

A RELAÇÃO DE SOBREVIDA DOS PACIENTES E OS PRINCIPAIS SUBTIPOS DE CÂNCER DE MAMA

Wamberto Cordeiro Motta Junior¹; Márcia Thaynan Kelly Candido dos Santos²; Larissa Maris Gonçalves da Silva³; Giovanni Tavares de Souza⁴.

Discente de biomedicina na *Faculdade Mauricio de Nassau*, Wambertojunior111@hotmail.com¹; discente de biomedicina pela *Faculdade Mauricio de Nassau*, thaynanemizick66@hotmail.com²; discente de biomedicina pela *Faculdade Mauricio de Nassau*, marislarrissa@gmail.com³; docente da *Faculdade Mauricio de Nassau*, giovannitavares66@hotmail.com⁴.

Resumo: A ocorrência crescente de câncer de mama estimula uma maior atenção nesse tipo de patologia, assim como em outras neoplasias a característica de cada tumor pode variar em diversos aspectos, atributos como taxa de diferenciação celular, presença de determinados receptores hormonais como os de estrogênio e progesterona entre outras particularidades permitem a classificação do tipo de câncer a que o paciente está submetido. Conhecer as propriedades tumorais auxilia na escolha da terapêutica, além de atribuir um melhor ou pior prognóstico para o paciente de acordo com o grupo neoplásico a que esteja inserido, os tumores Luminais A, por exemplo, possuem uma boa evolução por responder a terapias alvo contra os receptores que o mesmo possui. A qualidade de sobrevivência do paciente deve ser otimizada utilizando da identificação do subtipo de câncer, com o tratamento mais eficaz de acordo com os achados citológicos e para os subgrupos com taxas elevadas de recidiva e óbito nos pacientes, como os tumores triplo-negativos, faz-se necessário maiores pesquisas e acompanhamento dos casos.

PALAVRAS-CHAVE: Subtipos de câncer de mama, Prognóstico, Características moleculares do câncer.

Introdução

O câncer de mama, dentre outros tipos de neoplasias se destaca pelo elevado número de novos casos a cada ano e aumento de óbitos pela doença no Brasil. As características imunoistoquímicas das células mutantes diferenciam a patologia em subtipos, cada um com morfologia e indicação para um melhor ou pior prognóstico para o paciente.

A expressão gênica de determinados receptores hormonais, do HER-2 e das citoqueratinas basais e luminais permitem agrupar tumores com padrões morfológicos e imunofenotípicos diferentes. Para identificar tais estruturas são utilizados marcadores moleculares, os principais são os receptores de estrogênio, receptores de progesterona e o receptor de crescimento epidérmico humano HER-2.

A forma com que o tumor se comporta e a evolução da doença são influenciadas por diversos fatores, sendo por exemplo os tumores luminais A com prognóstico melhor para o indivíduo em relação aos demais. A classificação das neoplasias se faz importante para ajudar no tratamento da patologia, com a terapêutica alvo mais recomendada para cada caso e o auxílio necessária do paciente para uma melhora de sua sobrevivida. O presente trabalho teve como objetivo demonstrar a relação entre o prognóstico dos pacientes com alguns dos subtipos de câncer de mama.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica, descritiva e exploratória, foi realizada durante os meses de março a abril de 2016, utilizando como bases de dados o SCIELO, Google acadêmico e periódicos CAPES. Foram selecionados 12 artigos publicados no período de 2010 a 2016 e as seguintes palavras-chave foram utilizadas: Subtipos de câncer de mama; Prognóstico; Características moleculares do câncer de mama.

Resultados e discussão

O câncer de mama, que geralmente acomete mulheres, mas que também pode ser

observado em homens, possui uma alta taxa de incidência e o número de novos casos cresce a cada ano. Tendo em vista o problema de saúde pública que a neoplasia se tornou os estudos para direcionar o melhor tratamento se faz crucial para uma boa resposta do indivíduo, para isso a classificação molecular dos subtipos de câncer é cada vez mais indicada.

De acordo com SOUZA (2014) levando em consideração os marcadores para estrogênio (ER), de progesterona (PR) e do HER-2 a combinação dos mesmos fornecerá um agrupamento de subtipos, sendo alguns eles: Luminal A (RE+ e/ou RP+, HER2-), Luminal B (RE+ e/ou RP+, HER2+), Superexpressão HER2 (RE-, RP- e HER2+) e triplo negativo (RE-, RP-, HER2-). É importante identificar essas diferenças de padrões tumorais, pois cada um apresenta um nível de crescimento característico, composição histoquímica própria e uma resposta ao tratamento que resultado num prognóstico associado aos padrões moleculares da mutação.

No presente trabalho foi constatado que 42% dos artigos consultados consideraram os subtipos luminais com melhor prognóstico em relação aos demais, sendo 25% afirmaram que o grupo de tumores luminais B são menos favoráveis comparados aos luminais A, com diminuição da qualidade

de sobrevida por haver maior índice de proliferação celular. 33% informaram que o subtipo de superexpressão do HER-2 possui maior agressividade em relação aos luminais, mas o tratamento com trastuzumabe se mostra eficaz. O tumores triplo-negativos foram considerados em 42% dos artigos como sendo o de pior prognóstico associado ao fato de não responder a terapias alvo, já o subtipo *claudin-low*, descrito mais recentemente na literatura necessita de estudos para verificar sua resposta a terapêutica e foi citado em 17% dos artigos como sendo mais invasivo que as neoplasias luminais.

De acordo com CIRQUEIRA et al. (2011) os recursos limitados no Brasil induzem a utilização de técnicas mais viáveis como a imunistoquímica, que são empregadas na determinação do perfil de expressão proteica nos tumores mamários. Através dessas técnicas e de tecnologias como microarranjos de DNA complementar e microdissecção a laser, são classificados grupos com características morfológicas, que se distinguem quanto a velocidade de multiplicação celular, entre outras características moleculares.

A IARC lançou em julho de 2012 a 4ª edição do livro “Classificação de Tumores da Mama da Organização Mundial da Saúde”, que é o volume 4, da 4ª série da Classificação Histológica e Genética dos Tumores

Humanos (GOBBI, 2012). O acervo de obras dedicadas a identificação das peculiaridades dos subtipos de câncer são ferramentas importantes para a área médica e para os pacientes que anseiam por uma melhor qualidade de vida pós descoberta da doença.

O subtipo Luminal A é caracterizado pela positividade para os receptores de estrogênio e/ou progesterona, apresentando negatividade para receptor do HER-2. Como descrito por WEIGEL e DOWSETT (2010 apud CIQUEIRA, 2011) este subtipo representa cerca de 60% dos casos de carcinoma e apresenta baixo grau histológico, sendo o que apresenta melhor prognóstico em relação aos demais subtipos por responder bem ao tratamento, que é feito com antiestrogênicos, tamoxifeno e inibidores de aromatase.

Como citado por ARISAWA (2010) marcadores de proliferação celular como o anticorpo Ki-67 são empregados na verificação de células em estágio ciclizante. As taxas diferenciadas desses índices auxiliam na classificação de tumores, o subtipo luminal B se destaca por apresentar o índice Ki-67 maior que 14%, em relação ao subtipo luminal A que apresenta índice inferior a 14%, com menor proliferação celular, e de acordo com DE BARROS e LEITE (2015) a avaliação de tumores luminais B podem detectar o oncogene da

proteína HER-2. PRAT e PEROU (2011) descrevem que mesmo com tratamento utilizando tamoxifeno o subtipo luminal B apresenta pior prognóstico em relação ao luminal A, além do fato de que a terapêutica com aromatase pode não reduzir a resistência hormonal dos tumores luminais B.

A expressão exacerbada do fator de crescimento epidérmico tipo 2 (HER-2) caracteriza outro grupo de neoplasias mamárias, geralmente associados com ausência de receptores hormonais (RE-, RP-). O subtipo de superexpressão HER-2 apresenta um pior prognóstico em relação aos HER-2 negativos, de acordo com MACEDO (2013) possui uma maior resistência ao tamoxifeno, mas na terapêutica com trastuzumabe observa-se diminuição da evolução da doença, com aumento da sobrevida para o paciente. Se faz necessário a detecção do HER-2 para direcionamento da terapêutica mais eficaz, aumentando o percentual de regressão do crescimento tumoral.

A ausência de expressão dos receptores de estrogênio, progesterona e também do HER2 caracterizam o subtipo triplo negativo. Este grupo de tumores apresentam maior risco de recorrência no período de três anos e maiores taxas de mortalidade em cinco anos, quando comparados aos outros subgrupos (CINTRA et al. 2012). Como observado por CORREA

(2010) os tumores triplo-negativos (TN) estão associados com mutações no gene BRCA1, acometem cerca de 20% dos casos de neoplasia mamária.

KONIGSBERG et al. (2012) informa que o grupo de tumores triplo-negativos atinge mulheres mais jovens, possui características histopatológicas desfavoráveis incluindo alto grau histológico, contagem mitótica elevada, com encurtamento de sobrevida do paciente quando comparado aos outros subtipos de câncer. STIVAL et al. (2012) retrata que os tumores de mama TN, além de possuírem pior prognóstico, não recebem o benefício de terapias específicas com agentes anti-hormonais ou anti-HER2, sendo a quimioterapia adjuvante convencional a única opção para o tratamento sistêmico desses tumores.

Existem além dos subtipos clássicos grupos de tumores descritos mais recentemente, com o avanço das técnicas moleculares a tendência é que haja novas classificações que aprofundem a especificidade dos grupos neoplásicos, os tumores *claudin-low* são exemplo destes subtipos. De acordo com CADORE (2012) carcinomas *claudin-low* são triplo-negativos, com baixa expressão de proteínas ligadas a adesão celular, como a diminuição das claudinas 2,4 e 7, além de ocludinas e E-caderinas. De acordo com a pesquisa realizada, este grupo possui

prognóstico menos favorável em relação a classe dos luminais, mas ainda são necessários novos estudos para verificação de sua evolução clínica.

Conclusão

Levando em consideração a pesquisa realizada, podemos observar que as neoplasias mamárias são altamente heterogêneas, com características histológicas que podem ou não favorecer a sobrevida do paciente de acordo com a resposta ao tratamento e evolução do quadro da patologia. É sempre importante enfatizar a necessidade da realização do autoexame da mama, a detecção precoce é imprescindível para uma melhor perspectiva em relação a qualidade de vida frente aos desafios provenientes do diagnóstico da doença.

Referências

ARISAWA, Emilia Angela Loschiavo et al. Marcadores biológicos: PCNA e Ki-67 breve revisão. **Brazilian Dental Science**, v. 2, n. 1, 2010. Disponível em: <<http://ojs.fosjc.unesp.br/index.php/cob/article/viewFile/37/17>>. Acesso em: 07/04/2016.

CADORE, Ermani. A expressão das claudinas 1, 3, 4, 7 e E-caderina em uma série de tumores de mama triplo-negativos. 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/39662>>. Acesso em: 07/04/2016.

CINTRA, Jane Rocha Duarte et al. Perfil imunohistoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 2, p. 178-187, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S010442301270492X>>. Acesso em: 02/04/2016.

CIRQUEIRA, Magno Belém et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina*, v. 39, n. 10, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n10/a2965.pdf>>. Acesso em: 22/03/2016.

CORRÊA, Paula Brito et al. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, n. 1, p. 3-7, 2010. Disponível em: <<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4631/3498>>. Acesso em: 02/04/2016.

DE BARROS, Alfredo Carlos Simões Dornellas; LEITE, Kátia Ramos Moreira. Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea. **Revista Brasileira Mastologia**, v. 25, n. 4, p. 146-55, 2015. Disponível em: <http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2015/12/MAS-v25n4_146-155.pdf>. Acesso em: 26/03/2016.

GOBBI, Helenice. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 463-474, 2012. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v48n6/v48n6a13.pdf>. Acesso em: 22/03/2016.

KÖNIGSBERG, Robert et al. Tumor characteristics and recurrence patterns in triple negative breast cancer: A comparison between younger (< 65) and elderly (\geq 65) patients. **European Journal of Cancer**, v. 48, n. 16, p. 2962-2968, 2012. Disponível em: [http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(12\)00370-X/pdf](http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(12)00370-X/pdf). Acesso em: 06/04/2016.

MACÊDO, Cláudia Leal. CARACTERIZAÇÃO IMUNOISTOQUÍMICA DOS SUBTIPOS MOLECULARES DO CARCINOMA INFILTRANTE DA MAMA E CORRELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO. 2014. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/15304/1/Tese_ICS_%20Cl%C3%A1udia%20Leal%20Mac%C3%AAdo.pdf. Acesso em: 01/04/2016.

PRAT, Aleix; PEROU, Charles M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. **Molecular oncology**, v. 5, n. 1, p. 5-23, 2011. Disponível em: [http://www.moloncol.org/article/S1574-7891\(10\)00127-4/pdf](http://www.moloncol.org/article/S1574-7891(10)00127-4/pdf). Acesso em: 23/03/2016.

SOUSA, Christiano Moraes de. Estudo epidemiológico da incidência dos subtipos moleculares do câncer de mama no hospital da Fundação Assistencial da Paraíba–FAP, em Campina Grande, Paraíba. 2014. Disponível em: <http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/123456789/4638>. Acesso em: 15/03/2016.

STIVAL, Reyner Abrantes et al. Impacto do fenótipo triplo-negativo no prognóstico de

pacientes com câncer de mama de uma unidade de referência no Brasil central. **Revista Brasileira Mastologia**, v. 22, n. 1, p. 6-12, 2012. Disponível em: http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2015/06/MAS_v22n1_6-12.pdf. Acesso em: 06/04/2016.