

REVIEW ARTICLE

**REVIEW ARTICLE - PERFIL IMUNOFENOTÍPICO COMO
FATOR PROGNÓSTICO 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 estrógeno (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. Fatores 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.