

Perfil Imunohistoquímico e tratamentos realizados em pacientes com câncer de mama atendidas em hospital de referência na região norte**Immunohistochemical profile and treatments performed in patients with breast cancer care at a reference hospital in the north region**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-219

Recebimento dos originais: 23/05/2020

Aceitação para publicação: 23/06/2020

Wellington dos Santos Silva

Médico formado pela Universidade Federal do Pará

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Conj. Castelo Branco, Alameda Central, nº 03; Curió-utinga - 66610218 - Belém, PA - Brasil

E-mail: wellingtonsantos.med@gmail.com

Alessandra Marques Bacciotti

Médica formada pela Universidade Federal do Pará;

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: Rua Brigadeiro Machado, 368, Taquarussu -79006610- Campo Grande, MS - Brasil

E-mail: alemarquesodontomed@gmail.com

Eliude Rodrigues do Nascimento Almeida

Especialista em Cancerologia Clínica pela AMB/SBOC/SBC

Instituição: Hospital Ofir Loyola

Endereço: Hospital Ofir Loyola. (Av. Magalhães Barata s/n; São Brás - 66063140 - Belém, PA - Brasil)

E-mail: doutoraeli@gmail.com

Francianne Silva Rocha

Doutoranda do Departamento de Genética e Biologia Molecular - UFPA

Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA) e Hospital Ofir Loyola (HOL)

Endereço: Hospital Ofir Loyola. (Av. Magalhães Barata s/n; São Brás - 66063140 - Belém, PA - Brasil)

E-mail: francianne.rocha@terra.com.br

RESUMO

O câncer de mama é um problema de saúde pública, não só em países subdesenvolvidos, como é o caso do Brasil, mas também desenvolvidos, como Estados Unidos e em alguns países da Europa Ocidental. A frequência de distribuição dos diferentes tipos de câncer é variável em função das características de cada região, o que enfatiza a necessidade do estudo das variações geográficas, dos fatores de risco e dos padrões desta doença que perpassam pelas particularidades regionais. **Objetivo:** O presente estudo descreve o perfil imunohistoquímico e os tratamentos das pacientes atendidas no hospital de referência em oncologia da região norte do país. **Método:** O estudo é transversal e descritivo, realizado por meio de entrevista e análise de prontuários clínicos de 114 pacientes atendidas no Hospital Ophir Loyola, entre os anos de 2016 e 2017, no município de Belém, no estado do Pará. Os dados foram apresentados em forma de frequência absoluta e relativa. **Resultados:** A classificação histopatológica de maior frequência foi carcinoma ductal invasivo e o perfil imunohistoquímico de maior ocorrência foi o luminal B, seguido de luminal A. **Conclusão:** O tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal infiltrativo e a imunohistoquímica com maior prevalência foi luminal B que estão diretamente associadas a mal prognóstico, o que evidencia a importância de ações de esclarecimento sobre detecção precoce, conhecimento da doença e incentivo à prática de exercício físico e alimentação saudável, de modo a reduzir a morbidade e mortalidade, melhorando o prognóstico das mulheres acometidas por esta patologia.

Palavra-chaves: câncer de mama, imunohistoquímica, tratamento oncológico.

ABSTRACT

breast cancer is a public health problem, not only in underdeveloped countries, as is the case in Brazil, but also in developed countries, such as the United States and in some Western European countries. The frequency of distribution of the different types of cancer varies according to the characteristics of each region, which emphasizes the need to study geographic variations, risk factors and patterns of this disease that pervade regional particularities. **Objective:** The present study describes the immunohistochemical profile and treatments of patients treated at the oncology reference hospital in the northern region of the country. **Method:** The study is cross-sectional and descriptive, conducted through interviews and analysis of clinical records of 114 patients treated at Hospital Ophir Loyola, between the years 2016 and 2017, in the city of Belém, in the state of Pará. Data were presented in the form of absolute and relative frequency. **Results:** The most frequent histopathological classification was invasive ductal carcinoma and the most frequent immunohistochemical profile was luminal B, followed by luminal A. **Conclusion:** The most common histological type was infiltrative ductal carcinoma and the most prevalent immunohistochemistry was luminal B which are directly associated with poor prognosis, which highlights the importance of clarification actions on early detection, knowledge of the disease and encouraging the practice of physical exercise and healthy eating, in order to reduce morbidity and mortality, improving the prognosis of affected women for this pathology.

Keywords: breast cancer, immunohistochemistry, cancer treatment.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer de mama é um problema de saúde pública em países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Esta situação deve-se às dificuldades encontradas na prática da atenção primária tais como, eliminar fatores de risco ou diagnosticar e tratar lesões precursoras do câncer 1. É o tipo de câncer mais frequente em mulheres, com um número um pouco maior de casos em regiões subdesenvolvidas (883.000 casos) do que em regiões mais desenvolvidas (794.000). É a quinta causa de morte por câncer no mundo, embora seja a causa mais frequente regiões menos desenvolvidas e a segunda causa de morte por câncer em regiões mais desenvolvidas após o câncer de pulmão. De acordo com as estimativas de 2018 do Instituto nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)², estimou-se para o câncer de mama no Brasil 59.700 casos para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco aproximado de 56 casos a cada 100 mil mulheres.

Inicialmente, essa patologia pode não apresentar sinais ou sintomas específicos. Existe uma forma inicial de diagnóstico precoce, quando a paciente é assintomática e o exame clínico, realizado pelo médico, está sem alterações, mas que existe um alto grau de suspeição: são as microcalcificações pleomórficas. As microcalcificações são indicadores efetivos do câncer de mama inicial ³ traduzindo-se como hiperplasias ductais atípicas, carcinoma in situ (curável) e carcinoma invasor.

Os tratamentos disponíveis e que obtêm melhores resultados atualmente são: quimioterapia e hormonoterapia (tratamento sistêmico), radioterapia e cirurgia (tratamento loco regional) ⁴. A escolha terapêutica vai depender do estágio clínico da doença, o qual é feito através dos aspectos clínicos e radiológicos das características anatomopatológicas, condições clínicas, idade e desejo da paciente ⁵. Tendo a cirurgia, o que desempenha melhor controle local da doença, diminuindo a ocorrência de metástases ⁴. Já a hormonioterapia é feita como opção somente nas pacientes em que há uma expressão proteica positiva dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona do tumor mamário, pois são substâncias semelhantes a hormônios ou que suprimem os mesmos para inibir o crescimento do tumor ⁶.

Existem diversos tipos de neoplasia de mama com diferentes comportamentos e evolução frente ao tratamento ⁷. Inicialmente sua caracterização era feita somente pelo sítio anatômico, porém nessa caracterização da neoplasia não era possível identificar suas características biológicas. Por isso, atualmente, elas são classificadas quanto ao sítio anatômico, histologia e/ou características moleculares ⁸.

Nesse sentido, o uso da imunohistoquímica (IHQ) para melhor caracterização dos subtipos de câncer de mama interfere de forma positiva no tratamento das pacientes 7. Pois, a identificação de receptores hormonais de progesterona (RP) e estrogênio (RE) somado a identificação ou não da superexpressão do gene do receptor humano de fator de crescimento epidérmico 2 (HER-2 ou HER-2/neu ou c-erbB-2) pode auxiliar na escolha do tipo de tratamento mais adequado e interferir na evolução clínica do tipo de tumor, prognóstico e sobrevida das pacientes 9,10. Atualmente marcadores como HER 2, RE e RP são usados para a definição do tratamento e do prognóstico da doença, associados a variáveis clínicas e patológicas 11.

Buscando descrever o perfil imunohistoquímico, Perou et al. (2000), pesquisou 8.102 genes em 65 espécimes tumorais, e com isso classificou os cânceres de mama em 5 subtipos intrínsecos conforme seu padrão de expressão gênica (Tabela 1) 7, 10,12.

Tabela 1– Perfil imunohistoquímico

Subtipo molecular	Padrão de Imunomarcação
Luminal A	RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67<14%
Luminal B	RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67>14%
Luminal Híbrido	RE+ e/ou RP+ e HER2+
Grupo HER2	RE-, RP- e HER2+
Basal like	RE-, RP-, HER2-

Contudo, Barros em 2016 (13) afirma que há grande heterogeneidade dos subtipos de câncer de mama e classificou-os em sete subtipos: luminal A, luminal B, superexpressor de HER-2, basalóide (triplo negativo) e normal-like, Claudina baixa e Molecular apócrino. Sendo estes dois últimos, subtipos do triplo negativo.

Por isso, descrever os painéis imunohistoquímicos tem sido proposto para identificação dos subtipos moleculares do câncer, buscando reproduzir com certa exatidão os perfis de expressão gênica e com isso, proporcionar importantes informações prognósticas e preditivas, além de uma melhor percepção sobre os mecanismos biológicos da carcinogênese 12.

2 MÉTODOS

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Científicas do Hospital Ophir Loyola (HOL). Estudo retrospectivo transversal e descritivo no ano de 2016 e 2017, no município de Belém, estado do Pará, Brasil. Este estudo compreendeu uma amostra de 114 pacientes portadoras de câncer de mama acompanhadas no serviço de mastologia do hospital. As informações foram obtidas através de entrevista e análise dos prontuários, sendo os dados preenchidos em questionário previamente elaborado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi submetido às participantes da pesquisa.

Os dados coletados foram as características clínicas (opção de tratamento usado – se radioterapia, quimioterapia, cirurgia, grau histológico e perfil imunohistoquímico das lesões).

Os dados obtidos foram armazenados em planilhas no programa Microsoft Office Excel 2010 para formação de um banco de dados para análise descritiva por intermédio das distribuições de frequências relativa e absolutas e, posterior, apresentação dos resultados em tabelas e gráficos.

3 RESULTADOS

A classificação histopatológica de maior frequência foi carcinoma ductal invasivo, que ocorreu em 83,33% dos casos (figura 1). O grau histológico de maior ocorrência foi moderadamente diferenciado, presente em 54% (figura 2).

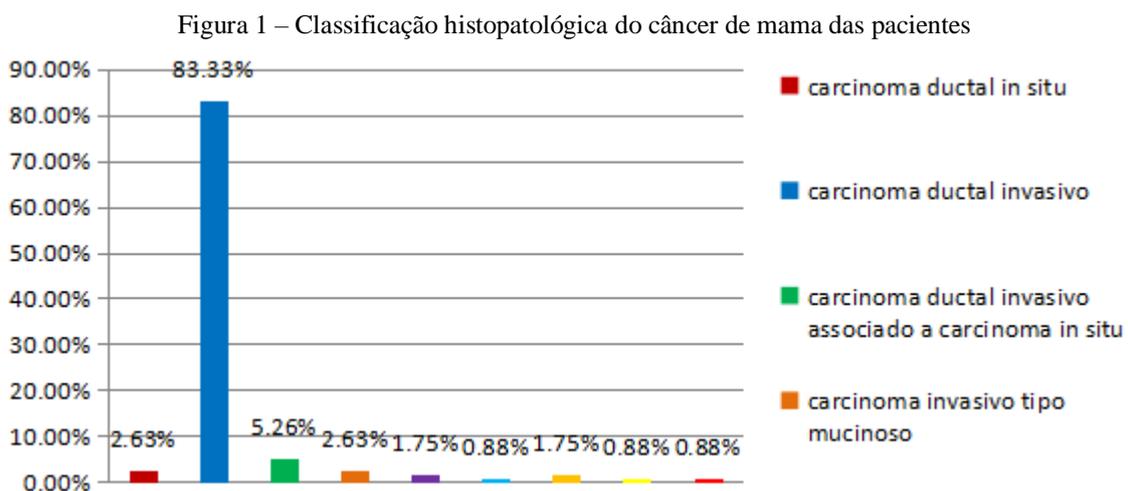
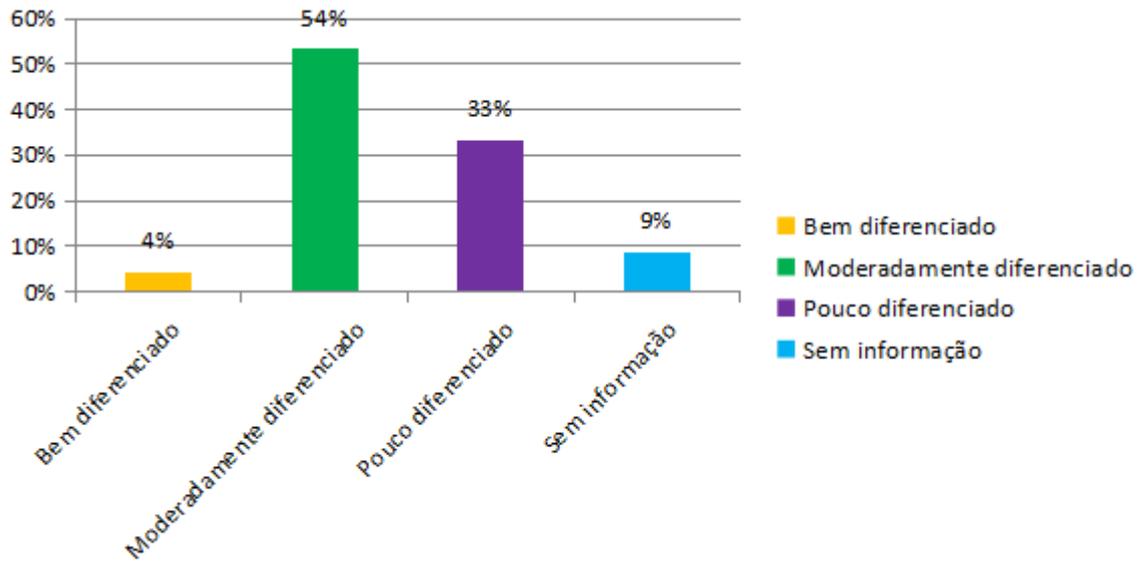
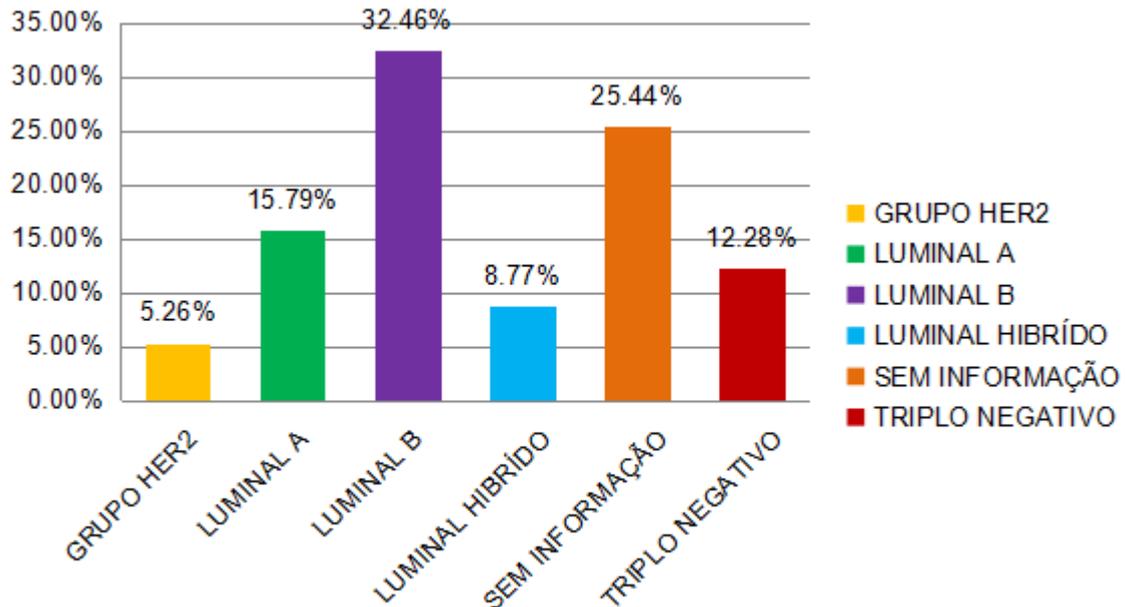


Figura 2 – Grau histológico do câncer de mama das pacientes



Em relação à imunohistoquímica (IHQ) a classificação de maior ocorrência foi o luminal B, seguido de luminal A (figura 3).

Figura 3 – Classificação imunohistoquímica



Em relação ao tratamento a maioria das pacientes (63,16%) realizaram quimioterapia, radioterapia e cirurgia, uma das pacientes relatou não dispor de estrutura psicológica para

realizar o tratamento, abandonando-o, e uma paciente optou apenas por hormonioterapia. O esquema de terapêuticas realizadas nas pacientes é demonstrado na tabela 2.

Tabela 2 – Esquema terapêutico realizado nas pacientes

Esquema terapêutico	n	%
QT	2	1,75%
QT paliativa	2	1,75%
C	5	4,39%
RT + C	5	4,39%
QT + C	26	22,81%
QT + RT + C	72	63,16%
OUTROS	2	1,76%

A respeito do tratamento quimioterápico verificou-se que 102 mulheres (89,5%) o realizaram, do qual o neoadjuvante foi o de maior ocorrência, em torno de 55% dos casos (figura 4). O esquema quimioterápico mais utilizado foi o AC-T, realizado em aproximadamente 74% das pacientes (figura 5).

Figura 4 – Tratamento quimioterápico

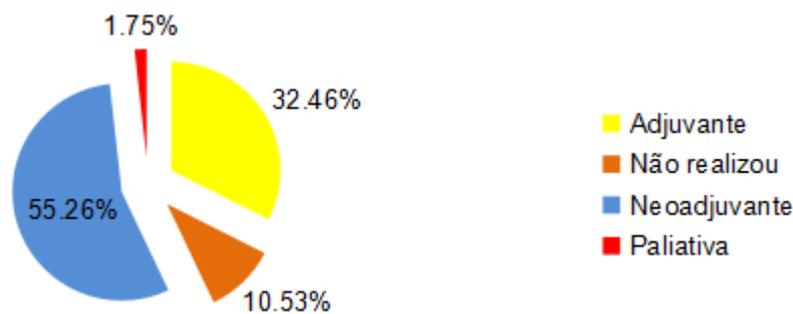
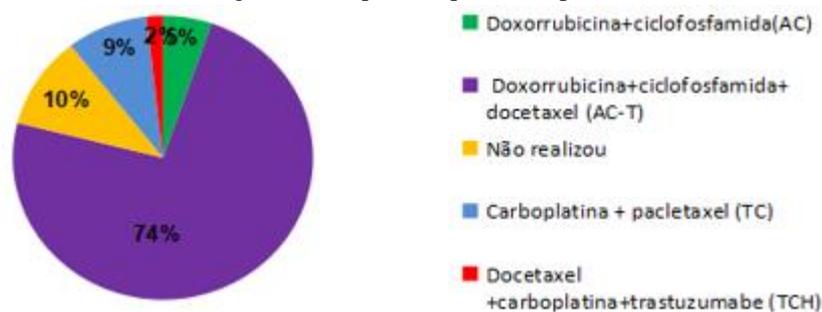


Figura 5 – Esquemas quimioterápicos



4 DISCUSSÃO

Este estudo apresentou que o CDI foi o tipo mais frequente em 83,33% dos casos, seguido do CDI associado a CDIs com 5,26%, em terceiro lugar o CDIs (2,63%). Fazendo-se uma comparação com o estudo de Raffo (2017), observa-se que surgiram dados semelhantes em relação à frequência desses tipos, sendo o CDI o mais comum, seguido pelo misto. A diferença entre os dois estudos foi que no primeiro, o CDIs ocupou terceira posição, já no segundo, o carcinoma mucinoso ocupou esta posição com 11,5%.

Tal dado está de acordo com o INCA, o qual diz que de 80 a 90% do total de casos de neoplasia de mama correspondem ao CDI, sendo assim, o mais comum. Outros estudos feitos no Brasil, como o de Haddad, Carvalho e Novaes também mostraram predominância do tipo histológico CDI, que apresentou índice de 83,9% das mulheres.

Sabe-se atualmente que o exame de imunohistoquímica é essencial para auxiliar na decisão terapêutica, interferindo assim, no tratamento e prognóstico dos pacientes. Bem como, auxiliar como terapia adjuvante ao tratamento radioterápico e cirúrgico. No presente estudo foi observado que o tipo luminal B (32,46%) foi mais prevalente que o luminal A (15,79%), seguido do triplo negativo (12,28%). Reforçando o que Cintra (2012) 14 encontrou em seu estudo, as maiores frequências foram o luminal B-HER2 negativo (41,8%). Contudo, em contraponto ao mesmo estudo, observou-se que o triplo negativo (24,2%) foi o segundo mais frequente, seguido do luminal A com 17,1%, diferenciando, assim, do deste estudo.

Outro estudo, agora de Peruzzi (2016) 15, demonstra que entre os casos analisados, o subtipo molecular luminal B foi o mais frequente, correspondendo a 43,6%, seguido de 23,4% do luminal A. Tal estudo reforça o resultado desta presente pesquisa, a qual reafirma que o tipo imunohistoquímico Luminal B é mais frequente que o Luminal A.

Santos et al. (2015) 16, em estudo semelhante no sudoeste paranaense, verificou que 13% das pacientes foram classificadas como luminal A, 30% como luminal B e 13% como triplo negativo. Induzindo a uma homogeneidade do perfil molecular do câncer de mama nas diferentes regiões do Brasil.

Um estudo multicêntrico brasileiro de Carvalho (2014) 17 analisou a distribuição do perfil das cinco regiões brasileiras. Tendo como resultado a variação de prevalência de cada subtipo: primeiro, o Luminal B de 30,8 a 39,5%; segundo, o Luminal A que variou de 24,1 a 30,8% e em terceiro, o Triplo Negativo variando de 14,0 a 20,3%.

Segundo Barreiro-Neto (2014) 18, tais resultados são contrários aos resultados de estudos internacionais, os quais afirmam que o subtipo Luminal A é o mais prevalente dentre todos outros tipos moleculares, correspondendo a quase 60% dos casos. O Luminal B varia de 10 a 20% dos casos e o triplo-negativo, varia na mesma proporção deste. Entre as opções terapêuticas ditas nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama de 2018, incluem cirurgia do tumor primário e radioterapia como forma de tratamento local. Já como tratamento medicamentoso sistêmico, cita-se a quimioterapia, incluindo a hormonioterapia. O tratamento sistêmico pode ser neoadjuvante ou adjuvante. As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intensão curativa ou paliativa, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo.

Neste estudo, 63,16% das pacientes realizaram tratamento conjunto de quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A respeito do tratamento quimioterápico verificou-se que 89,5% mulheres o realizaram, do qual o neoadjuvante foi o de maior ocorrência, em torno de 55% dos casos. Comparando-o ao estudo de Haddad, Carvalho e Novaes constatou-se que 24,2% das mulheres recebeu tratamento neoadjuvante.

A mastectomia geralmente é acompanhada do esvaziamento axilar (EA), procedimento importante no estadiamento e controle locorregional do câncer, pois é através do sistema linfático que o tumor pode causar metástases locorregionais ou à distância. Este estudo mostrou que 4,39% das pacientes tiveram como opção terapêutica somente a cirurgia, mas considerando o tratamento como um todo, a maioria realizou cirurgia em alguma fase deste tratamento.

Quanto ao esquema terapêutico usado, a mesma portaria diz que quatro ciclos de AC mais taxano resultam em maior benefício com redução adicional de 15%-20% na mortalidade. Nosso estudo mostra que o esquema quimioterápico mais utilizado foi o AC-T, realizado em aproximadamente 74% das pacientes. Sendo, portanto, o esquema de tratamento utilizado em nossa região dentro do preconizado pelo Ministério da Saúde.

Pode-se ainda indicar a quimioterapia com docetaxel mais ciclofosfamida (TC) por quatro ciclos. Sendo que 9% das pacientes usaram esse esquema, mostrando mais uma vez que o protocolo adotado na região está de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde.

5 CONCLUSÃO

Neste estudo observou-se que o tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal infiltrativo e a imunohistoquímica com maior prevalência foi luminal B. Deste modo, nas mulheres com idade entre 50 a 69 anos é necessário que ações para detecção precoce do câncer façam parte da atenção integral à saúde, como exame clínico das mamas, acesso rápido a mamografia e orientações quanto aos principais fatores de risco identificados na região. Tais ações devem ser usadas como medidas para diagnóstico em fase inicial da doença, já que as condições de acesso à saúde são limitadas para a maioria da população, e que seja levada em consideração a falta de hábito das mulheres de baixa condição socioeconômica em procurar o sistema de saúde

REFERÊNCIAS

GEBRIN, L.H.; QUADROS, L. G.A. Rastreamento do câncer de mama no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. v.28, n.6, jun. 2006.

BRASIL. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Secretaria de Atenção à Saúde (MS). Portaria conjunta. 2018. Disponível em: . Acesso em 28 mar. 18.

WANG, J.; YANG, X.; CAI, H.; TAN, W.; JIM & LILI, C. Discrimination of breast cancer with microcalcifications on mammography by deep learning. **Sci. Rep.** v.6, n.27327. Disponível em: . Acesso em: 25 Ago 2016. doi: 10.1038/srep27327 (2016).

RIBEIRO, F.E.et al. Perfil físico e emocional de mulheres pós-cirurgia de câncer de mama. **Colloquium Vitae**, mai/ago 2014. v.6, n.2. p. 102-108. Disponível em: . Acesso em: 07 Jul 2015. DOI: 10.5747/cv.2014.v06.n2.v103

MARTA, G. N. et al. Câncer de mama estágio inicial e radioterapia: atualização. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 57, n. 4, p. 468-474, Ago. 2011. Disponível em . Acesso em: 25 Ago. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000400024>

BRITO, C.; PORTELA, M.C.; VASCONCELLOS, M.T.L. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 284-295, Abr. 2014. Disponível em: . Acesso em: 07 Dez. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048004799>.

RAFFO C.C., HUBIE, D.P et al. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**. São Paulo (SP). 2017. Disponível em: . Acesso em: 20 mar 18.

NOONE AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992-2013. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2017; v. 26. n. 4. p. 32-41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380602/>. Acesso em: 20 mar 18. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520

ZHOU Z, QIAO JX, SHETTY A, et al. Retracted article: regulation of estrogen receptor signaling in breast carcinogenesis and breast cancer therapy. **Cell Mol Life Sci.** 2014; v. 71. n. 8. p. 1549

SARTURI et al. Perfil imunohistoquímico do câncer de mama de pacientes atendidas no Hospital do Câncer de Cascavel – Paraná. Paraná (SC). **Rev. Bras. de Oncologia Clínica.** v. 8. n. 29. Julho – setembro. 2012.

CARLOS S, VALLEJOS HL, GÓMEZ WR. Cruz. Clinical breast cancer. 2010;10(4):294-300. In: CINTRA, J.R.D et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 178-187, Abr. 2012. Disponível em: . Acesso em: 1 Set. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302012000200013>.

CIRQUEIRA M.B., et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina.** Outubro 2011. v. 39. n. 10. Goiânia. Goiás. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n10/a2965.pdf>. Acesso em: 20 mar 18.

BARROS A.C.S.D. Câncer de mama. In: URBANETZ AA. **Ginecologia e obstetrícia FEBRASGO para o médico residente.** Barueri (SP): Manole; 2016. p.741-65.

CINTRA, J. R. D., et al . Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 58, n. 2, p. 178-187, Abr. 2012 . Disponível em: . Acesso em 27 Mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S010442302012000200013>.

PERUZZI, C. P., ANDRADE, V.R.M. Análise dos marcadores imuno-histoquímicos associados com câncer de mama em mulheres na Região das Missões, Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev Bras Mastologia.** 2016; v.26. n4. p.181-5. Disponível em: . Acesso em 27 mar 18.

SANTOS, J.W., TAKAKURA, E.T., SCHOELER, N.C., CORMANIQUE, T.F., PANIS, C. **Estudo do perfil molecular do câncer de mama e seu prognóstico em mulheres do sudoeste do Paraná.** Proceeding of the 1st Encontro Anual de Iniciação Científica, Tecnológica e Inovação; 2015. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel; 2015.

CARVALHO, F.M., BACCHI, L.M., PINCERATO, K.M., RIJN M.V., BACCHI, C.E. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153008/>. Acesso em 27 mar. 18. **BMC Women's Health.** 2014;14:102.

BARRETO-NETO N.J.S, PINHEIRO A.B., OLIVEIRA J.F., et al. Perfil epidemiológico dos subtipos moleculares de carcinoma ductal da mama em população de pacientes em Salvador, Bahia. **Rev Bras Mastologia**. 2014; v.24. n.4. p.98-102. Disponível em: . Acesso em 27 mar. 18. DOI: 10.5327/Z201400040002RBM

HADDAD, N.C., CARVALHO, A.C.A., NOVAES, C.O. Perfil sociodemográfico e de saúde de mulheres submetidas à cirurgia para câncer de mama. *Rev Hosp Univers Pedro Ernesto*.;n.14.v.1.p.2835.Disponívelem:<http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=534>. Acesso em 28 mar 18

BRASIL. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Secretaria de Atenção à Saúde (MS). **Portaria conjunta**. 2018. Disponível em: . Acesso em 28 mar. 18.