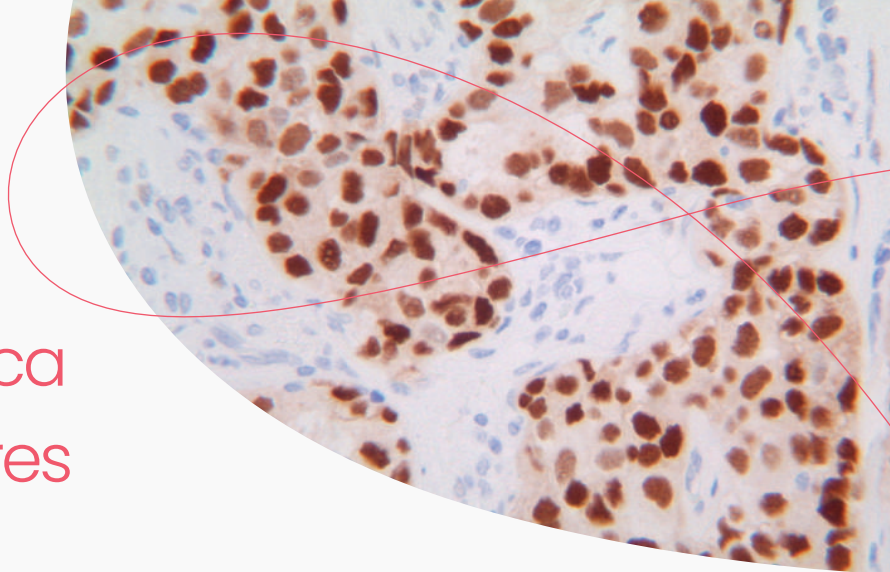


# Imuno-histoquímica e testes moleculares no diagnóstico de Câncer de Mama



## O câncer de mama

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2021, o câncer de mama se tornou o mais comum em todo o mundo, responsável por 12% de todos os novos casos anuais de câncer. No Brasil, após o câncer de pele do tipo "não melanoma", é a maior causa de morte entre as mulheres, em 2021 foram estimados cerca 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 da apoptose e invasão a tecidos subjacentes. Apesar de não ser totalmente esclarecido, há uma série de fatores de risco associados ao câncer de mama, 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. Nem todo tumor de mama apresenta nódulos palpáveis, por isso é fundamental adoção de exames de imagem na prevenção. A mamografia como método preventivo reduz significativamente o índice de mortalidade, contudo é recomendada na faixa etária de 50 a 69 anos como exame de rotina, podendo o médico solicitar em outras faixas etárias de acordo com histórico ou sinais clínicos. A confirmação diagnóstica é feita pelo exame anatomopatológico, em que 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 avaliar o 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

Existe 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*

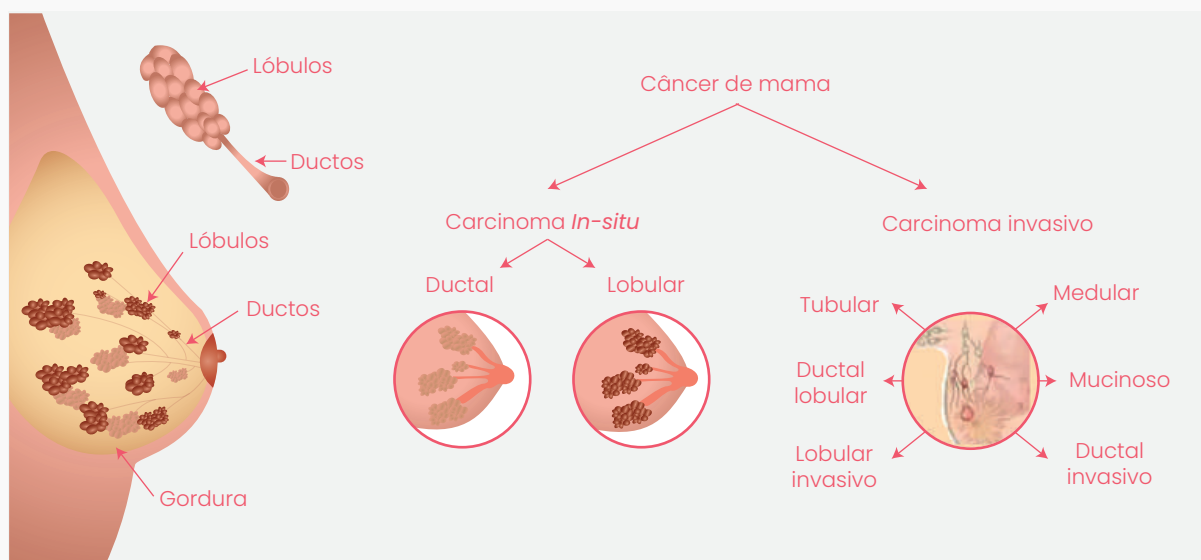
**Ductal *in situ*.** Neoplasia pré-invasiva dos ductos mamários, não há invasão a tecidos adjacentes ou metástase, por isso tem um melhor prognóstico. Na maioria dos casos, o tratamento é cirúrgico e/ou radioterápico. Às vezes, pode ser complementado com drogas anti-hormonais, a depender do resultado do estudo imuno-histoquímico.

### Categoria invasivo/infiltrativo

**Carcinoma invasivo sem outras especificações – SOE:** Corresponde a mais de 75% dos carcinomas invasivos de mama, tem 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. Inicia-se 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.

Entre os principais tipos de carcinoma invasor considerados como raros, pode-se citar: cístico adenoide; metaplásico; medular; mucinoso; papilífero; tubular; micropapilar; câncer de mama inflamatório; tumor Filodes; angiossarcoma 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 status hormonal e do grau de expressão da oncoproteína Her-2, permitindo assim a avaliação do comportamento biológico do tumor.

Sabe-se que os que expressam receptores de estrogênio (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 desses tipos de carcinoma é bem menor em mulheres jovens, nas quais tende a ser mais agressivo e ligado à superexpressão de receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2).

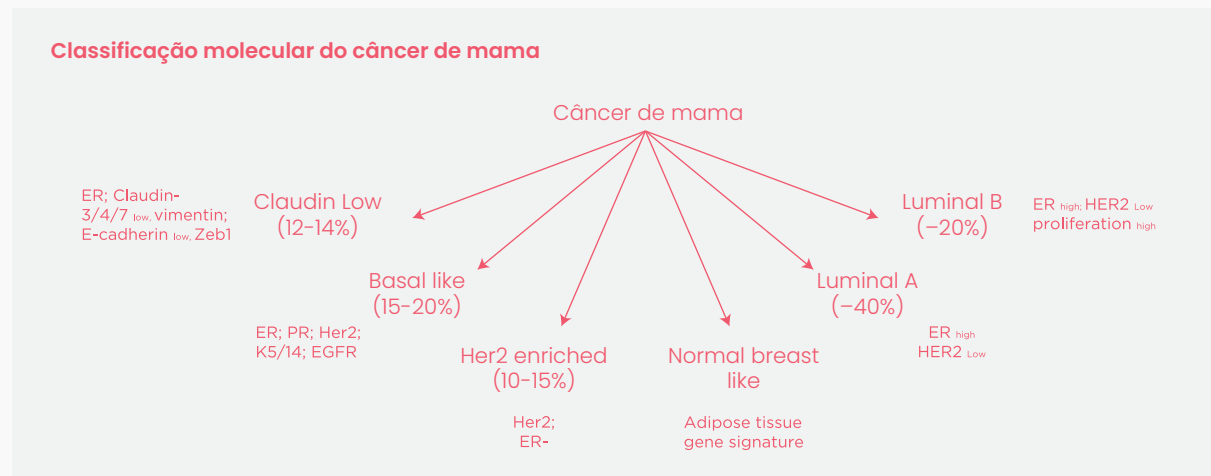
A superexpressão da proteína HER-2 está intimamente associada aos carcinomas de alto grau histológico e alto índice proliferativo, determinando um pior prognóstico, comparado aos que expressam receptores hormonais. Nesses casos há melhor resposta nos tratamentos à base de doxorrubicina.

A proteína ki-67 é codificada pelo gene MKI67 (marcador de proliferação ki-67). 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.

Diante desses 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 heterogeneidade do câncer de mama é uma de suas principais características, pois tumores com mesmos tipos histológicos e mesmos graus de diferenciação podem ter diferentes perfis genéticos. Dessa forma, a doença evolui de formas distintas apresentando diferentes prognósticos. Considerando essa diversidade, o carcinoma mamário tem classificações quanto ao tipo molecular.



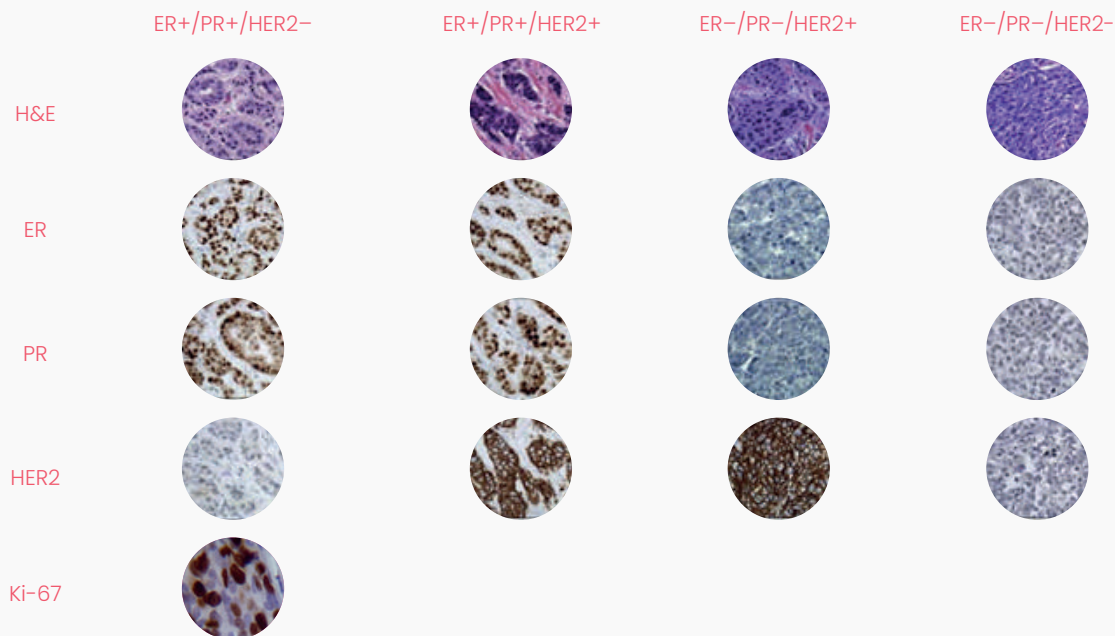
**Luminal A:** Representa 60% dos carcinomas de mama e têm um melhor prognóstico. Na imuno-histoquímica, apresentam positividade para RE e/ou RP e negatividade para HER-2, sendo o índice de ki-67 menor que 14%. Em sua maioria, trata-se de tumores de baixo grau histológico e são responsivos a terapias-alvo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

**Luminal B:** Em sua maioria, tem 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 são diagnósticos diferenciais 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. Têm 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:** É um grupo heterogêneo que tem como característica a expressão de vários genes que ativam diferentes vias de sinalização molecular. São de alto grau histológico e têm alto índice mitótico. Na imuno-histoquímica, têm um padrão triplo negativo, pois há ausência de imunomarcação para RE, RP e HER-2.



## Exames moleculares complementares

Os painéis moleculares, em geral, são solicitados por oncologistas, geneticistas ou ginecologistas, quando há histórico familiar ou progressão da doença em vigência do tratamento quimioterápico e hormonal ou após o uso destes em pacientes com receptores hormonais positivos avançada ou metastática.

### Her-2, por FISH

O HER-2, ou ERBB2, é um oncogene que codifica uma proteína transmembrana da família ERBB. Como já mencionado, a superexpressão do HER2 está associada a um prognóstico desfavorável e é fator preditor de resposta a terapias alvo. Quando o resultado da imuno-histoquímica para HER-2 é indefinido (2+), é indicado que seja realizada a hibridização in situ por imunofluorescência (FISH), para avaliação da expressão gênica.

### BRCA1 e 2

Mutações nos genes BRCA1 e 2 também pesquisadas por Biologia Molecular, são indicados para pacientes com histórico pessoal ou familiar de câncer de mama e ovário associados ou câncer de mama triplo negativo. Há terapia-alvo para inibidores da via de sinalização PARP somente para os casos em que há câncer de ovário associado.

### NTRK

Há outros casos, mais raros (0,6% dos CA de mama), em que há também terapia-alvo em tumores com fusões do proto-oncogene NTRK. A imuno-histoquímica com o marcador pan-NTRK também é aplicável, funcionando como um teste de triagem para os casos que seguiriam para pesquisa molecular.

### PTEN, AKT E ERBB2

Mutações nos genes PTEN/AKT/ERBB2 também são pesquisadas por sequenciamento e solicitadas em casos muito específicos. Há terapia-alvo para os casos de perda do PTEN, que ativaria a via de sinalização AKT. Outros métodos para detecção de mutações do ERBB2, também podem ser aplicados.

### Teste de expressão gênica

Testes como Oncotype utilizam de perfis de expressão genética prever diagnóstico e indicar o tratamento de acordo com a genética do tumor. Eles vão indicar a probabilidade de recorrência do tumor em pacientes com tumores invasivos RE+ e linfonodos negativos.

Além disso, informam de forma quantitativa o status do RE e RP. Há um nível de concordância de quase 100% na avaliação do status hormonal entre o Oncotype e a imuno-histoquímica.

O oncotype analisa 21 genes, em um fragmento de tumor invasivo, em bloco de parafina, com um probe de RNA e, baseado em uma análise multifatorial, populacional e estatística, prediz em um score de 0 a 100, a probabilidade de recorrência do tumor, classificando-os em baixo, médio ou alto risco.

## Conheça nossos exames imuno-histoquímicos e moleculares para câncer de mama.

BRCMS	Análise de sequenciamento e MLPA dos genes BRCA1 e BRCA2
BRCNG	Sequenciamento dos genes BRCA1 e BRCA2
BRCMLP	Análises de deleções e duplicações para os genes BRCA1 e BRCA2
BRCA16	Painel para câncer hereditário (18 genes)
BRC1S	BRCA1 - sequenciamento
BRCNM	Sequenciamento e análise bioinformática de variação de números de cópias dos genes BRCA1 e BRCA2
BRC2S	BRCA2 - sequenciamento
BRC1M	Análise de grandes deleções e duplicações no gene BRCA1
BRC2M	Análise de grandes deleções e duplicações no gene BRCA2
PIK3CD	Biópsia líquida para PIK3CA (exons9 e 20)
PTENS	Estudo molecular do gene PTEN
AKT1S	Estudo molecular do gene AKT1
ONTYPE	ONCOTYPE MAMÁRIO INVASIVO
SIBB	Painel somático BRCA1 e BRCA2
P5MAM	Painel somático para câncer de mama
NTRIK	Painel molecular para fusões NTRK
PFUS	Painel de fusões
PIK3BP	Pesquisa de mutações no gene PIK3CA
PTENM	Estudo de duplicação e deleções do gene PTEN
HISTQ	Imuno-histoquímica - Painel aima de 5 marcadores
HISMA	Imuno-histoquímica - Painel prognóstico de mama

## Referências

- AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>. Acesso em: abr. 2020.
- ATCHLEY, D. P. et al. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. set. 2008, 10; 26 (26).
- CINTRA, J. R. D. et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. Rev Assoc Med Bras. abr. 2012, 58 (2).
- ERIC, I. et al. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features. Acta Clin Croat. set. 2018, 57 (3): 497-502.
- INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER (INCA Brasil). Estimativa 2020: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- RESHMA, A. et al. Correlation of Her\_2/neu Gene Amplification with other prognostic and predictive factors. In: femaleBreast carcinoma. Breast J. jun. 2005, 11 (4): 278-80.
- ROMIEU, I. et al. Reproductive factors and molecular subtypes of breast cancer among premenopausal women in Latin America: the PRECAMA study. Sci Rep. ago. 2018, 30; 8 (1).
- SHOKOUH, T. Z.; EZATOLLAH, A.; BARAND, P. Interrelationships Bbtween 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. ago. 2015, 94 (32): 1359.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - International Agency for Research on Cancer. Globocan. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: abr. 2020.
- Multi-gene testing (NGS). PIK3CA TESTING NAVIGATOR. Disponível em: <https://www.pik3ca-testing.com>
- Muthuswamy SK. Trastuzumab resistance: all roads lead to SRC. Nat Med. Apr 2011, 17 (4): 416-18.

## Saiba mais

- ✉ [sac.patologia@dbdiagnosticos.com.br](mailto:sac.patologia@dbdiagnosticos.com.br)  
☎ 08006430376