

ARTIGO ORIGINAL

# Perfil imunohistoquímico do câncer de mama de pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel - Paraná

*Immunohistochemical profile of breast cancer in patients attended at Cancer Hospital from Cascavel - Paraná*

Paulo Roberto Sarturi<sup>1,4</sup>, Ademar Dantas Cunha Júnior<sup>2,4</sup>, Carlos Floriano de Moraes<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do 4º ano de medicina da Faculdade Assis Gurgacz-Cascavel-Paraná, Farmacêutico-Bioquímico, Mestre em Genética.

<sup>2</sup>Médico Hemato-Oncologista do Hospital do Câncer de Cascavel-Paraná.

<sup>3</sup>Médico Anatomopatologista, Mestre em Anatomopatologia, Docente da disciplina de anatomofisiopatologia do curso de medicina da Faculdade Assis Gurgacz- Cascavel-Paraná.

<sup>4</sup>Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz-Cascavel-Paraná.

## ➤ PALAVRA-CHAVE

Câncer de Mama,  
Receptores Hormonais,  
HER-2

## ■ RESUMO

O presente estudo teve o objetivo de caracterizar o perfil imunohistoquímico do câncer de mama nas pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel-Paraná. Foram analisados os prontuários de 119 pacientes com perfil para receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP) e para HER-2/neu. Os dados obtidos foram analisados pelo teste do qui-quadrado através do software *StatPac 4.0 Statistic Calculator*. O subgrupo predominante de câncer de mama foi o Luminal A (62,18%). O subgrupo Basal apresentou sua maior frequência no grupo das pacientes até 39 anos, dado que é corroborado por outros estudos, mas que não apresentou significância estatística no presente trabalho. O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasor (87,39%). Os resultados encontrados são concordantes com grande número de trabalhos já publicados.

## ➤ KEYWORDS

Breast Cancer,  
Hormonal Receptors,  
HER-2

## ■ ABSTRACT

The present study had the objective to characterize the immunohistochemical profile of breast cancer in patients attended at Cancer Hospital of Cascavel-Paraná. We analyzed medical records of 119 patients with profiles for estrogen receptor (ER), progesterone (PR) and HER-2/neu. Data were analyzed by chi-square test through software *StatPac 4.0 Statistic Calculator*. The predominant subgroup of breast cancer was the Luminal A (62.18%). The Basal subgroup presented its highest frequency in the group of patients until 39 years, as it is corroborated by other studies, but not statistically significant in this study. The most frequent histological type was invasive ductal carcinoma (87.39%). The results are consistent with other studies published.

## ■ INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente na população feminina mundial<sup>1,2</sup>. No Brasil a incidência dessa neoplasia alcançou 49.240 casos no ano de 2010<sup>3</sup>, sendo a principal causa oncológica de óbito feminino no país<sup>4,5</sup> e a maior incidência da doença ocorre entre as idades de 50 e 69 anos<sup>6</sup>.

A identificação do perfil dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) e da superexpressão do gene do receptor humano de fator de crescimento epi-

dérmico 2 (HER-2 ou HER-2/neu ou c-erbB-2) no câncer de mama é de extrema importância para predizer o tipo de tratamento mais adequado e a evolução clínica desse tipo de tumor. De acordo com a análise imunohistoquímica dos marcadores RE, RP e HER-2, podem ser definidos quatro subtipos de câncer de mama: LUMINAL A (RE+, RP+ e HER-2 negativo ou RE-, RP+ e HER-2 negativo ou RE+, RP- e HER-2 negativo); LUMINAL B (RE+, RP+ e HER-2 positivo ou RE-, RP+ e HER-2 positivo ou RE+, RP- e HER-2 positivo); TRIPLA NEGATIVO ou BASAL (RE-, RP-, HER-2 negativo); HER-2 SUPEREXPRESSO (RE-, RP-, HER-2+)<sup>7</sup>.

➤ RECEBIDO: 17/09/2011 | ACEITO: 21/11/2011

Os tumores positivos para os marcadores hormonais (RE/RP) geralmente apresentam menor tamanho, menor grau histológico e nuclear, uma melhor resposta à terapia hormonal e um melhor prognóstico quando comparados aos tumores negativos para esses receptores<sup>8</sup>. Diversos estudos tem suportado a importância da superexpressão de HER-2 como um fator independente para o desfecho clínico<sup>9</sup>, como preditor da resposta à quimioterapia com doxorubicina<sup>10</sup> e pela possibilidade de uso do anticorpo monoclonal trastuzumab no bloqueio da expressão de HER-2. O estudo dos receptores hormonais (RE e RP) e da superexpressão do gene HER-2 pode ser realizado através da técnica de imunohistoquímica<sup>12</sup>. Cote e Taylor (1994)<sup>13</sup> observaram que o crescimento de certos tumores, principalmente os derivados da mama, próstata, endométrio e ovário, é regulado pelos hormônios esteróides estrogênicos e androgênicos. Portanto, a presença de receptores hormonais (RE/RP) em altos níveis, normalmente indica boa resposta à terapia de supressão hormonal, enquanto que a presença em níveis baixos ou indetectáveis raramente leva à remissão através do tratamento de supressão hormonal. Segundo Martins e Yamamoto (2008)<sup>14</sup>, aproximadamente 25% dos casos de câncer de mama feminina são positivos (superexpressam o gene) para o marcador HER-2 e a positividade está correlacionada com uma doença de comportamento agressivo, com grande probabilidade de recorrência e que poderiam se beneficiar com o uso da terapia de supressão da expressão de HER-2.

Diversos estudos demonstraram que pacientes com tumores triplo-negativos (RE negativo, RP negativo e HER-2 negativo) apresentam pior prognóstico quando comparado aos tumores que apresentam positividade para, pelo menos um, dos marcadores hormonais ou para HER-2. Por esses motivos, a realização do perfil de receptores hormonais e de HER-2 no câncer de mama é imprescindível para que seja prescrito um esquema de tratamento individualizado e que possibilite maior índice de cura ou maior tempo livre da doença. O presente trabalho tem o objetivo de caracterizar o perfil imunohistoquímico de RE, RP e HER-2 das pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel, Estado do Paraná e compará-lo aos encontrados em outros centros de tratamento.

#### ■ MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho consistiu em um estudo transversal do prontuário médico de 119 mulheres com câncer de mama e com perfil imunohistoquímico de RE, RP e HER-2 completo, atendidas

#### ■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Paulo Roberto Sarturi  
Rua Pernambuco, 2337, Cascavel, Paraná  
CEP 85817-050  
email: paulo\_sarturi@yahoo.com.br.

no Hospital do Câncer de Cascavel-Paraná, entre 2008 e 2011 e o resultado foi comparado aos de outros centros de referência no tratamento do câncer de mama. A média de idade das participantes foi de 53,09 anos, sendo a menor idade 30 anos, a maior 84 anos e a mediana 52 anos. Foram incluídas apenas as pacientes com perfil imunohistoquímico completo para RE, RP e HER-2 e excluídas as com perfil incompleto ou em andamento. O estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Faculdade Assis Gurgacz (parecer número 125/2011).

A coleta dos dados consistiu em busca ativa em prontuários médicos arquivados no Hospital do Câncer de Cascavel-Paraná e os dados coletados foram analisados estatisticamente pelo teste de qui-quadrado utilizando o software *StatPac 4.0 Statistics Calculator* e o IC (Intervalo de Confiança) considerado foi de 95%.

#### ■ RESULTADOS

Um total de 119 pacientes com câncer de mama tiveram seus perfis imunohistoquímicos para RE, RP e HER-2 avaliados. 74 pacientes (62,18%) apresentavam perfil de expressão gênica compatível com o subgrupo Luminal A e idade média de 53,70 anos. 11 pacientes (9,24%) foram alocadas no subgrupo Luminal B, o qual apresentou idade média de 49,09 anos. No subgrupo Triplo Negativo foram alocados 24 pacientes (20,16%) e a idade média foi de 52,91 anos. As pacientes restantes, total de 10 indivíduos (8,40%), foram incorporadas ao subgrupo HER-2 Superexpresso e a idade média foi calculada em 57,40 anos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Frequências encontradas dos subgrupos de câncer de mama na amostra total e nas estratificações por idade.

	Luminal A	Luminal B	Basal	HER2 Superexpresso
Total (n=119)	74 (62,18%)	11 (9,24%)	24 (20,16%)	10 (8,40%)
<39 anos (n=14)	8 (57,14%)	2 (14,28%)	4 (28,57%)	0 (0%)
40 - 49 anos (n=34)	21 (61,76%)	5 (14,70%)	6 (17,64%)	2 (5,88%)
>50 anos (n=71)	45 (63,38%)	4 (5,63%)	14 (19,71%)	8 (11,26%)

$p=0,5073$

A porcentagem de pacientes HER-2 positivas foi de 17,64% ou 21 pacientes. O tipo histológico predominante foi o carcinoma ductal infiltrante (104 pacientes ou 87,39%), seguido pelo intraductal (6 pacientes ou 5,04%), pelo lobular invasivo (4 pacientes ou 3,36%) e pelo medular (3 pacientes ou 2,52%), outros tipos somaram 2,52%. (Tabela 2).

**Tabela 2.** Frequências encontradas dos subtipos histológicos de câncer de mama na amostra total e na estratificada por idade.

	CDI	CID	LobInv	Medular	Outros
Total (n=119)	104 (87,39%)	6 (5,04%)	4 (3,36%)	3 (2,52%)	2 (1,68%)
<39 anos (n=14)	12 (85,71%)	0 (0,00%)	1 (7,14%)	1 (7,14%)	0 (0,00%)
40-49 anos (n=34)	32 (94,11%)	2 (5,88%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
>50 anos (n=71)	60 (84,60%)	4 (5,63%)	3 (4,22%)	2 (2,81%)	2 (2,81%)

*p*=0,6062.

Em todos os subgrupos houve predominância de Carcinoma Ductal Invasivo (CDI): 66 pacientes no subgrupo Luminal A, 9 no subgrupo Luminal B, 19 no subgrupo Triplo Negativo e 10 no HER-2 superexpresso, totalizando 87,39% dos tipos histológicos (Tabela 3).

**Tabela 3.** Frequências encontradas dos subtipos histológicos dentro dos subgrupos de classificação.

	Luminal A	Luminal B	Basal	HER-2 superexpresso
CDI	66 (89,18%)	9 (81,81%)	19 (79,16%)	10 (100%)
CID	4 (5,40%)	1 (9,09%)	1 (4,16%)	0 (0,00%)
LobInv	2 (2,70%)	1 (9,09%)	1 (4,16%)	0 (0,00%)
Medular	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (12,5%)	0 (0,00%)
Outros	2 (2,70%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

*p*=0,1915. CDI – Carcinoma Ductal Invasor, CID – Carcinoma Intraductal, LobInv – Carcinoma Lobular Invasor, Medular – Carcinoma Medular. Classificado segundo laudos anatomopatológicos de laboratórios credenciados.

■ DISCUSSÃO CONCLUSÃO

Através do presente estudo foi caracterizada a frequência dos diferentes subgrupos imunohistoquímicos de câncer de mama em pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel – Paraná. De acordo com o trabalho, o subgrupo mais frequente foi o Luminal A, tanto na amostra total (55,46%) quanto na estratifica-

da por idade; seguido pelo subgrupo Basal (20,16%). Tais achados diferem dos encontrados por Cintra et al (2012)<sup>16</sup> que obtiveram maior frequência para o subgrupo Luminal B (48%) e de 24,2% para o subgrupo Basal. Entretanto, um grande estudo que contou com 10.159 pacientes de 12 centros na América do Norte, Europa e Austrália encontrou resultados concordantes com o nosso trabalho: subgrupo Luminal A apresentando frequência de 71,3% e Basal com 16%<sup>17</sup>. O subgrupo Basal apresenta, em diversos estudos, frequências entre 10 e 20%<sup>17-20</sup> (nossa frequência: 20,16%). No presente estudo o subgrupo Basal apresentou maior frequência na população abaixo dos 39 anos, fato que é corroborado por outros trabalhos<sup>19,21,22</sup>, mas não atingiu significância estatística (*p*=0,5073), provavelmente devido ao reduzido número amostral (*n*=14) dessa estratificação.

A maior frequência da doença foi observada nos indivíduos acima de 50 anos (59,66%) dado também concordante com o estudo de Blows et al (2010)<sup>17</sup> e a idade média foi de 53,09 anos, um pouco abaixo do encontrado em outros trabalhos (54,0 e 56,4 anos)<sup>23,24</sup>.

O tipo histológico predominante foi o ductal infiltrante, presente em 87,39% dos pacientes, dado semelhante aos já publicados<sup>16,17</sup>. Cabe ressaltar que os dados imunohistoquímicos utilizados no nosso trabalho foram obtidos de laudos emitidos por serviços credenciados de patologia médica.

O presente estudo possibilitou caracterizar o perfil imunohistoquímico para RE, RP e HER-2 da população com câncer de mama atendida no Hospital do Câncer de Cascavel e compará-lo com os obtidos por outros centros de tratamento. Os dados mostram resultados muito parecidos com os encontrados nos demais serviços. Entretanto, devido ao número amostral relativamente pequeno não foi possível demonstrar significância estatística para a maior incidência de câncer basal na população até 39 anos.

■ REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. [citado 18 maio 2011]. Rio de Janeiro: INCA; 2010. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/versaofinal.pdf>.
4. Guerra MR, Gallo CVM, Azevedo e Silva G. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Bras Cancerol*. 2005;51(3):227-34.
5. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. 2011. [citado 16 jul 2011]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

6. Azevedo e Silva G, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR, Moura L. Tendências e controle do câncer e os 20 anos do Sistema Único de Saúde no Brasil. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009. pp. 365-84.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer, 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-47.
8. Einsenberg, A. L. A., Koifman, S. Câncer de mama: marcadores tumorais (Revisão de Literatura). *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.47, 2001.
9. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science.* 1989;244:707-712.
10. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:1260-1266.
11. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 1999;26(4 suppl12):78-83.
12. Salles MA, Curcio VS, Perez AA, Gomes DS, Gobbi H. Contribuição da imunohistoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. *J Bras Patol Med Lab.* 2009; 45(3):213-22.
13. Cote, R. J., Taylor, C. R. Immunohistochemical detection of steroid hormone receptors. *Major Problems in Pathology*, v.19, 1994.
14. Martins, J.S., Yamamoto, C. A. Aspectos clínico-econômicos da quimioterapia adjuvante no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2008.
15. Fadare, O., Tavassoli, F. A. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancer: a critical appraisal. *Advanced Anatomy Pathology*, v.14, n. 5, 2007
16. Cintra, J. R. D., Teixeira, M. T., Diniz, R. W. et al. Perfil imunohistoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(2):178-187.
17. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *Plos Med.* 2010;7(5):e1000279.
18. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S. Breast cancer subtypes and risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1684-91.
19. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295(21):2492-502.
20. Cassol L, Silveira Graudenz M, Zelmanowicz A, Cancela A, Werutsky G, Rovere RK et al. Basal-like immunophenotype markers and prognosis in early breast cancer. *Tumori.* 2010;96(6):966-70.
21. Correa PB, Toralles MBP, Abe-Sandes K, Machado TMB, Bonfim TM. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. *Rev Ci Med Biol.* 2010;9(Supl1):3-7.
22. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 2009;11(3):R31.
23. De Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006;22(10):2219-28.
24. Guerra MR, Gulnar ASM, Bustamante-Teixeira MT. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(11):2455-66.