

## CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CÂNCER DE MAMA

**Introdução:** Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento do câncer de mama, mais de 450 mil mulheres ao redor do mundo morrem anualmente devido a doença. Acredita-se que parte da dificuldade em se vencer esta neoplasia decorre do desconhecimento da medicina sobre sua ampla heterogeneidade biológica. Nos últimos 15 anos, 4 subtipos moleculares foram descobertos e profundamente estudados (Figura 1).<sup>1</sup> Estes dados permitiram a identificação de grupos prognósticos, aprimoramento na seleção de pacientes para tratamentos específicos, além da descoberta de novas terapias. Nos dias de hoje o diagnóstico anatomopatológico de neoplasia maligna da mama não pode se limitar a avaliação puramente morfológica (tamanho da neoplasia, grau histológico, nuclear, etc). A classificação da doença é obrigatória e seu conhecimento deve fazer parte da rotina dos patologistas e dos profissionais envolvidos com a saúde da mulher.

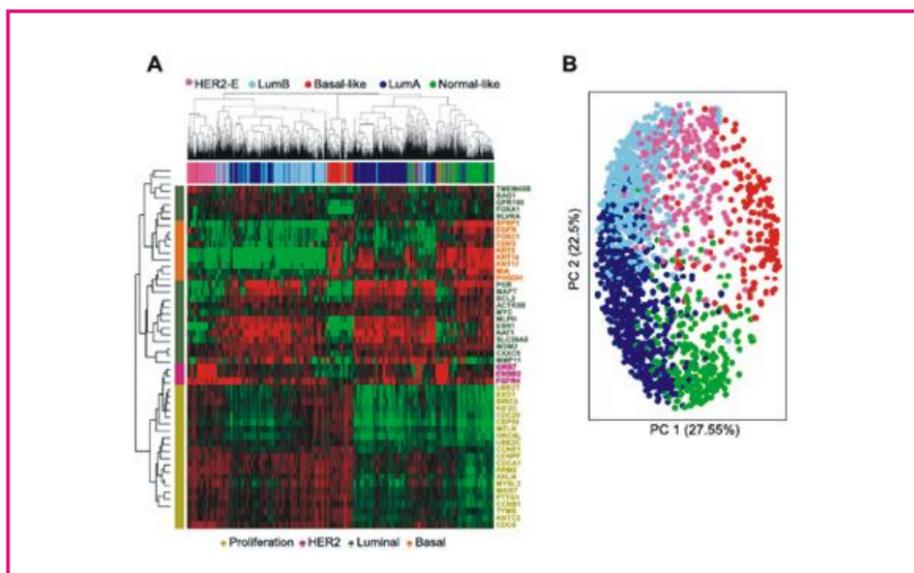


Figura 1: exemplos de avaliação de biblioteca de genes por meio de arranjo em microarray de RNAs, em vários tumores e em teste genético PAM50.

### Subtipos Moleculares:

**LUMINAL A:** responsável por quase metade dos casos de câncer de mama, estes tumores possuem proteínas típicas, isto é, tumores que expressam genes associados a produção de proteínas ligadas a células bem diferenciadas do lúmen. Geralmente apresentam baixo grau histológico, com marcadores de baixo índice de proliferação celular. Possuem, portanto, melhor prognóstico. A disseminação, quando observada, predomina nos ossos. A terapia sistêmica, por sua vez, base-se principalmente na endocrinoterapia.<sup>2</sup>

**LUMINAL B:** subtipo caracterizado pela positividade para receptores hormonais porém associada a marcadores de proliferação celular. Seu DNA apresenta número maior de mutações através do genoma. É um grupo bastante heterogêneo, porém quando comparado ao LUMINAL A, apresenta maior taxa de recidiva e menor sobrevida.<sup>2</sup>

**HER 2 ENRIQUECIDO (HER 2 +):** o gene HER 2, que codifica a proteína de mesmo nome, está associado a processos de proliferação, resistência a apoptose, angiogênese, invasão e metastatização do tumor. A hiperexpressão da proteína HER 2 é observada em 15-20% dos casos, que, sem dúvida nenhuma, confere maior agressividade biológica, com relativa resistência a agentes hormonais e propensão a metástases cerebral e viscerais. Diversas terapias alvo tem sido desenvolvidas para esta proteína, com benefícios em sobrevida livre de doença e sobrevida global bastante expressivos.<sup>3</sup>

**TRIPLO NEGATIVO (BASALÓIDES):** responsável por aproximadamente 10% dos casos de câncer de mama, tem como característica a ausência expressão de receptores hormonais e de receptor HER-2 em sua membrana celular. Entre estes casos, os basalóides, que possuem marcadores de células basais dos ductos mamários, são importantes pois possuem comportamento agressivo, mas não uniforme, com altas taxas de metástases cerebral e pulmonar. Associam-se a mutação do gene BRCA1.<sup>3</sup>

### Classificação Imunohistoquímica (IH)

A determinação do subtipo molecular através do perfil de expressão de genes para cada indivíduo, permanece inviável na prática clínica pelo viés econômico e logístico. Desta forma utilizamos a informação de expressão proteica, e não gênica, dos biomarcadores (receptores de estrogênio, progesterona, de proteína HER-2 e de proliferação) avaliados através de técnica imunohistoquímica. Infelizmente esta metodologia não apresenta correlação exata com a avaliação de microarray ou genômica, visto que estas avaliam expressão gênica e a imunohistoquímica avalia

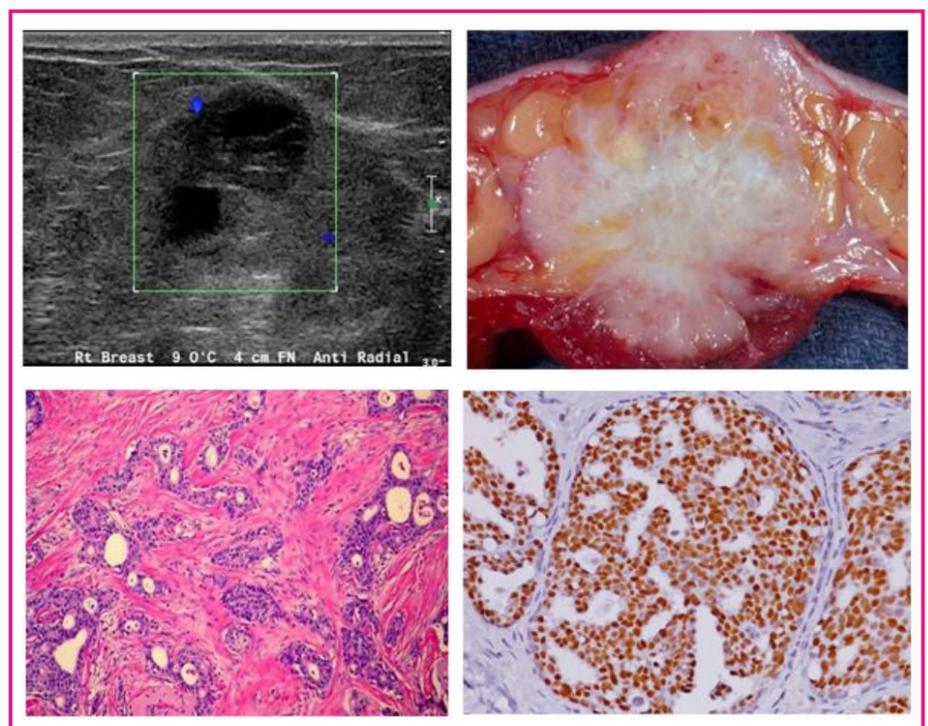


Figura 2: acima e a esquerda carcinoma invasivo não especial, observado na ultrassonografia. Ao lado a visão macroscópica, logo após a cirurgia. Abaixo a esquerda a lâmina corada com H&E confirmando o diagnóstico anatomopatológico. Ao lado técnica de imunohistoquímica para avaliação de receptores de estrogênio demonstrando acima de 90% das células fortemente coradas (tonalidade marrom).

presença e ausência de proteína no tecido (Figura 2). Portanto muitos tumores podem apresentar classificação discordante, quando comparamos a IH com a avaliação gênica (Tabela 1).

A IH avalia a presença de receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e a superexpressão da proteína HER 2. Apesar de não ser consenso, o fator de proliferação Ki-67 demonstrou ser capaz de auxiliar a diferenciação entre os subtipos luminais A e B, por avaliar a taxa de proliferação celular.<sup>4</sup> Este marcador estima de forma quantitativa a proporção de células em divisão celular. Portanto, quanto maior for este número, maior é o potencial proliferativo da doença. O Ki 67, entretanto, possui importante variabilidade interobservador e depende, sobremaneira, da qualidade da amostra e de seu processamento. Apesar de ser considerado método impreciso, acabou sendo incorporado na prática clínica, notadamente em nosso meio.<sup>5</sup>

Tabela 1

Concordância Entre A Classificação do Câncer de Mama Obtida Com A Imunohistoquímica (IH) E A Análise Genética (PAM 50)					
Grupo IH	N	Grupo Análise Genética (PAM 50)			
		Luminal A	Luminal B	Her2+	Basal Like
Luminal A	637	62,2%	27,0%	10,2%	0,6%
Luminal B	317	34,1%	51,1%	11%	3,8%
Her2+	831	17,6%	26,8%	44,6%	11%
Triplo Negativo	868	1,6%	3,2%	9,1%	86,1%

Veja abaixo a classificação molecular baseada na análise imunohistoquímica:

LUMINAL A: **RH+** / **HER 2-** / Ki67 < 14%

LUMINAL B: **RH+** / **HER 2 + ou -** / Ki67 > 14%

TRIPLO NEGATIVO: **RH-** / **HER 2 -** / Ki67 ELEVADO (>14%)

HER 2 ENRIQUECIDO: **RH-** / **HER 2 +** / Ki67 ELEVADO (>14%)

RH: receptores hormonais (estrogênio e progesterona)



### Importância Clínica

A classificação molecular trouxe importantes modificações no tratamento do câncer de mama, principalmente no tocante ao uso de medicamentos. A avaliação prognóstica, por sua vez, é extremamente útil por auxiliar na seleção de casos que necessitam de medidas mais intensivas na busca por maior sobrevida livre de doença.<sup>6</sup>

**1. Quimioterapia Neoadjuvante:** tumores HER 2 enriquecidos, assim como os triplo negativos, possuem taxas maiores de resposta patológica completa, isto é, ausência de neoplasia residual após a quimioterapia, comprovada no espécime anatomopatológico. Nesta situação o prognóstico torna-se mais favorável, com taxas superiores de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Os tumores luminais, notadamente os luminais A, possuem resultados mais pobres com a quimioterapia neoadjuvante, sendo observado resposta patológica completa em menos de 10% dos casos.<sup>6</sup> Desta forma, tumores HER 2 + e Triplo Negativos possuem maior tendência a iniciarem o tratamento através da quimioterapia neoadjuvante, o que fornece dados prognósticos e melhores condições cirúrgicas (Figura 4).

**2. Endocrinoterapia:** a utilização de medicamentos que antagonizam a ação de esteróides sexuais sobre o tecido mamário (tamoxifeno) ou que bloqueiam a produção destes hormônios (anastrozol, letrozol e exemestano), possuem importante função na prevenção de recidivas, e na redução da mortalidade por câncer de mama.<sup>6</sup> Este efeito foi observado exclusivamente em pacientes portadoras de tumores receptor hormonal positivo. Sendo assim, o estudo dos receptores hormonais tornou-se imprescindível para o adequado tratamento desta enfermidade (Figura 4).

**3. Terapias Alvo:** também descrita como terapia biológica, são técnicas que utilizam anticorpos contra determinada proteína do tumor, com destaque para a proteína Her 2. Ao ligar-se a esta molécula, o anticorpo monoclonal (trastuzumabe) bloqueia sinais proliferativos celulares e leva a reação de citotoxicidade. Possui importante ação, seja de forma isolada ou associada a agentes quimioterápicos. Mostrou-se útil nos contextos neoadjuvante, adjuvante ou na doença metastática. As

terapias alvo devem ser utilizadas somente na presença da superexpressão da proteína HER 2 na membrana da célula tumoral, identificada através de método imunohistoquímico ou através da hibridização in situ (FISH: hibridização in situ fluorescente/CISH: hibridização in situ cromogênica).<sup>7</sup>

**4. Mutações Genéticas:** há evidências que cânceres de mama associados a mutações no gene BRCA 1 são mais frequentemente triplo negativos. Os tumores BRCA 2 mutados não possuem fenótipo diferente daqueles esporádicos, isto é, não associados a mutações hereditárias.

Figura 4: Subtipos Moleculares – Frequência, Biomarcadores e Estratégias Terapêuticas

	Luminal A	Luminal B	Her2 positive	Triple negative (85% basal-like)
Percentage at diagnosis	40%	20%	10-15%	15-20%
Receptor expression	Estrogens and progesterone		Her2	
Treatment strategies	Chemotherapy			
	Hormonal manipulation		Her2 targeted therapies	
	Novel targeted therapies			

Figura 4: frequência dos subtipos moleculares entre os cânceres de mama, sua relação com receptores hormonais e a superexpressão da proteína HER 2, e as estratégias terapêuticas preferenciais para cada subtipo específico (Catalanotti, V. 2014)<sup>8</sup>



### Considerações Finais

A inquestionável importância da classificação molecular, realizada através da técnica de imunohistoquímica, trouxe refinamento à abordagem clínica do câncer de mama. Importantes decisões terapêuticas são pautadas por esta classificação, incluindo a quimioterapia, cirurgia, endocrinoterapia, além das terapias alvo. A associação da mutação no gene BRCA 1 com o subtipo Triplo Negativo pode ser um importante alerta para a pesquisa gênica complementar e definição de risco familiar. Deve permanecer, portanto, a mensagem sobre a importância da classificação molecular para o adequado uso do amplo arsenal diagnóstico e terapêutico voltados ao tratamento do câncer de mama.



Prof. Dra. Ângela Flávia Logullo Waitzberg  
Possui graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos (1990) e doutorado em Patologia pela Faculdade de Medicina da USP (1999). Atualmente é Professora Adjunta do Departamento de Patologia da UNIFESP-Escola Paulista de Medicina e Diretora do Laboratório PHD

### Referências:

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747 e 52.
2. Malhotra GK, Zhao X, Band H and Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. Cancer Biol Ther. 2010 Nov 15;10(10):955-60.
3. Prat et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. The Breast 24 (2015) 26-35
4. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. Breast Cancer Res 2014;16:R65.

5. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast Cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101:736 e 50.
6. Nazário ACP. Mastologia Condutas Atuais. 1.ed. v.1. São Paulo: Manole; 2016
7. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:5287-312.
8. Catalanotti V, Bertaglia V, Tariq N, Califano R (2014) Treatment of Advanced Breast Cancer (ABC): The Expanding Landscape of Targeted Therapies. J Cancer Biol Res 2(1): 1036.

## Sua saúde é nossa prioridade

Cuidar da sua saúde é nosso maior desafio, por isso a Jundimagem oferece uma alta gama de exames por imagem como: ressonância magnética, tomografia multislice, angiotomografia, angioresonância, ultrassonografia, mamografia digital, densitometria óssea e radiologia.

### Alta tecnologia e diagnósticos por imagem de qualidade



Rua Professor Luiz Rosa, 133 Centro - Jundiaí SP - (11) 4586-8789  
www.jundimagem.com.br jundimagem

