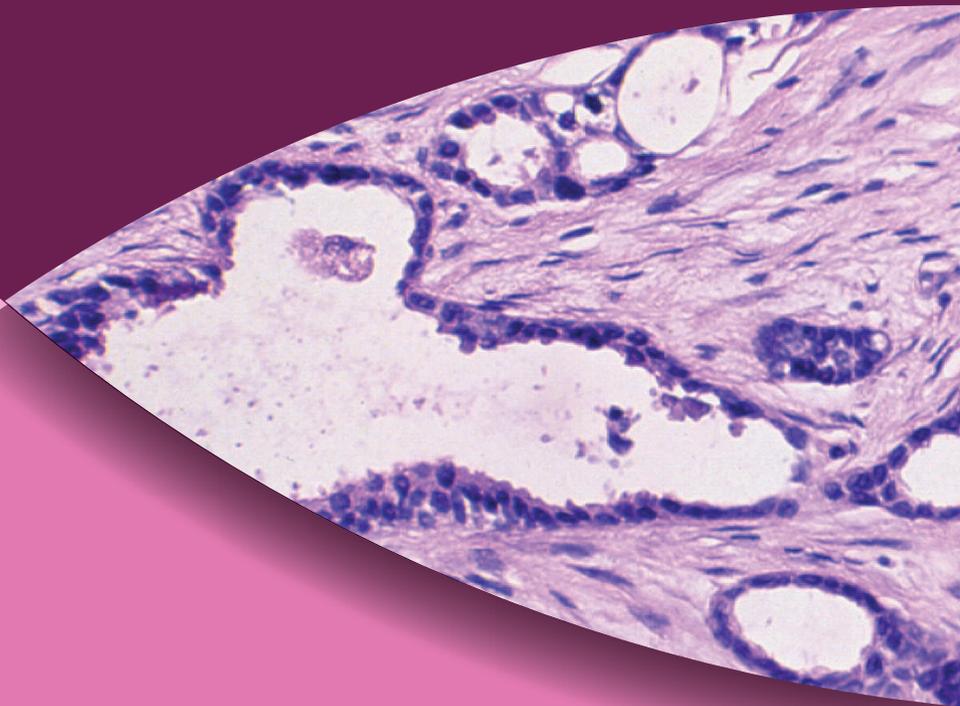


# Imuno-histoquímica

## Painel prognóstico de mama



### O Câncer de Mama

O mais incidente entre mulheres e a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Representou 24,2% do total de casos de câncer em 2018, com cerca de 2,1 milhão de novos casos. Também pode acometer homens, porém representa apenas 1% do total de casos. Segundo o INCA, a estimativa para 2020 é de 66.280 novos casos.

### Patogênese e Fatores de risco

A patogênese se dá por mutações genéticas que levam à divisão desordenada das células, bloqueio de mecanismos apoptose e invasão a tecidos subjacentes. Apesar de não totalmente esclarecidos, há uma série de fatores de risco associados, como: Idade (acima dos 50 anos); histórico familiar; fatores hormonais; fatores comportamentais, fatores ambientais e principalmente os fatores genéticos/hereditários.

# Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico precoce é um fator chave para a possibilidade de tratamentos menos agressivos e com maior chance de sucesso. O exame clínico é um importante aliado no combate à doença, visto que em geral os nódulos são identificados clinicamente e acabam sendo o ponto de partida para a suspeita e investigação, mas é importante ressaltar que nem todo tumor de mama apresenta nódulos palpáveis. É fundamental a adoção da mamografia como método preventivo, pois sua eficácia foi comprovada na redução da mortalidade, mas embora seja o método preconizado para o rastreamento, a confirmação diagnóstica é feita pelo exame anatomopatológico, onde é possível estabelecer o grau de comprometimento do tumor. As amostras teciduais podem ser obtidas por core biopsy, mamotomia ou biópsia cirúrgica (incisional ou excisional).

É importante salientar que a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) é um método para obtenção de amostra citológica, por isso não é possível a realização de exame imuno-histoquímico nem a avaliação do comprometimento tecidual. Sua aplicação principal é na diferenciação de nódulos císticos e nódulos sólidos, sendo muito utilizada também na análise de linfonodos axilares.

## Classificação morfológica

Existem vários tipos de carcinomas mamários, sendo classificados como in situ ou invasor, alguns são considerados especiais por serem mais raros (correspondendo de 0,5 a 6% dos casos). É possível também a combinação desses tipos de câncer em um só tumor, categorizados como “mistos”.

### Categoria in situ

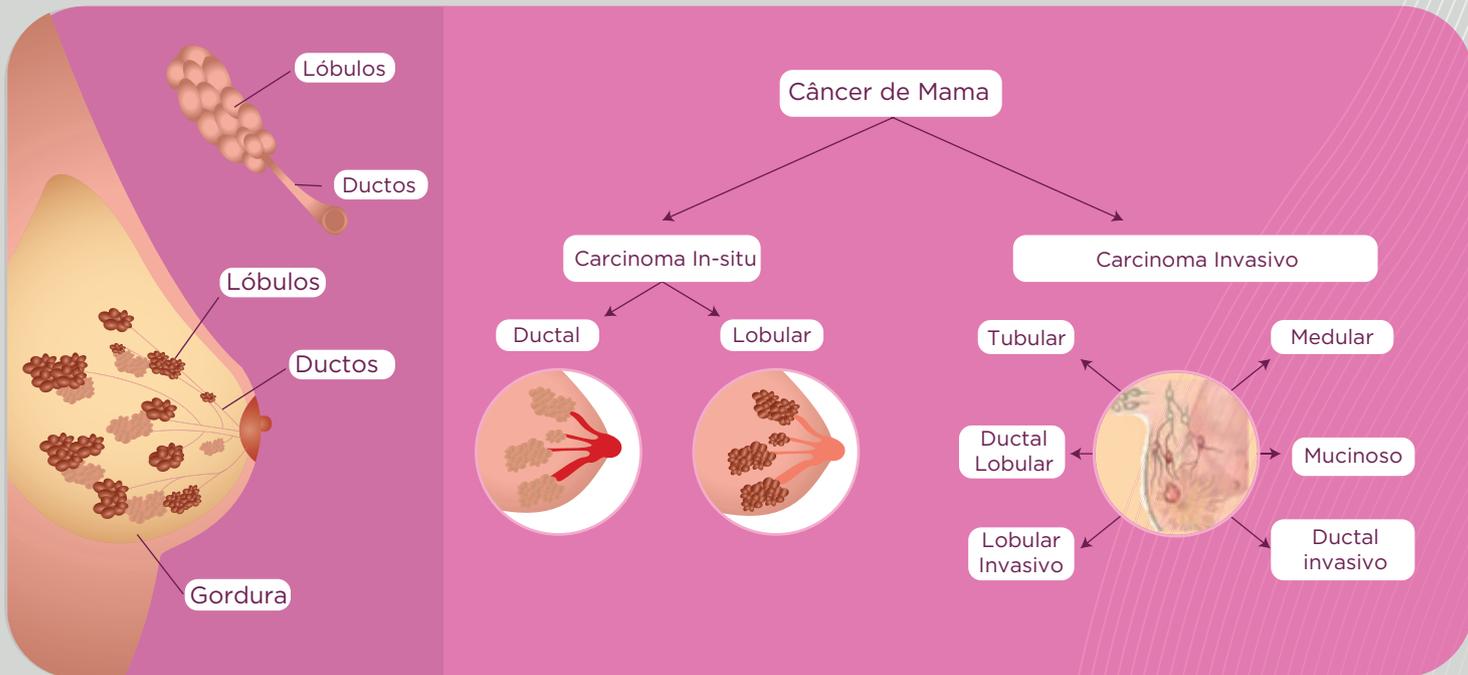
Ductal in situ: Neoplasia pré-invasiva dos ductos mamários, não há invasão a tecidos adjacentes ou metástase. Têm melhor prognóstico, na maioria dos casos o tratamento é cirúrgico e/ou radioterápico e as vezes podem ser complementados com drogas antihormonais a depender do resultado do estudo imuno-histoquímico.

### Categoria Invasivo/Infiltrativo

**Carcinoma invasivo sem outras especificações - SOE:** Corresponde a mais de 75% dos carcinomas invasivos de mama, possui potencial metastático e o tratamento depende do estágio do tumor e do subgrupo molecular avaliado pelo estudo imuno-histoquímico. Anteriormente a classificação utilizada era carcinoma ductal invasivo.

**Lobular invasivo:** Este tipo corresponde a cerca de 10% dos carcinomas invasivos da mama, se inicia na parte lobular da glândula e tem potencial metastático. É difícil de ser detectado no exame clínico e nos exames de imagem. O tratamento depende do estágio do tumor e do subgrupo molecular avaliado pelo estudo imuno-histoquímico.

Dentre os principais tipos de carcinoma invasor considerados como raros, pode-se citar: Cístico Adenóide; Metaplásico; Medular; Mucinoso; Papilífero; Tubular; Micropapilar; Câncer de mama inflamatório; Tumor Filodes; Angiosarcoma e Doença de Paget.



## Imuno-histoquímica: Painel Prognóstico da Mama

A imuno-histoquímica é uma importante ferramenta na predição de tratamento por meio da definição do grau de expressão de oncoproteínas, permitindo assim a avaliação do comportamento biológico do tumor.

Sabe-se que os que expressam receptores de estrógeno (RE) e receptores de progesterona (RP) são menos agressivos, com melhor prognóstico e respondem bem a terapias hormonais, estes correspondem a cerca de 70% dos carcinomas de mama. Estudos demonstram que o índice destes tipos de carcinoma é bem menor em mulheres jovens, onde tende a ser mais agressivo e ligado à superexpressão de receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2).

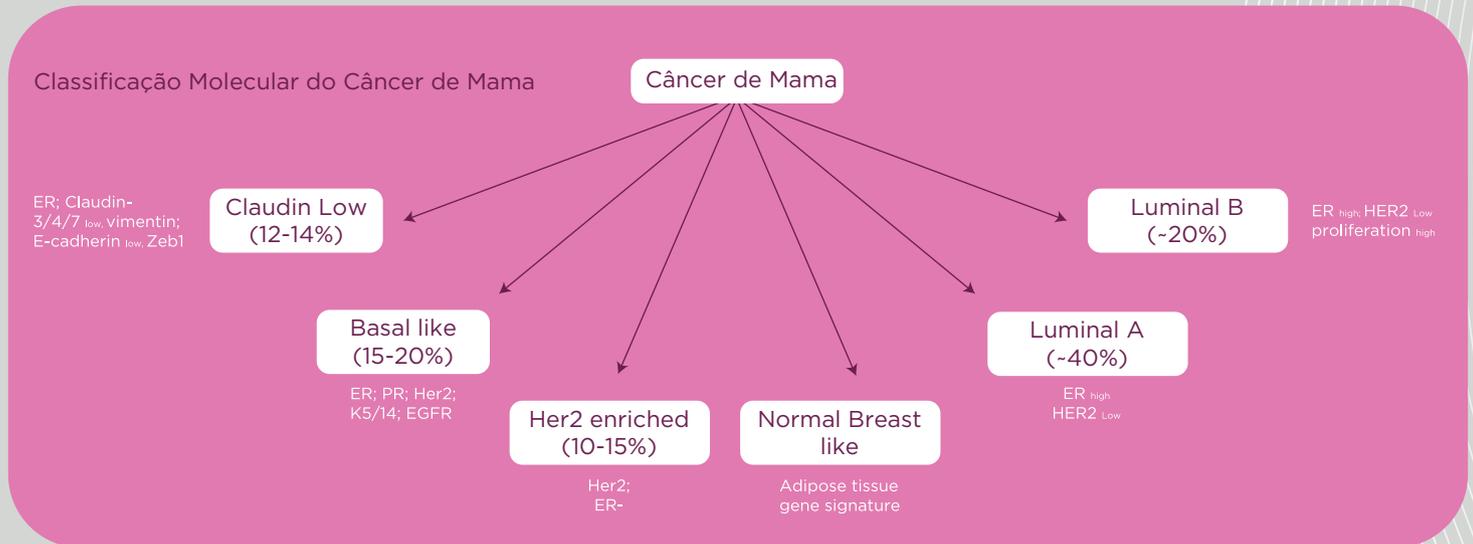
A superexpressão da proteína HER-2, está intimamente associada aos carcinomas de alto grau histológico e alto índice proliferativo, determinando um pior prognóstico, comparado aos que expressam receptores hormonais. Nestes casos há melhor resposta nos tratamentos à base de doxorubicina.

A proteína ki-67 é codificada pelo gene MKI67 (marcador de proliferação ki-67), e é um marcador biológico que indica proliferação tumoral. Sua avaliação de maneira isolada não é usual no diagnóstico, porém as classificações imuno-histoquímicas incluem a avaliação de sua expressão, que é determinante para a diferenciação dos subtipos luminal A e luminal B.

Mediante a esses perfis, o painel prognóstico de mama é composto por anticorpos que se ligam às proteínas HER-2, RE, RP e ki-67

# Classificação Molecular

A característica heterogênea do câncer de mama é uma de suas principais características, pois tumores com mesmos tipos histológicos e mesmo grau de diferenciação podem possuir diferentes perfis genéticos, desta forma a doença evolui de formas distintas apresentando diferentes prognósticos. Considerando essa diversidade, o carcinoma mamário possui classificações quanto ao tipo molecular.



**Luminal A:** Representa 60% dos carcinomas de mama e têm um melhor prognóstico. Na imuno-histoquímica apresentam positividade para RE e/ou RP e negatividade para HER-2, sendo o índice de ki-67 menor que 14%. Em sua maioria, trata-se de tumores de baixo grau histológico e são responsivos a terapias-alvo à base de tamoxifeno e inibidores de aromatase.

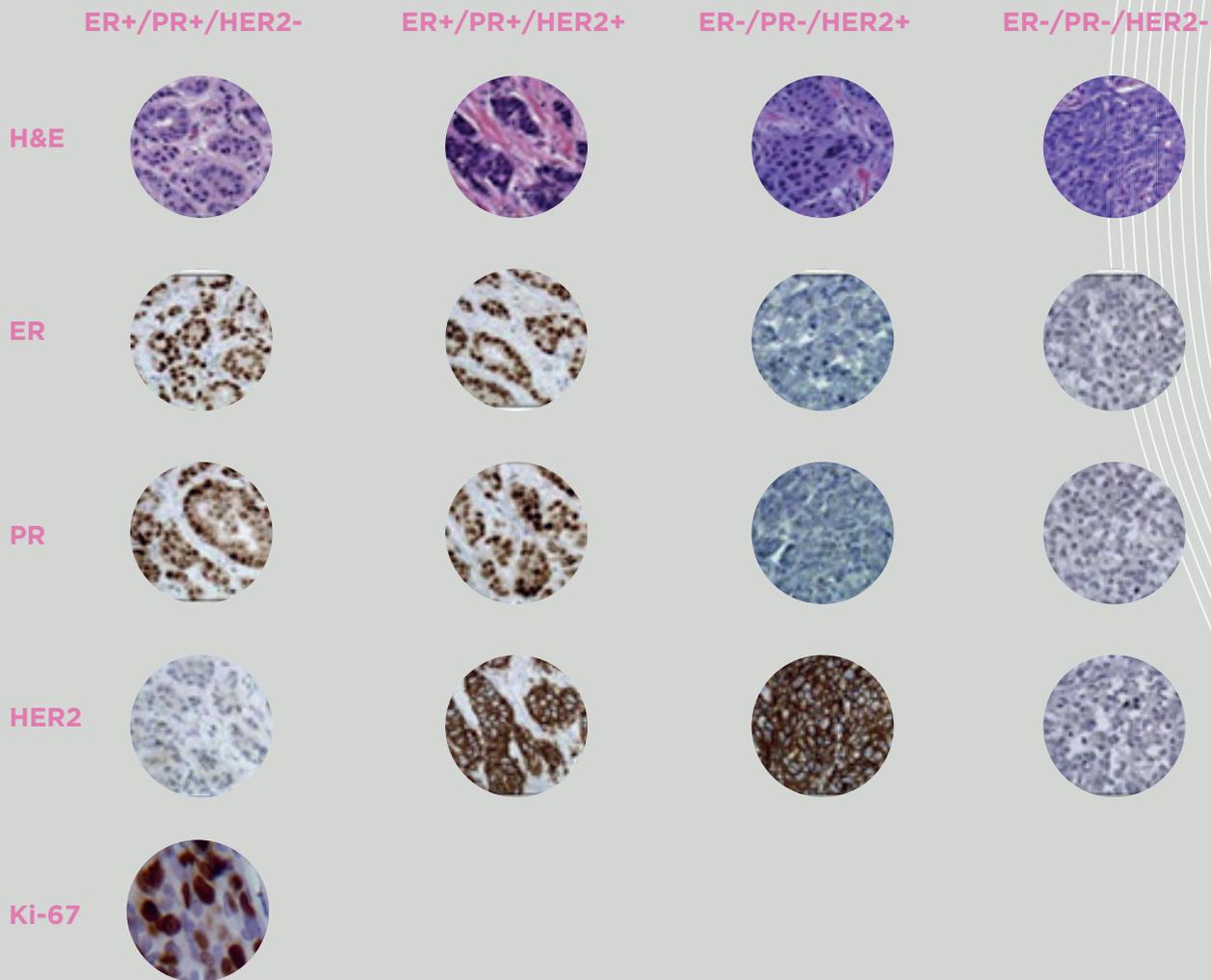
**Luminal B:** Em sua maioria possuem receptores hormonais em baixos níveis, expressam genes associados ao HER-2 e maior número de genes de proliferação celular, como o ki-67, levando a um pior prognóstico. A expressão de HER-2 e ki-67, é diagnóstico diferencial para esse subtipo. Os tumores são mais responsivos a antiestrogênicos do que os do tipo luminal A.

**Superexpressão de HER-2:** Os tumores desse subtipo superexpressam HER-2 e são negativos para receptores hormonais, possuem o segundo pior prognóstico em relação aos demais.

Há uma elevada taxa de recorrência, mas a terapia-alvo com trastuzumabe melhora o prognóstico.

Triplo negativo / Basaloide: Têm como característica a expressão de vários genes expressos em células basais, são de alto grau histológico e possuem alto índice mitótico. Apresentam negatividade para receptores hormonais e para superexpressão de HER-2 além de baixa expressão de BRCA1. Na imuno-histoquímica possuem um padrão triplo negativo pois há ausência de imunomarcação para RE, RP e HER-2, porém apresentam positividade para citoqueratina 5 ou 5/6 e para receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

Se diferenciam da subclassificação “triplo negativo não basalóide ou claudin-low”, que possuem baixa expressão de genes envolvidos com junções celulares (como os que expressam a E-caderina) e não possuem marcadores imuno-histoquímicos protocolados.



## Referências

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em 04/2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>. Acesso em 04/2020.

ATCHLEY DP et al. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA- Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. 2008 Sept 10; 26 (26).

ROMIEU I et al. Reproductive factors and molecular subtypes of breast cancer among premenopausal women in Latin America: the PRECAMA study. Sci Rep. 2018 Aug 30; 8 (1).

CINTRA JRD, et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. Rev Assoc Med Bras. 2012 Apr 58 (2).

ERÍC I, et al. Breast cancer in Young women: Pathologic and immunohistochemical features. Acta Clin Croat. 2018 Sep 57 (3): 497-502.

SHOKOUH TZ, EZATOLLAH A, BARAND P. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes: Retrospective-Observational Analytical Study. Medicine. 2015 Aug 94 (32): 1359

RESHMA A, et al. Correlation of Her-2/neu Gene Amplification with Other Prognostic and Predictive Factors in Female Breast Carcinoma. Breast J. 2005 Jun 11 (4): 278-80

AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.



**SAIBA MAIS:**

✉ [sac.patologia@dbdiagnosticos.com.br](mailto:sac.patologia@dbdiagnosticos.com.br)  
☎ (15) 3226.8847