

CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS MORFOLÓGICOS E MARCADORES TUMORAIS MOLECULARES EM 39 CASOS DE CARCINOMA DE MAMA.

CORSO, Layla Comel¹
MORAIS, Carlos Floriano²

RESUMO

Introdução: O câncer de mama representa a segunda causa mais frequente de neoplasia maligna em todo o mundo, sendo o câncer mais comum no sexo feminino. É conhecida a correlação entre marcadores tumorais moleculares e aspectos morfológicos, prognósticos e terapêuticos do carcinoma de mama. **Objetivo:** Avaliar a frequência e correlação entre marcadores tumorais moleculares e aspectos morfológicos, prognósticos e terapêuticos do carcinoma de mama. **Metodologia:** Pesquisa de campo com enfoque qualitativo e quantitativo, realizada em um Laboratório de Anatomia Patológica da cidade de Cascavel - Paraná. Foram avaliados pacientes de ambos os sexos, maiores de dezoito anos, com exames anatomopatológicos realizados no Laboratório em questão, no período compreendido entre 06/01/2010 e 26/04/2011. De 256 laudos analisados, 39 possuíam avaliação imunoistoquímica para marcadores tumorais. Os dados foram avaliados por meio de estatística descritiva, com apresentação das frequências percentuais obtidas. **Resultados:** Obtivemos frequências semelhantes às referidas na literatura em relação ao subtipo "luminal A" (63,6%). Houve uma disparidade no que diz respeito às frequências dos subtipos "luminal B" (3%) e "basal-like" (21,2%). Não pudemos verificar diferença na distribuição de idade das pacientes conforme os subtipos moleculares. Nossos achados corroboram o fato de que o padrão de disseminação metastática dos tumores do subtipo "basal-like" não é semelhante ao dos demais subtipos. **Conclusão:** Os marcadores tumorais moleculares são ferramenta fundamental no estudo das neoplasias malignas de mama, correlacionando-se com aspectos morfológicos, prognósticos e terapêuticos. Estudos com casuísticas maiores são necessários para compreender toda a implicação dos mesmos.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de mama; marcadores; aspectos morfológicos.

CORRELATION BETWEEN MORPHOLOGICAL ASPECTS AND MOLECULAR TUMOR MARKERS IN 39 CASES OF BREAST CANCER.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the second most frequent malignancy worldwide and is the most common cancer in females. There is a known correlation between molecular tumor markers and morphological, prognostic and therapeutic aspects of breast carcinoma. **Objective:** Evaluate the frequency and correlation between molecular tumor markers and morphological, prognostic and therapeutic aspects of breast carcinoma. **Methodology:** Field research with qualitative and quantitative approach, performed in a Pathology Laboratory of Cascavel - Paraná. We evaluated patients from both sexes, over eighteen years, with pathological examinations performed at the Laboratory concerned, in the period between 06/01/2010 and 26/04/2011. From 256 reports analyzed, 39 had immunohistochemistry for tumor markers. The data were analyzed by descriptive statistics, with frequency display percentages obtained. **Results:** We obtained frequencies similar to those reported in the literature regarding the subtype "luminal A" (63.6%). There was a difference with respect to frequencies of subtypes "Luminal B" (3%) and "basal-like" (21.2%). No difference could be observed in the age distribution of patients according to molecular subtypes. Our findings corroborate the fact that the pattern of metastatic spread of tumor subtype "basal-like" is not similar to the other subtypes. **Conclusion:** The molecular tumor markers are a fundamental tool in the study of breast cancer, correlating with morphological, prognostic and therapeutic aspects. Studies with larger samples are needed to understand the full implication of the same.

KEYWORDS: breast cancer; markers; morphological aspects.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui-se na segunda causa mais frequente de neoplasia maligna em todo o mundo, sendo suplantado apenas pelo câncer de pulmão, e representa também o tipo de câncer mais comum no sexo feminino. Anualmente, cerca de 22% dos casos novos de câncer entre mulheres correspondem à neoplasia maligna de mama. No Brasil, para o ano de 2010, foram estimados 49.240 novos casos de carcinoma de mama, com uma taxa de incidência de 49 casos para cada 100.000 mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009, p. 41).

No que diz respeito às taxas de incidência de câncer de mama por região no Brasil, esta neoplasia é a mais incidente nas regiões Sudeste (65/100.000), Sul (64/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (30/100.000). Na região Norte, a neoplasia maligna de mama representa o segundo câncer mais incidente (17/100.000), ficando atrás somente do câncer de colo uterino (23/100.000) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009, p. 29).

O câncer de mama não é uma doença exclusiva do sexo feminino. Apesar de ser considerada uma doença rara, representando menos de 1% dos cânceres que acometem o sexo masculino, a incidência desta neoplasia parece estar aumentando, principalmente em homens mais jovens. Para o ano de 2004, foram estimados 1450 casos novos de câncer de mama masculino nos Estados Unidos, segundo a Sociedade Americana de Câncer (HAAS; COSTA; SOUZA, 2009, p. 477).

¹ Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Endereço para correspondência: Rua Erechim, 1753, Centro, Cascavel – Paraná. E-mail: laylaccorso@gmail.com

² Docente do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Doutor em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Endereço para correspondência: Rua Riachuelo, 2070, Centro, Cascavel – Paraná. E-mail: carlos@labapc.com.br

A idade representa, isoladamente, o principal fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia maligna de mama. Esta doença é mais comumente observada em mulheres acima dos 50 anos (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011, p. 545). Em relação aos homens, a média de idade no momento do diagnóstico permanece em torno dos 67 anos (HAAS; COSTA; SOUZA, 2009). A incidência de câncer de mama aumenta conforme o avançar da idade (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011, p. 545).

Outro importante fator de risco para o aparecimento da neoplasia maligna de mama é a predisposição genética. Assim, mulheres com história familiar da doença em parentes de primeiro grau têm 2,6 vezes mais chance de desenvolver tal neoplasia do que aquelas sem histórico familiar (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011, p.547). Apesar disso, a maioria das mulheres com carcinoma de mama (80%) não possuem história familiar, e apenas 5 a 10% dos casos são devidos a mutações genéticas, dentre as quais as mais relevantes são as dos genes BRCA1 e BRCA2 (AMENDOLA; VIEIRA, 2005, p. 326).

Além dos fatores acima, outros fatores de risco são também importantes, como: lesões benignas proliferativas, primeira gestação após os 30 anos, menarca antes dos 12 anos, menopausa após os 55 anos, nuliparidade, uso de terapia de reposição hormonal (TRH) e anticoncepcionais hormonais por longos períodos de tempo e com altas concentrações de estrogênio (BOFF; SCHAPPO; KOHLS, 2010, p. 22) e ingesta regular de bebidas alcoólicas (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011, p. 577).

Dentre as neoplasias malignas da mama, 95% correspondem a adenocarcinomas, os quais são subdivididos em invasivos, quando infiltram o estroma além da camada basal, ou in situ, quando permanecem limitados aos ductos e lóbulos atrás desta camada. Os carcinomas de mama podem, então, ser classificados histologicamente da seguinte maneira: carcinoma ductal in situ, carcinoma lobular in situ, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma papilífero e carcinoma metaplásico (ABBAS; ASTER; FAUSTO; KUMAR, 2010, p. 1079). Dentre eles o carcinoma ductal invasivo representa o tipo histológico mais comum, com frequência de 49 a 80% (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2010, p. 603).

Sabe-se que a imunohistoquímica é uma ferramenta de fundamental importância no estudo do carcinoma de mama, consistindo em um exame que utiliza anticorpos específicos contra proteínas intracelulares presentes no núcleo, citoplasma e/ou membrana celular. Por meio desta técnica, é possível identificar receptores hormonais (estrogênio e progesterona), marcadores de divisão celular, como o Ki-67, e a presença da oncoproteína c-erbB-2 (ou HER-2). A expressão desta proteína indica amplificação do gene c-erbB-2, agindo na iniciação e na progressão neoplásica, o que implica em uma maior agressividade tumoral e maior risco de metástases. Além disto, a imunohistoquímica permite fazer distinção entre lesões malignas e benignas, carcinomas in situ ou invasivos, carcinomas ductais ou lobulares, auxiliando também na pesquisa de metástases em linfonodo sentinela (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2010, p. 624).

Dada a extrema importância, tanto no cenário nacional quanto mundial, da neoplasia maligna de mama, muitos foram os esforços realizados até então no que diz respeito a uma melhor compreensão da fisiopatologia, apresentação clínica, fatores de risco, métodos diagnósticos e fatores prognósticos. Estão sendo feitos avanços na busca ativa por novos arsenais terapêuticos, tanto do ponto de vista clínico quanto cirúrgico, visando oferecer aos pacientes novas alternativas que possam melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos mesmos.

A introdução da quimioterapia e da hormonioterapia como neoadjuvantes ou adjuvantes no tratamento do câncer de mama consiste em um marco histórico na trajetória da Mastologia. Além disto, a sistematização dos estádios do carcinoma de mama (estadiamento TNM), a técnica de pesquisa do linfonodo sentinela e os avanços na área de Patologia, Biologia Celular e Radiologia permitiram uma melhor classificação dos carcinomas de mama, tanto da forma clínico-radiológica quanto da histopatológica. Grandes foram as contribuições do Ministério da Saúde e das Sociedades Brasileiras de Mastologia e Mamografia, por meio das Campanhas Nacionais, para o autoexame das mamas, e campanhas para conscientização a respeito da mamografia.

Em vista da grande relevância do carcinoma de mama, como exposto anteriormente, esta pesquisa procura contribuir com os avanços que estão sendo realizados no âmbito da Patologia e Biologia Molecular nesta área. O objetivo é correlacionar marcadores moleculares com aspectos morfológicos, na tentativa de se obter dados relativos ao prognóstico e tratamento da doença em questão. Isto poderá servir como base para o desenvolvimento de novas pesquisas e auxiliar na busca por melhores alternativas terapêuticas e na melhoria da qualidade de vida, taxas de sobrevida e de cura para os pacientes acometidos pela doença.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa foi realizada em um Laboratório de Anatomia Patológica e Citologia localizada na cidade de Cascavel - Paraná, tendo como base a análise de 256 laudos de exames anatomopatológicos de pacientes submetidos à investigação diagnóstica para neoplasia maligna de mama. Foram avaliados os laudos emitidos no período compreendido entre 06/01/2010 e 26/04/2011.

O projeto de pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Assis Gurgacz (CEP – FAG), por meio do parecer número 246/2011. Este estudo, por abranger pesquisa com seres humanos, está em

cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa de campo constituiu-se no tipo de estudo adotado, com enfoque tanto qualitativo quanto quantitativo. A análise realizada foi a de estatística descritiva, com apresentação das frequências percentuais dos resultados obtidos.

Como critérios de inclusão no estudo, foram considerados os seguintes aspectos: pacientes tanto do sexo feminino quanto masculino, maiores de dezoito anos, com exames anatomopatológicos para realização do diagnóstico de neoplasia maligna de mama, realizados no referido Laboratório, dentro do período citado.

Os dados retirados dos exames anatomopatológicos que deram origem à pesquisa compreenderam: idade do paciente, etnia, método de coleta do material para análise (biópsia ou peça cirúrgica), tipo histológico da neoplasia, tamanho da neoplasia no material avaliado, grau nuclear, presença de necrose, número de mitoses, formação de túbulos, infiltração vascular linfática, análise de linfonodos axilares e estadiamento TNM. Não foi possível obter todos estes dados na totalidade dos casos, pois a requisição de exames anatomopatológicos nem sempre estava devidamente preenchida.

Dos 256 laudos anatomopatológicos avaliados, 39 possuíam análise imunoistoquímica de marcadores tumorais para o carcinoma de mama. Os demais casos provavelmente foram estudados molecularmente em outros laboratórios. A técnica utilizada foi a de imunoperoxidase e os marcadores analisados foram: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), índice proliferativo (Ki-67), proteína p53 e c-erbB-2 (HER-2).

3. RESULTADOS

O presente estudo contou com a avaliação de 256 laudos de exames anatomopatológicos de pacientes em investigação para neoplasia maligna de mama. As idades variaram de 26 anos a 93 anos. Dentre os 256 casos, 39 pacientes realizaram, posteriormente, o exame de imunoistoquímica para análise de marcadores tumorais para carcinoma de mama. As idades neste subgrupo variaram de 33 a 88 anos e a totalidade destes pacientes era do sexo feminino. As informações a seguir são relativas a este último grupo.

Constatou-se que uma paciente apresentava carcinoma ductal invasivo bilateral; em outro caso, a paciente apresentava uma única neoplasia com dois tipos histológicos distintos (carcinoma ductal e carcinoma tubular). Em relação ao tamanho tumoral na peça cirúrgica, o menor tumor mediu 0,3 cm, enquanto o maior mediu 7 cm em seu maior eixo. Quanto ao grau nuclear, obtiveram-se seis casos grau I, 17 casos grau II e 15 casos grau III. Em 2 casos não havia menção à esta informação. Quanto ao número de mitoses, foram obtidos os seguintes resultados: 24 casos com até 10 mitoses, 7 casos com 11 a 20 mitoses e 4 casos com mais de 20 mitoses. Em cinco casos, tal informação não foi mencionada. Com relação ao grau histológico, 2 casos enquadraram-se em Grau I, 13 casos em Grau II, 23 casos em Grau III, e em 2 casos não foi mencionado tal dado.

Na pesquisa por invasão vascular linfática, 8 casos foram positivos, enquanto 32 casos foram negativos. Esta informação estava ausente em um caso. Quanto à necrose, 13 casos foram positivos para a presença desta, 25 casos foram negativos e em 2 casos tal dado não foi avaliado. Com relação ao estudo dos linfonodos axilares na peça cirúrgica, o número mínimo avaliado foi de 6 linfonodos, enquanto o número máximo foi de 26 linfonodos. Em 11 dos 39 casos, observou-se a presença de metástases. Realizou-se o estudo do linfonodo sentinela em 9 pacientes, e em dois casos detectou-se a presença de metástases de carcinoma ductal invasivo.

Foi feito o estadiamento tumoral patológico, com base na classificação TNM 2009, tendo-se obtido os seguintes resultados: 12 casos estágio I, 12 casos estágio II, 3 casos estágio III, nenhum caso estágio IV. Em 13 casos, tal informação não constava ou não foi possível classificá-los. Porém, como se trata de estudo com peças cirúrgicas, não tivemos informações clínicas sobre a presença ou ausência de metástases à distância.

Quanto ao tipo histológico tumoral, 34 casos (82,92%) receberam a classificação de carcinoma ductal invasivo, incluindo nestes o caso em que a paciente apresentou carcinoma ductal invasivo bilateral, e o caso em que a paciente apresentou uma neoplasia com tipos histológicos distintos (carcinoma ductal e carcinoma tubular [2,43%]) em uma mesma peça cirúrgica. Houve 1 caso (2,43%) de carcinoma lobular invasivo, 1 caso (2,43%) de carcinoma papilífero, 2 casos (4,86%) de carcinoma mucinoso, 1 caso (2,43%) de carcinoma indiferenciado e 1 caso (2,43%) de carcinoma medular. Uma vez que o carcinoma ductal invasivo figurou como tipo histológico mais frequente, avaliou-se a idade dos pacientes que receberam tal diagnóstico. Os resultados obtidos consistiram em: 3 casos com idade entre 30 – 40 anos, 10 casos entre 41 – 50 anos, 9 casos entre 51 – 60 anos, 5 casos entre 61 – 70 anos, 2 casos entre 71 – 80 anos e 2 casos com idade acima de 80 anos. A idade não foi informada em dois casos.

A análise imunoistoquímica dos marcadores tumorais do câncer de mama permitiu agrupar os casos de carcinoma ductal invasivo em 4 categorias, de acordo com a nova classificação molecular da neoplasia maligna de mama: subtipo “luminal A” (RE positivo, HER-2 negativo) “luminal B” (RE positivo, RP positivo, HER-2 positivo), “basal-like” (RE negativo, RP negativo, HER-2 negativo) e “HER-2 positivo” (WEIGELT; REIS-FILHO, 2010).

Correlacionou-se tais subtipos tumorais com a média de idade dos pacientes, grau histológico, grau nuclear, índice proliferativo Ki-67 e presença de metástases linfonodais, cujos resultados são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5. O subtipo “normal breast-like”, cujos genes expressos são semelhantes aos encontrados em

mamas normais, por não estar totalmente elucidado e definido atualmente (WEIGELT; REIS-FILHO, 2010), não foi incluído neste estudo.

Tabela 1: número de casos e média de idade por subtipo

Subtipo	Número de casos	Média (anos)
Luminal A	21 (63,6%)	55,9
Luminal B	1 (3%)	41
Basal-like	7 (21,2%)	57
HER-2-positivo	4 (12,1%)	61,3

Tabela 2: número de casos por subtipo e grau histológico

Subtipo	Grau I	Grau II	Grau III
Luminal A	2	10	9
Luminal B	-	1	-
Basal-like	-	-	7
HER-2-positivo	-	-	4

Tabela 3: número de casos por subtipo e grau nuclear

Subtipo	Grau I	Grau II	Grau III
Luminal A	4	12	5
Luminal B	-	1	-
Basal-like	-	2	5
HER-2-positivo	-	1	3

Tabela 4: número de casos por subtipo e índice proliferativo (Ki-67)

Subtipo	0-30%	31-60%	61-100%
Luminal A	19	-	2
Luminal B	1	-	-
Basal-like	2	3	2
HER-2-positivo	3	1	-

Tabela 5: número de casos por subtipo e presença de metástases linfonodais

Subtipo	Com metástases	Sem metástases
Luminal A	5 (40%)	8 (60%)
Luminal B	-	1 (100%)
Basal-like	3 (50%)	3 (50%)
HER-2-positivo	-	3 (100%)

Houve um caso em que a imunoistoquímica apresentou o seguinte resultado: RE negativo, RP positivo e HER-2 negativo, impossibilitando o agrupamento deste dentro dos subtipos definidos pela nova classificação molecular. Em dez casos, a informação sobre a presença de metástases linfonodais não foi constatada, sendo oito destes pertencentes ao subtipo “Luminal A”, um pertencente ao subtipo “HER2 positivo” e outro, ao subtipo “basal-like”.

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Segundo estatísticas nacionais divulgadas pela Sociedade Brasileira de Mastologia, atualizadas no ano de 2011, em relação à frequência dos subtipos moleculares do carcinoma de mama encontrados na população, os subtipos “luminal A” e “luminal B” correspondem a 60% dos carcinomas mamários, sendo o subtipo “luminal A” o mais frequente (40 – 55% dos casos). Os subtipos “HER-2 positivo” e “basal-like” respondem, cada um, por 15% dos carcinomas mamários (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2011). Os 10% restantes correspondem ao subtipo “normal breast-like” (ABBAS; ASTER; FAUSTO; KUMAR, 2010, p. 1084).

Em nosso estudo, obtivemos frequências semelhantes (Tabela 1) a estas referidas na literatura em relação ao subtipo “luminal A”, o qual respondeu por 63,6% dos casos. Houve uma disparidade no que diz respeito às frequências dos subtipos “luminal B” e “basal-like”, com o primeiro correspondendo a 3% dos casos, e o segundo, a 21,2%. Desta forma, no presente estudo, o subtipo “basal-like” figurou como o segundo subtipo mais frequentemente encontrado. O subtipo “HER-2 positivo” foi detectado em 12,1% dos casos. Devido ao fato de o subtipo “normal breast-like” não estar

completamente elucidado pela literatura no presente momento, possivelmente representando uma contaminação com tecido mamário normal durante a análise imunoistoquímica (CIRQUEIRA; MOREIRA; SOARES; JÚNIOR, 2011, p. 502), o mesmo não foi incluído nesta pesquisa.

No que diz respeito à idade e à etnia dos pacientes, observa-se que tais dados constituem fatores preditores independentes para os subtipos tumorais (“luminal A”, “luminal B”, “basal-like” e “HER-2 positivo”). Com o aumento da idade dos pacientes, verifica-se maior positividade para RE e menor para HER-2. Mulheres mais jovens e de etnia afro-americana e hispânica possuem maior propensão a apresentar tumores do subtipo “basal-like”, cuja incidência diminui conforme aumento da idade (PARISE; BAUER; CAGGIANO, 2010, p. 45).

Quando analisado o subtipo “luminal A” isoladamente, observa-se que as pacientes tendem a ser da raça branca, idosas, com maior nível socioeconômico, estágio I no momento do diagnóstico, tumores bem ou moderadamente diferenciados e de menor tamanho. Quanto ao subtipo “basal-like”, notam-se pacientes mais jovens, geralmente abaixo dos 46 anos, a maioria da raça branca, porém com incidência três vezes maior de pacientes da raça negra, quando comparado ao subtipo “luminal A”. Em relação ao subtipo “luminal B”, percebe-se uma diminuição de sua incidência conforme o aumento da idade, bem como um risco aumentado de apresentar tal subtipo em mulheres abaixo dos 46 anos, em todas as etnias (PARISE; BAUER; CAGGIANO, 2010, p. 48).

Em nossa pesquisa, em relação ao subtipo “luminal A”, observamos uma média de idade de 55,9 anos (Tabela 1). A paciente mais jovem apresentava 33 anos de idade, e a mais idosa, 88 anos. Tais tumores apresentaram, em sua maioria, grau histológico II (Tabela II), grau nuclear II (Tabela 3) e ausência de metástases linfonodais (Tabela 5), configurando tumores de melhor prognóstico. Quanto ao subtipo “luminal B”, o único caso obtido em nosso estudo ocorreu em uma mulher de 41 anos (Tabela 1), cujo tumor foi classificado como grau histológico II (Tabela 2) e grau nuclear II (Tabela 3), com linfonodos axilares negativos (Tabela 5).

A média de idade para o subtipo “basal-like” foi de 57 anos, com a paciente mais jovem apresentando 37 anos de idade, e a mais idosa, 78 anos (Tabela 1). Na literatura, tal subtipo representa 23% dos casos de carcinoma de mama na população feminina abaixo dos 41 anos, e apenas 10% em mulheres com mais de 70 anos (PARISE; BAUER; CAGGIANO, 2010, p. 50).

A média de idade para o subtipo “HER-2 positivo” foi de 61, 3 anos (Tabela 1). A totalidade de casos deste subtipo foi classificada como grau histológico III (Tabela 2) e 75% dos casos receberam a classificação de grau nuclear II (Tabela 3). Em contrapartida, em nenhum dos casos de tumores “HER-2 positivo”, por nós obtidos, houve presença de metástases linfonodais (Tabela 5). Segundo dados da literatura, a associação entre a positividade para HER-2 e um pior prognóstico é muito mais importante em pacientes com metástases linfonodais do que naqueles com ausência das mesmas (EISENBERG; KOIFMAN, 2001, p. 381).

Infelizmente, observou-se carência de dados em relação à etnia e quadro clínico das pacientes em nossos laudos, dificultando comparações com dados da literatura. Do mesmo modo, não obtivemos informações acerca da presença de metástases à distância, prejudicando assim a realização do estadiamento TNM e a verificação das correlações do mesmo com o prognóstico e a terapêutica instituída para os carcinomas de mama.

O padrão de disseminação metastática dos tumores “basal-like” não é semelhante ao dos demais subtipos, com menor tendência à disseminação para linfonodos axilares e ossos e maior taxa de disseminação hematogênica (tecido cerebral e pulmões) (BADVE; DABBS; SCHNITT; BAEHNER; DECKER; EUSEBI; FOX; ICHIHARA; JACQUEMIER; LAKHANI; PALACIOS; RAKHA; RICHARDSON; SCHMITT; TAN; TSE; WEIGELT; ELLIS; REIS-FILHO, 2011, p. 161). Nossos achados corroboram tais dados, uma vez que apenas metade dos tumores classificados como “basal-like” disseminaram-se para linfonodos axilares.

Observa-se, na literatura, uma grande variabilidade em relação ao prognóstico e à sobrevida global dos pacientes com carcinoma invasivo de mama, de acordo com o perfil molecular apresentado (RE/RP/HER-2). Certos marcadores, como o HER-2, podem ser utilizados tanto como fatores preditivos quanto como prognósticos, enquanto outros marcadores, tais como os receptores hormonais, possuem maior utilidade como fatores preditivos, em detrimento dos prognósticos (SALLES; CÚRCIO; PEREZ; GOMES; GOBBI, 2009, p. 218).

Neoplasias com positividade para o receptor de estrogênio possuem melhor prognóstico e maior taxa de sobrevida, enquanto tumores “RE negativo/RP negativo”, independentemente da positividade para HER2, apresentam pior prognóstico (PARISE; BAUER; CAGGIANO, 2010, p. 45). Mulheres com tumores negativos para receptor de progesterona (RP) e/ou receptor de estrogênio (RE) possuem um tempo de sobrevida cinco anos menor em comparação àquelas com tumores positivos para tais receptores (LI; DALING; MALONE, 2003, p. 28).

As diversas classes moleculares do carcinoma de mama apresentam não apenas diferentes prognósticos, como também sensibilidades distintas à quimioterapia neoadjuvante (ROUZIER; PEROU; SYMMANS; IBRAHIM; CRISTOFANILLI; ANDERSON; HESS; STEC; AYERS; WAGNER; MORANDI; FAN; RABIUL; ROSS; HORTOBAGYI; PUSZTAI, 2005, p. 5678). Os subtipos “basal-like” e “HER-2 positivo” apresentam menor taxa de sobrevida devido às maiores taxas de recidiva entre os pacientes com doença residual após quimioterapia. Em contrapartida, tais subtipos, conhecidos por apresentar prognóstico desfavorável, possuem maior resposta à quimioterapia neoadjuvante com antraciclina, pois, conforme apresentado anteriormente, tais tumores englobam maiores taxas de doença residual, recidiva e óbito (CAREY; DEES; SAWYER, 2007, p. 2332).

Quanto ao grau histológico, dados da literatura evidenciam que mais de 80% dos tumores do subtipo “basal-like” e 77% dos tumores “HER-2 positivo” são classificados como grau II ou grau III, em comparação com menos de 20% dos tumores do subtipo “luminal A” (PARISE; BAUER; CAGGIANO, 2010, p. 46). Tal fato é também verificado em nosso estudo (Tabela 2), destacando-se o fato de a totalidade de carcinomas ductais invasivos dos subtipos “basal-like” e “HER2 positivo”, obtidos em nossa pesquisa, terem apresentado grau histológico III, o que evidencia tumores pouco diferenciados, com pior prognóstico e, portanto, mais agressivos.

O grau nuclear, independentemente de outros fatores, possui boa correlação com a sobrevida global e livre de doença no carcinoma de mama (LOPES; LINHARES; FERRARO; LOPES; BARACAT, 2006, p. 249). Na literatura, observa-se que tumores com Grau Nuclear III apresentam correlação com outros parâmetros indicadores de mau prognóstico, como alta expressão de Ki-67, ausência de receptores de estrogênio e progesterona e alta expressão de HER-2 (MARTINEZ- ARRIBAS; MARTIN-GARABATO; LAFUENTE; TEJERINA; LUCAS; SANCHEZ, 2006, p. 201).

Em nossa pesquisa, observa-se que a maioria dos casos de tumores do subtipo “basal-like” e “HER-2 positivo” apresentou grau nuclear III (Tabela 3), porém, este dado, quando avaliado juntamente com o índice proliferativo Ki-67 (Tabela 4), não nos permitiu afirmar que tumores com maior grau nuclear possuem maiores taxas de expressão de Ki-67. Em contrapartida, os tumores do subtipo “Luminal A”, cuja maioria apresentou grau nuclear II, demonstrou baixa expressão de Ki-67 (Tabela 4), com 90,4% dos casos apresentando taxas de expressão deste marcador não superiores a 30%.

Não se pôde correlacionar graus nucleares mais avançados à presença de metástases linfonodais, uma vez que todos os casos classificados como subtipo “HER-2 positivo” apresentaram linfonodos axilares negativos e metade dos casos classificados como “basal-like” não revelaram presença de tais metástases (Tabela 5).

O tamanho tumoral, a condição dos linfonodos axilares e o grau histológico possuem importante valor prognóstico (RAKHA; REIS-FILHO; BAEHNER; DABBS; DECKER; EUSEBI; FOX; ICHIHARA; JACQUEMIER; LAKHANI; PALACIOS; RICHARDSON; SCHNITT; SCHMITT; TAN; TSE; BADVE; ELLIS, 2010, p. 208). Além disto, possui implicação no risco de recidiva e de metástases linfonodais, tendo relevância também no tratamento. Tumores de menor tamanho possuem melhor prognóstico no que diz respeito tanto à sobrevida global quanto à livre de doença (ABREU; KOIFMAN, 2002, p. 118).

Em nossa pesquisa, o tumor de menor tamanho na peça cirúrgica (0,3 X 0,1 cm) pertencia ao subtipo “luminal A”, apresentando grau nuclear II, grau histológico I, com linfonodos axilares positivos. O maior tumor mediu 7 cm em seu maior eixo e pertencia ao subtipo “basal-like”, grau nuclear II, grau histológico III, com linfonodos axilares positivos. Portanto, não pudemos comprovar a relação entre tamanho tumoral e maior risco de metástases linfonodais.

Por fim, salientamos que o método de imunistoquímica exige cuidados especiais na preservação do tecido: 1) a fixação deve ser imediata após a realização da biópsia, 2) o formol deve ser neutro (tamponado), 3) o tempo de fixação não deve ser muito curto nem muito longo, 4) o formol deve ter acesso fácil à área neoplásica. Em nossos casos notamos um índice de negatividade de 35% para o RE. O relatado em literatura é de 20% (ROSAI, 2011, p. 1711), o que pode indicar problemas com a conservação do tecido.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em nosso estudo, obtivemos frequências semelhantes às referidas na literatura em relação ao subtipo “luminal A”. Houve uma disparidade no que diz respeito às frequências dos subtipos “luminal B” e “basal-like”. Não pudemos observar diferenças na distribuição dos subtipos moleculares de acordo com a idade dos pacientes, pois as médias de idade foram semelhantes para todos os subtipos.

Nossos achados corroboram o fato de que o padrão de disseminação metastática dos tumores “basal-like” não é semelhante ao dos demais subtipos. Verificamos também a correlação entre tumores dos subtipos “basal-like” e “HER-2 positivo” e graus histológicos mais avançados (II ou III), configurando tumores com pior prognóstico.

Não se pôde correlacionar graus nucleares mais avançados à presença de metástases linfonodais, uma vez que todos os casos classificados como subtipo “HER-2 positivo” apresentaram linfonodos axilares negativos e metade dos casos classificados como “basal-like” não revelaram presença de tais metástases.

A maioria dos tumores do subtipo “luminal A” apresentou baixo índice proliferativo, enquanto os tumores do subtipo “basal-like” revelaram índices maiores. Porém, a análise torna-se limitada pela pequena amostra de tumores dos subtipos “luminal B” e “HER-2 positivo”.

Nossos resultados indicam que para a obtenção de bons e confiáveis resultados com a imunistoquímica o tecido deve ser fixado segundo boas normas técnicas. Enfatizamos também a importância do preenchimento adequado da requisição de exames anatomopatológicos pelo médico solicitante, com fornecimento de informações a cerca do paciente e do quadro clínico.

REFERÊNCIAS

- ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48, n.1, p.113-131, 2001.
- AMENDOLA, L. C. B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.51, n.4, p.325-330, 2005.
- BADVE, S.; DABBS, D. J.; SCHNITT, S. J.; BAEHNER, F. L.; DECKER, T.; EUSEBI, V.; FOX, S. B.; ICHIHARA, S.; JACQUEMIER, J.; LAKHANI, S. R.; PALACIOS, J.; RAKHA, E. A.; RICHARDSON, A. L.; SCHMITT, F. C.; TAN, P. H.; TSE, G. M.; WEIGELT, B.; ELLIS, I. O.; REIS-FILHO, J. S. Basal-like and Triple-Negative Breast Cancers – A critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. **Modern Pathology**, v.24, n.2, p.157-167, 2011.
- BOFF, A.; SCHAPPO, C. R.; KOHLS, M. Câncer de mama: perfil demográfico e fatores de risco. **Revista de Saúde Pública de Santa Catarina**, Florianópolis – Santa Catarina, v.3, n.1, p. 21-31, 2010.
- CAREY, L. A.; DEES, E. C.; SAWYER, L.; GATTI, L.; MOORE, D. T.; COLLICHIO, F.; OLLILA, D. W.; SARTOR, C. I.; GRAHAM, M. L.; PEROU, C. M. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. **Clinical Cancer Research**, v.13, n.8, p.2329-2334, 2007.
- CHAGAS, C. R.; MENKE, C. H.; VIEIRA, R. J. S.; BOFF, R. A. **Tratado de Mastologia da Sociedade Brasileira de Mastologia**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.
- CIRQUEIRA, M. B.; MOREIRA, M. A. R.; SOARES, L. R.; JÚNIOR, R. F. Subtipos Moleculares do Câncer de Mama. **FEMINA**, v.39, n.10, p. 499-503, 2011.
- EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Câncer de Mama: Marcadores Tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.47, n.4, p.377-388, 2001.
- HAAS, P.; COSTA, A. B.; SOUZA, A. P. Epidemiologia do câncer de mama em homens. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v.68, n.3, p.476-481, 2009.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease**. 8 ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.
- LI, C. I.; DALING, J. R.; MALONE, K. E. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. **Journal of Clinical Oncology**, v.21, n.1, p.28-34, 2003.
- LOPES, L. A. F.; LINHARES, J. J.; FERRARO, O.; LOPES, R. G. C.; BARACAT, F. F. Valor prognóstico do grau histológico, grau nuclear e índice mitótico para pacientes com carcinoma da mama estádios II e III com linfonodos axilares comprometidos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.52, n.3, p.245-251, 2006.
- MARTINEZ-ARRIBAS, F.; MARTIN-GARABATO, E.; LAFUENTE, P.; TEJERINA, A.; SANCHEZ, J. Proliferation measurement in breast cancer by two different methods. **Anticancer Research**, v.26, p.199-202, 2006.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>>. Acesso em 03 de fevereiro de 2013.
- PARISE, C. A.; BAUER, K. R.; CAGGIANO, V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v.76, p.44-52, 2010.
- RAKHA, E. A.; REIS-FILHO, J. S.; BAEHNER, F.; DABBS, D. J.; DECKER, T.; EUSEBI, V.; FOX, S. B.; ICHIHARA, S.; JACQUEMIER, J.; LAKHANI, S. R.; PALACIOS, J.; RICHARDSON, A. L.; SCHNITT, S. J.; SCHMITT, F. C.; TAN, P. H.; TSE, G. M.; BADVE, S.; ELLIS, I. O. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. **Breast Cancer Research**, v.12, p.207-218, 2010.
- ROSAI, J. **Rosai and Ackerman's Surgical Pathology**. 10 ed. Elsevier/Mosby, 2011.

ROUZIER, R.; PEROU, C. M.; SYMMANS, W. F.; IBRAHIM, N.; CRISTOFANILLI, M.; ANDERSON, K.; HESS, K. R.; STEC, J.; AYERS, M.; WAGNER, P.; MORANDI, P.; FAN, C.; RABIUL, I.; ROSS, J. S.; HORTOBAGYI, G. N.; PUSZTAI, L. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. **Clinical Cancer Research**, v.11, n.16, p.5678-5685, 2005.

SALLES, M. A.; CÚRCIO, V. S.; PEREZ, A. A.; GOMES, D. S.; GOBBI, H. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.45, n.3, p.213-222, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. **Subtipos Moleculares do Câncer de Mama**. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em <<http://www.sbmastologia.com.br/cancer-de-mama/tipos-cancer-de-mama/subtipos-moleculares-do-cancer-de-mama-18.htm>>. Acesso em 15 de fevereiro de 2013.

WEIGELT, B.; REIS-FILHO, J. S. Molecular profiling currently offers no more than tumour morphology and basic immunohistochemistry. **Breast Cancer Research**, v.12 (supl 4), 2010.