clínicas particulares, o fenótipo TN teve uma alta frequência na amostra analisada.

CONCLUSÕES

O câncer de mama é uma neoplasia maligna que possui várias características: tem alta prevalência no mundo ocidental, relaciona-se à produção de hormônios sexuais, tem sido associado à obesidade e parece ter uma pior evolução em determinados grupos étnicos, principalmente em afrodescendentes.

Estes estudos também associaram o excesso de peso, a idade reprodutiva precoce e a idade inferior menor que 50 anos com o fenótipo triplo-negativo.

Os marcadores moleculares Ki 67 e p53 também foram associados ao fenótipo TN. Apesar de o valor prognóstico do marcador p53 não estar bem estabelecido, ele parece estar associado à evolução pior quando presente em tumores triplo-negativos.

A maioria desses estudos sugere que, além dos fatores socioeconômicos, uma larga proporção de mulheres AD tem um pior prognóstico devido a aspectos

moleculares, associados ao fenótipo TN. Estudos moleculares são necessários para explicar essas diferenças. Estas associações podem contribuir para o desenvolvimento de uma nova estratégia terapêutica em mulheres AD com esse fenótipo.

REFERÊNCIAS

- HORNBERG, J.J. Cancer: a systems biology disease. **Biosystems**, v.83, n.2-3, p.81-90, 2006.
- INCA. **Estimativa do Câncer no Brasil**. Ministério da Saúde, 2007.
- CHAPPUIS, P.; ROSENBLATT, J.; FOULKES W. The influence of familial and hereditary factors on the prognosis of breast cancer. **Ann. Oncology**, v.10, n.10, p.1163-70, 1999.
- JEMAL, A. et al. Cancer occurrence. **Methods Mol. Biol.**, v.471, p.3-29, 2009.
- REIS-FILHO, J.S.; TUTT, A.N.J. Triple negative tumours: a critical review. **Histopathology**, v.52, n.1, p. 108-118, 2008.
- GAIL, M. et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.** v.91, n.21, p.1829-46, 1999.
- TOKUNAGA, E. Akt is frequently activated in HER2/neu-positive breast cancers and associated with poor prognosis among hormone-treated patients. **Int. J. Cancer**. v.118, n.2, p.284-289, 2006.
- CHABALIER, C. et al. BRCA1 downregulation leads to premature inactivation of spindle checkpoint and confers paclitaxel resistance. **Cell Cycle**. v.5, n.9, p.1001-1007, 2006.
- SHRIVER, M.D. Ethnic Variation as a Key to the Biology of Human Disease. **Ann. Int. Med.**, v.127, n.5, p.401-403, 1997.
- CALLEGARI-JACQUES, S.M.; SALZANO, F.M. Brazilian Indian/non-Indian interactions and their effects. **Cienc. Cult.**, v.51, p.166-174, 1999.
- YANAGIHARA, R. et al. Molecular phylogeny and dissemination of human T-cell lymphotropic virus type I viewed within the context of primate evolution and human migration. **Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)**, v.41, S.145-61, 1995. Suplemento 1.
- AZEVEDO, E.S. et al. Spread and diversity of human populations in Bahia, Brazil. **Hum. Biol.**, v.54, n.2, p.329-341, 1982.
- BARBOSA, A.A.L. et al. Microsatellite studies on an isolated population of African descent in the Brazilian state of Bahia. **Genetics and Molecular Biology**. v.29, n.1, p.23-30, 2006.
- CAREY, L. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. **J.A.M.A.** v.295, n.21, p.2492-502, 2006.
- LUND, M. et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. **Breast Cancer Res. Treat.** v. 113, n.2, p.357-370, 2009.
- OLOPADE, O. **ASCO MEETING**, ABSTRACT 9509, 2004.
- MORRIS, G.; NAIDU, S.; TOPHAN, A. Differences in Breast Carcinoma Characteristics in Newly Diagnosed African-American and Caucasian Patients. **Cancer**. v.110, n.4, p.876-884, 2010.
- BOWEN, R. et al. Early onset of breast in a group of British black women. **Br. J. Cancer**. v.98, n.12, p.277-281, 2008.
- LUND, M. et al. Age/Race Differences in HER2 Testing and in Incidence Rates for Breast Cancer Triple Subtypes. **Cancer**. v.34, p.24-30, 2008.
- STEAD, L. et al. Triple – native breast cancers are increase in black women regardless of age or body mass index. **Breast Cancer Res.**, v.11, n.2, p.1-10, 2009.
- TRIVERS, K. et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. **Cancer Causes Control**. v.20, n.7, p.1071-1082, 2008.
- MORAN, M. et al. Long-term outcomes and clinicopathologic differences of African-American versus white patients treated with breast conservation therapy for early-stage breast cancer. **Cancer**. v.113, n.9, p.2565-2574, 2008.