

REVIEW ARTICLE

**REVIEW ARTICLE - PERFIL IMUNOFENOTÍPICO, COM FATOR
PROGNOSTICO NO CANCER DE MAMA**

Marcella de Oliveira Santiago ¹ e Virgílio R. Guedes² Maria Cristina da S. Pranchevicius³

1. Graduando em Medicina, Universidade Federal do Tocantins (UFT) – Palmas, Tocantins (TO), Brasil.
2. Mestrando, docente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins (UFT) – Palmas, Tocantins (TO), Brasil.
3. Pós-Doutorado, docente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins (UFT) – Palmas, Tocantins (TO), Brasil. Docente do Departamento de Genética e Evolução (DGE), Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência: CDA Palmas – Laboratórios de Anatomia Patológica e Citopatologia. 306 Sul Avenida LO 05, loja 1 - Lt 23 - Plano Diretor Sul, Palmas – Tocantins. CEP: 77021-026. Email: vrquedes@ig.com.br.

INTRODUÇÃO

O nódulo mamário constitui o mais relevante motivo da consulta ao ginecologista pela maior parte das pacientes. O câncer de mama representa a segunda neoplasia mais frequente e é a causa do maior número de mortes por câncer entre mulheres no Brasil. (DUTRA, 2009)

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram esperados, para o Brasil, no ano de 2012, 52.680 casos novos de câncer de mama. As causas da neoplasia são complexas e estão relacionadas a fatores genéticos e ambientais, como por exemplo, estilo de vida e fatores hormonais. Os carcinomas mamários consistem em um grupo heterogêneo de tumores tanto em sua postura clínica quanto comportamento prognóstico. (BRITO, 2011)

A idade ainda persiste como principal fator de risco para essa neoplasia. Outros fatores de risco já estão bem estabelecidos, como por exemplo, aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer de mama, alta densidade do tecido mamário e exposição à radiação ionizante, principalmente, durante a puberdade. As taxas de incidência aumentam de forma rápida até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de maneira mais lenta. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

O curso clínico e a sobrevida do câncer de mama variam de indivíduo para indivíduo. Essa variação é determinada por uma diversidade de

fatores como a diferença na velocidade de duplicação tumoral, o potencial de metastatização do tumor, aspectos relacionados com a condição imunológica hormonal e nutricional do paciente (ainda não totalmente compreendidos). (ABREU, 2002)

A classificação baseada em aspectos imuno-histoquímicos (IHQ) apresenta uma melhor definição prognóstica. Conforme o perfil imuno-histoquímico, a definição do câncer de mama é baseada na avaliação dos receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP), superexpressão de HER-2, índice de proliferação celular Ki-67, entre outros. Segundo os fenótipos obtidos, são observados 5 subtipos: luminal A, luminal B- HER 2 negativo, luminal B- HER 2 positivo, triplo negativo e HER 2 superexpresso. (WLUDARSKI, 2011) (GONÇALVES,2012)

Devido à heterogeneidade dessa neoplasia, tumores com morfologias semelhantes podem apresentar perfis moleculares diversos, que não serão detectáveis ao exame histopatológico. Por isso, foi feita a classificação do câncer de mama em subgrupos, de acordo com os perfis de expressão gênica (fenótipo molecular)

supracitados. Os estudos imuno-histoquímicos apresentam uma boa correlação com os perfis definidos através da expressão gênica. (DUTRA, 2009)

A imuno-histoquímica apresentou significativo progresso a partir da década de 1970. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais propiciou uma grande variedade de reagentes altamente específicos para demonstração de antígenos teciduais e celulares, e o advento da recuperação antigênica foi um fato marcante na evolução da imuno-histoquímica. Ela é utilizada na patologia mamária para: avaliação de fatores preditivos e prognósticos do câncer de mama, pesquisa de células epiteliais metastáticas em linfonodo sentinela, diagnóstico diferencial de lesões mamárias e determinação de possível origem de neoplasias metastáticas. (DUTRA, 2009)

Diante do exposto, entendendo-se que o câncer de mama continua como patologia de grande impacto e que as técnicas diagnósticas são relevantes para curso e desfecho da doença, esse artigo tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica da utilização da imunofenotipagem na abordagem do

câncer de mama, identificando as possíveis proteínas e/ou genes que poderão servir como marcadores moleculares do carcinoma mamário. Será feita uma análise crítica da contribuição dessa área também no prognóstico e terapêutica. (BRITO,2011)

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em um estudo retrospectivo e analítico sobre a imunofenotipagem no câncer de mama. Foi feito um levantamento bibliográfico no Lilacs, Pubmed e Scielo no mês de março/2014, utilizando-se os descritores imunofenotipagem, imuno-histoquímica e câncer de mama.

DISCUSSÃO

Quanto ao perfil genético, Perou e cols. 2000 subdividiram os tumores de mama em 5 subtipos, conforme a expressão de receptores hormonais (positivos ou negativos) e pela origem epitelial (basal ou luminal). E segundo Perou e cols. 2000, comparando-se a forma luminal e basal. Um melhor prognóstico foi percebido em pacientes que apresentam a forma luminal.

Os pacientes diagnosticados com câncer de mama são classificados de acordo com o tipo de tumor em três

grupos: em tumores receptores hormonais positivos, em que a terapia é baseada na quimioterapia e hormonioterapia; em tumores que apresentam superexpressão de HER2, com tratamento por meio da terapia adjuvante, com benefício da terapia alvo com trastuzumab; e em tumores com receptor hormonal negativo e HER2 negativo, em que a única forma de tratamento sistêmico consiste na quimioterapia. (BATSCHAUER, 2009)

O desenvolvimento do câncer de mama apresenta uma grande dependência hormonal, sendo os receptores de estrogênio (ER) e de progesterona (PR) importantes na regulação da proliferação e diferenciação celular. Grande parte dos cânceres de mama possui a proteína nuclear receptora de estrogênio, enquanto que, uma parte menor também possui receptores de progesterona. Por meio da reação de imunoistoquímica, essas proteínas são identificadas, permitindo a sua participação como marcadores de prognóstico, bem como uma forma de verificar a resposta à terapia hormonal. (BATSCHAUER, 2009; DIANA et al., 2004; Yu, 2010)

Assim, terapias anti-estrogênio são usadas no tratamento de alguns

cânceres. No entanto, existem tumores ER negativos e PR negativos que não possuem benefício em relação a esse tipo de terapia. Dessa forma, as pacientes com receptores hormonais ER e PR possuem uma sobrevida livre de doença e uma sobrevivência global maior em relação aquelas com ER e PR negativos. (BATSCHAUER, 2009; DIANA et al., 2004; Yu, 2010)

É importante citar que as pacientes que estão no climatério, com ausência de comprometimento axilar, porém com receptor de estrogênio negativo, p53 e HER2 positivos, possuem um mau prognóstico do intervalo livre de doença. (BATSCHAUER, 2009)

Os receptores de andrógeno (AR) possuem um grande papel no câncer de mama, pois o AR exerce um efeito inibitório no crescimento do tumor. Os pacientes com tumores que expressam AR apresentam um prognóstico um pouco mais favorável que aqueles sem esse tipo de receptor. O AR está associado com a maior sobrevida em pacientes com tumor luminal A, luminal B e subgrupos normal-like. Portanto, por meio de estudos, foi determinado que o AR apresenta um valor prognóstico e preditivo importante nesses subgrupos. (Yu, 2010)

O câncer de mama do subgrupo triplo negativo consiste em um tumor com ausência de receptores hormonais como estrogênio e progesterona, além de não expressar fator de crescimento epidérmico tirosinoquinase 2 (HER2). Esse subgrupo do câncer de mama não apresenta benefícios por meio de terapias específicas, o que proporciona um pior prognóstico e uma menor sobrevida global. O câncer de mama triplo-negativo é considerado um subgrupo de alto risco e de comportamento clínico agressivo. (BATSCHAUER, 2009; Yu, 2010)

CONCLUSÃO

O câncer de mama constitui patologia de evolução e prognóstico, significativamente, variados. A análise dos fatores que influenciam o desenrolar da doença é de extrema importância, visto que consiste em um auxílio para o cuidado com as pacientes, colaborando, inclusive, para o desenvolvimento de terapias. (DIANA et al, 2004)

Conclui-se, por meio desta revisão de literatura, que tumores mamários com histologia e clínica semelhantes podem apresentar diferentes prognósticos e diferentes respostas terapêuticas. Desta forma, o tratamento

individualizado é cada vez mais aplicado, tendo por base os novos conhecimentos moleculares que permitem a seleção de doentes e de terapias efetivas com menores efeitos adversos. Todavia, mais estudos e ensaios clínicos são necessários para determinar os seus reais benefícios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREU E, KOIFMAN S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. Rev. Bras Cancerol. 2002; 48: 113-31.
2. ABREU, D. C. B. Imunodeteção da Proteína P53 em Câncer de Mama. Um Importante Fator Prognóstico? Dissertação (Mestrado em Genética), Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2008.
3. AZAMBUJA, E. Marcadores Prognósticos e Preditivos e sua Importância na Individualização do Tratamento de Pacientes com Câncer de Mama. Tese (Pós-Graduação em Medicina), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
4. BATSCHAUER, A. P. B. Avaliação Hemostática e Molecular em Mulheres com Câncer de Mama Receptor Hormonal Negativo. Tese (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.
5. BIAZÚS, J. V. Valor Prognóstico e Preditivo dos Marcadores Imunoistoquímicos no Carcinoma Invasor de Mama. Tese (Pós-Graduação em Medicina), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
6. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2010 [on line]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>>.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer: estimativa da incidência de câncer para 2010 no Brasil e nas cinco regiões; 2010. [acesso em 18 maio 2013]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>.
8. BRITO LGO, SCHIAVON VF, ANDRADE JM, TIEZZI DG, PERIA FM, MARANA HRC. Expression of Hypoxia-inducible factor 1- α and Vascular endothelial growth factor-C in locally advanced breast cancer patients. Clinics. 2011;66(8):1313-1319.
9. DIANA, C. A. F. et al. Factores Pronósticos del Câncer de Mama – Modelo predictivo. Revista de Oncologia, Valencia, v.6, n.8, p. 472-482, 2004.
10. DUTRA MC, REZENDE MA, ANDRADE VP, SOARES FA, RIBEIRO MV, PAULA EC, GOBBI H. Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31(2):54-60.
11. GONÇALVES LLC *et al.* Câncer de mama feminino: aspectos clínicos e patológicos dos casos cadastrados de 2005 a 2008 num serviço público de oncologia de Sergipe. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife. 2012; 12 (1): 47-54.
12. PSYRRI, A. et al. Prognostic Significance of Ube2c Mrna Expression in High-Risk Early Breast Cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Study. Annals of Oncology. Advance Access published January 16, 2012.
13. WLUDARSKI SCL, LOPES LF, DUARTE IX, CARVALHO FM, WEISS L, BACCHI CE. Estrogen and progesterone receptor testing in breast carcinoma: concordance of results between local and reference laboratories in Brazil. São Paulo Med J. 2011; 129(4):236-42.

14. YU Q. et al. Expression of Androgen Receptor in Breast Cancer and its Significance as a Prognostic Factor. *Annals of Oncology*, n.22, p. 1288–1294, 2011.

15. ZUCCARRI, D. A. P. C. et al. Fatores Prognósticos e Preditivos nas

Neoplasias Mamárias – Importância dos Marcadores Imuno-Histoquímicos nas Espécies Humana e Canina – Estudo Comparativo. *Arquivo de Ciência e Saúde*, v.15, n.4, p. 189-198, out/dez. 2008.