

Avaliação histopatológica e imunoistoquímica do câncer de mama no sul do Brasil

Histopathological and immunoistochemical evaluation of breast cancer in south of Brazil

Bruno Lavorato Viviani¹*, Gabriel Faccin da Silva²*, Samya Hamad Mehanna³*

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é, no Brasil e mundialmente, a principal causa de morte dentro das causas neoplásicas em mulheres, sendo doença prevalente e heterogênea em termos de padrões clínicos e terapêuticos.

Objetivo: Avaliar o perfil epidemiológico, histopatológico e molecular de pacientes com diagnóstico de câncer de mama.

Método: Estudo transversal analítico com coleta de dados históricos, em que realizou-se o levantamento dos resultados anatomopatológicos, imunoistoquímicos, e sociodemográficos, de mulheres com carcinoma mamário atendidas em hospital universitário no Sul do Brasil.

Resultado: Foram incluídas 80 pacientes com idade entre 28-89 anos (média 57) e a raça predominantemente acometida foi branca. Em relação ao tipo histológico, o carcinoma mamário não especial (ductal) representou quase 90% da amostra, e das 70 pacientes que tinham perfil molecular disponível, o tipo imunoistoquímico em aproximadamente 40% foi o luminal B, sendo que triplos negativos em torno de 25% dos casos. O estadiamento tumoral nível T1 foi expressivo, com 13,75% in situ, e não foram encontradas metástases linfonodais em 43 pacientes. Conclusão: O perfil do câncer de mama acompanhou as proporções observadas na literatura mundial, valendo o destaque para o significativo diagnóstico de subtipo triplo negativo, sobretudo em jovens e com estadiamento avançado.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama. Carcinoma mamário. Imunoistoquímica.

Mensagem Central

Apesar de ser considerada doença única, o câncer de mama apresenta grande diversidade patológica, com múltiplas classificações anatomopatológicas e moleculares. Sua causa é multifatorial, abrangendo fatores de risco como idade, genéticos, hereditários, hormonais, ambientais e comportamentais. A avaliação dos perfis molecular e histopatológico é crucial para identificar marcadores tumorais específicos, distinguir subtipos histológicos e classificá-los de acordo com a agressividade. É o que este estudo procurou apresentar.

Perspectiva

As análises histopatológicas e moleculares revelaram a diversidade de subtipos de câncer de mama, com particularidades distintas que influenciam o prognóstico e o tratamento; predominou nesta pesquisa o tipo não especial e perfil imunoistoquímico luminal B, porém com expressivo número de casos agressivos de triplos negativos.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the leading cause of death among neoplastic causes in women in Brazil and worldwide, being prevalent and heterogeneous disease in terms of clinical and therapeutic patterns.

Objective: To evaluate the epidemiological, histopathological and molecular profile of patients diagnosed with breast cancer. Method: Analytical cross-sectional study with collection of historical data, in which ana

tomopathological, immunohistochemical and sociodemographic results were collected from women with breast carcinoma treated at a university hospital in southern Brazil.

Result: Eighty patients aged between 28 and 89 years (mean 57) were included, and the predominant race affected was white. Regarding the histological type, non-special breast carcinoma (ductal) represented almost 90% of the sample, and of the 70 patients who had a molecular profile available, the immunohistochemical type in approximately 40% was luminal B, with triple negatives in around 25% of cases. Tumor staging level T1 was significant, with 13.75% in situ, and no lymph node metastases were found in 43 patients.

Conclusion: The breast cancer profile followed the proportions observed in the world literature, with emphasis on the significant diagnosis of the triple negative subtype, especially in young patients and with advanced staging.

KEYWORDS: Breast neoplasms. Mammary carcinoma. Immunohistochemistry.

¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 17/07/2024 | Aceito em: 22/10/2024 | Correspondência: samyahm88@gmail.com | Editor Associado: Jurandir Marcondes Ribas Filho¹⁰

Como citar:

Viviani BL, da Silva GF, Mehanna SH. Avaliação histopatológica e imunoistoquímica do câncer de mama no sul do Brasil. BioSCIENCE. 2024;82:e0059

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um problema de saúde pública global e de grande impacto, especialmente em países desenvolvidos. Caracteriza-se pela proliferação descontrolada das células glandulares mamárias, o que pode levar às consequências sistêmicas graves.¹ Além do câncer de pele não melanoma, o de mama é o tipo mais comum entre as mulheres e a principal causa de morte por neoplasia nesta população.² Segundo o Instituto Nacional de Câncer, estima-se que ocorram anualmente cerca de 66.280 novos casos no Brasil, representando risco estimado de 61:100.000 mulheres. Esse risco aumenta com a idade, sendo estimado em 71:100.000 na Região Sul, com mortalidade associada de 12,79:100.000.¹⁻³

Apesar de ser considerada uma doença única, o câncer de mama apresenta grande diversidade patológica, com múltiplas classificações anatomopatológicas e moleculares. Sua etiologia é multifatorial, abrangendo fatores de risco como idade, fatores genéticos e hereditários, influências hormonais, ambientais e comportamentais. A avaliação dos perfis molecular e histopatológico é crucial para identificar marcadores tumorais específicos, distinguir subtipos histológicos e classificá-los de acordo com a agressividade. Entre os subtipos histológicos destacam-se dois grandes grupos: o tipo não especial (ductal sem outras especificações e o tipo especial (lobular, mucinoso, metaplásico, entre outros).³⁻⁵

A determinação do perfil imunoistoquímico baseia-se na avaliação dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP), da proteína HER2 e do índice de proliferação celular Ki67. Essa análise permite a divisão em subtipos: luminal A (RE e/ou RP+, HER2-, Ki67 <15%), luminal B (RE e/ou RP+, HER2+/-, Ki67 > 15%), triplo negativo (RE-, RP-, HER2-, Ki67 > 15%) e superexpressão de HER2 (RE-, RP-, HER2+, Ki67 variável). Combinando essas análises com o estadiamento TNM, é possível verificar a evolução da doença e indicar quais intervenções terapêuticas serão mais eficazes.^{1,6}

Sabe-se que o câncer de mama possui diversas classificações anatomopatológicas, moleculares e modelos de carcinogênese distintos, além de tendências epidemiológicas específicas. Essa heterogeneidade na apresentação das neoplasias mamárias é determinante na abordagem dos pacientes, uma vez que a classificação da neoplasia confere um manejo específico.⁴

Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar o perfil epidemiológico, histopatológico e molecular (análise imunoistoquímica) de pacientes com diagnóstico de câncer de mama no Sul do Brasil.

MÉTODO

O estudo foi transversal, analítico, retrospectivo e quantitativo - aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (CEP – número do parecer 5.804.820) - e coletou dados de prontuários médicos de pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil. O público alvo foi composto pelas pacientes assistidas

entre novembro de 2019 até novembro de 2020, que passaram por tratamento cirúrgico. O período de coleta de dados foi de janeiro/2023 a abril/2023 e foram estudadas as variáveis sexo, idade, raça, tabagismo, histórico familiar de câncer, diagnóstico histopatológico e imunoistoquímico, estadiamento patológico e presença/ausência de metástases.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens, por medida simples. O exame não-paramétrico pelo teste qui-quadrado foi empregado para analisar a relação entre variáveis categóricas e avaliar a presença de associações estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$).

RESULTADO

Após seleção pelos critérios de elegibilidade, foram incluídos para análise 80 prontuários de pacientes. A média de idades foi de 57 anos (mediana 57, desvio-padrão 13,54, Figura 1).

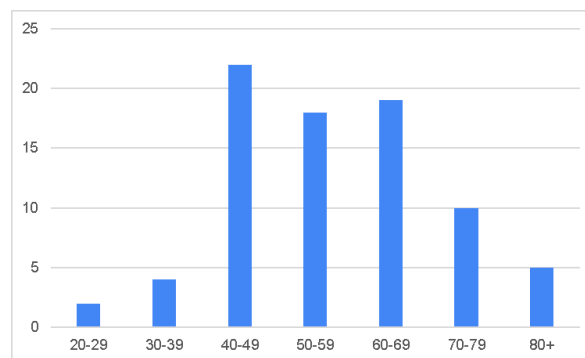


FIGURA 1 — Distribuição por faixa etária das pacientes incluídas no estudo (n=80)

Em relação à raça, constatou-se que a maioria era branca, com a porcentagem de 78,75%, seguido de pardas e pretas (Tabela 1). Já sobre a lateralidade da mama afetada, constatou-se leve predominância de acometimento do lado esquerdo, havendo 2 casos em que ambas possuíam nódulos malignos (Tabela 2).

TABELA 1 — Raça das pacientes

Raça	n = 80	%
Branca	63	78,75%
Parda	16	20,00%
Preto	1	1,25%

TABELA 2 — Lateralidade da mama acometida pela neoplasia

Lateralidade	n = 80	%
Bilateral	2	2,50%
Direito	36	45,00%
Esquerdo	42	52,50%

Na sequência, analisou-se o tipo histológico dos tumores a partir de informações anatomopatológicas. O mais predominante foi o carcinoma mamário do tipo não especial (ductal sem outras especificações),

representando 89,7% dos casos (Tabela 3). Entre os tipos não especiais havia carcinomas mucinosos, lobulares e medulares. Correlacionando a raça com o tipo histológico, notou-se que o tipo ductal era a maioria em todas as raças avaliadas ($p = 0,68$).

TABELA 3 — Distribuição do tipo histológico de câncer mamário

Tipo histológico	n = 78	%
Ambos	1	1,28%
Carcinoma mamário especial	7	8,97%
Carcinoma mamário do tipo não especial	70	89,74%

Na avaliação imunoistoquímica, em 10 pacientes não foram encontrados dados para esta análise nos prontuários eletrônicos, totalizando 70 pacientes com informações a serem expostas. Sobre esta análise, constatou-se que o tipo majoritário foi o luminal B (40,5%), seguido de igual porcentagem entre luminal A e triplo negativo (Figura 2)

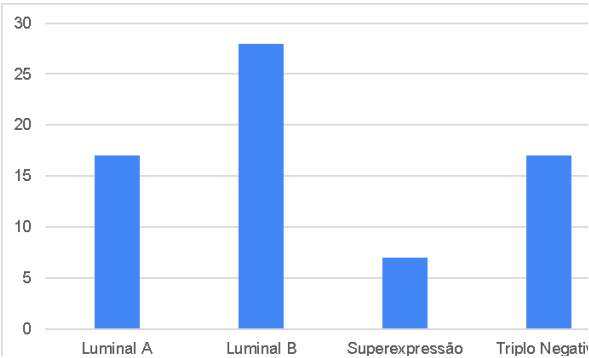


FIGURA 2 — Distribuição do tipo imunoistoquímico das pacientes (n=70)

Ao correlacionar o tipo molecular com as idades agregadas em grupos, notou-se predominância do tipo luminal B naquelas na faixa dos 40-49 anos de idade. Para os demais perfis, não houve correlação suficiente de maior expressão por idade (Figura 3), encontrando-se significância estatística ($p < 0,05$) na relação faixa etária e perfil imunoistoquímico.

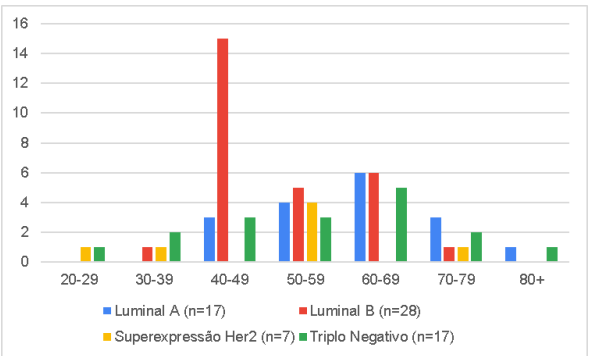


FIGURA 3 — Relação entre a faixa etária e o perfil imunoistoquímico (n=70)

Fazendo a correlação entre perfil imunoistoquímico e estadiamento T, verificou-se que o tipo luminal A e B geralmente eram diagnosticados em estadios T1 e T2. Já os casos com superexpressão de HER2 e triplo negativo, foram mais frequentemente diagnosticados em fase T3

e T4 (Figura 4). No entanto, no teste qui-quadrado não demonstrou significância estatística ($p = 0,31$).

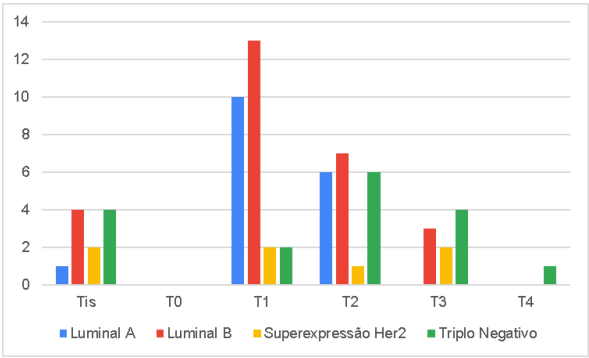


FIGURA 4 — Relação entre perfil imunoistoquímico e estádio t (n=70)

Segundo a classificação pTNM, em relação a linfonodos regionais acometidos no câncer de mama, na amostra, notou-se que a maioria (77,33%) não evoluiu para altos estádios de N, sendo que 43 foram classificadas em N0 e 15 em N1. Ainda, 5 pacientes encontravam-se em N2 (6,66%) e 7 em N3 (10,6%). Assim, 57,33% das pacientes não apresentavam metástase no momento da avaliação, o que representa melhor prognóstico de parcela significativa da amostra.

AJCC também classifica o critério M, que significa presença de metástases à distância, sendo a presença M1 e ausência M0 respectivamente. Em relação aos exames anatomopatológicos, 78 pacientes foram estadiadas em M0 e apenas 2 como M1 (2,5%). Entre aquelas com metástases à distância, associando ao tipo imunoistoquímico, 1 era luminal B e a outra era triplo negativo, ambas em estágio T3. Ainda, analisou-se a relação entre o estágio T e a presença ou ausência de metástases linfonodais (N) e/ou à distância (M). Na presente amostra, as pacientes em T2 eram as que mais apresentaram metástases linfonodais e as em T3 metástases à distância ($p = 0,25$).

Sobre as metástases linfonodais (N) ou à distância (M) e relacionando com a faixa etária, encontrou-se discreta maior concentração de metástases no grupo entre 40-60 anos (Tabela 4), destacando que a presença de metástases à distância foi encontrado apenas na faixa 40-49 anos ($p < 0,05$).

TABELA 4 — Distribuição das metástases conforme faixas etárias (n=80)

Idade	Metástases à distância	Metástases linfonodal	Ausência de metástases
20-29	0	0	2
30-39	0	0	3
40-49	2	9	10
50-59	0	8	10
60-69	0	4	15
70-79	0	5	5
80+	0	1	4

DISCUSSÃO

O câncer de mama é doença rara em mulheres abaixo dos 40 anos, sendo que a incidência aumenta com a idade, com a maior parte dos casos ocorrendo

a partir dos 50 anos.^{2,6-8} Na amostra estudada, 78,75% se autodeclararam brancas, com faixa etária que variou de 28-86 anos, com 94% com idade acima de 40 anos (média 57), reproduzindo com precisão o perfil etário mundial para carcinoma mamário.⁷⁻¹¹

Os resultados anatomopatológicos demonstraram que aproximadamente 90% eram carcinomas mamários ductais (tipo não-especial), em que se incluem situações em que são invasivos e/ou in situ. Esta predominância do câncer ductal é notória, sobretudo os casos invasivos que são mais comuns.^{8,12,13}

No que se refere à análise imunoistoquímica, pode-se dizer que não há proporção exata dos perfis moleculares do câncer de mama na literatura, com variações populacionais sociodemográficas.^{5,9,11,14} Embora haja discrepâncias, sabe-se que a ordem crescente de prevalência dos padrões moleculares seria, por último, a superexpressão de HER-2, seguida do triplo negativo, o luminal A e, por fim, o luminal B. A amostra seguiu este perfil com 10,14% de superexpressão de HER-2 e 40,58% de luminal B, compondo os 2 extremos.^{9,12,13,14,15}

Neste contexto, vale-se ressaltar a maior frequência de pacientes com tipo imunoistoquímico triplo negativo, de maior agressividade e de pior prognóstico. Neste caso, houve a mesma quantidade de casos triplo negativo e luminal A, ambos com 24,64% da amostra, o que representa aumento de 2-3 vezes no percentual esperado. Os casos de triplo negativos têm proporção aumentada em pacientes mais jovens quando em comparação com outros tipos imunoistoquímicos, sendo que 17,6% foram em doentes abaixo de 40 anos. Ainda, este subtipo apresentou estadiamento TNM mais avançado, em que 64% dos casos foram de estágio acima de T2 e 35% apresentavam metástases linfonodais.^{5,7,11,16-18}

CONCLUSÃO

As análises histopatológicas e moleculares revelaram a diversidade de subtipos de câncer de mama, com particularidades distintas que influenciam o prognóstico e o tratamento; predominou o tipo não especial e perfil imunoistoquímico luminal B, porém com expressivo número de casos agressivos de triplos negativos.

Contribuição dos autores

Conceituação: Samya Hamad Mehanna

Investigação: Bruno Lavorato Viviani

Metodologia: Gabriel Faccin da Silva

Redação (revisão e edição): Todos os autores

REFERÊNCIAS

1. Ueda CC, Souza BM, Valadares AD, Costa PS, Macedo LC, Torresan C. Perfil molecular e histopatológico do câncer de mama em mulheres na região metropolitana de Maringá-PR. In: Anais do 12th Encontro Internacional de Produção Científica da Unicesumar; 2021 Oct 19-21; Maringá, Brazil. Paraná: UNICESUMAR; 2021.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
3. Corpes EF, Leite KM, Rodrigues JC, Santos CS, Silva DM, Castro RB. Perfil histopatológico do câncer de mama em mulheres acompanhadas em serviço de mastologia do Ceará. In: Anais do 2nd Congresso Nacional de Inovações em Saúde; 2021 Jul 9-11; Ceará, Brazil: SOCEPIS; 2021.
4. Rocha HZ, Manica GCM, Noronha L, Ramos EAS, Klassen G. Análise comparativa do perfil histopatológico e epidemiológico dos carcinomas ductal e lobular da mama diagnosticados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre 2008 e 2013. J Bras Patol Med Lab. 2019;55(1):69-86. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190009>
5. Souza JL, Oliveira LG, Silva RC, Peres AL. Perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em centro de oncologia do Agreste Pernambucano. Vittal Rev Ciênc Saúde. 2019;31(2):38-46. <https://doi.org/10.14295/vitalle.v31i2.8942>
6. Souza G, Carvalho A, Santiago S, Pinho MA, Ramadan D, Tufik S, et al. Main phenotypes and histological types of breast cancer in young women attended at a reference hospital in women's health in the city of São Paulo. Breast Cancer Manag. 2020;9(4). <https://doi.org/10.2217/bmt-2020-0021>
7. Organização Mundial da Saúde (OMS) [Internet]. Câncer de mama [cited 2020 Aug 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
8. Sung H, Ferlay J, Siegel L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
9. Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. Incidence trends of breast cancer molecular subtypes by age and race/ethnicity in the US from 2010 to 2016. JAMA Netw Open. 2020;3(8):e2013226
10. McCarthy AM, Friebel-Klingner T, Ehsan S, He W, Welch M, Chen J, et al. Relationship of established risk factors with breast cancer subtypes. Cancer Med. 2021;10(18):6456-67.
11. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. BMC Womens Health. 2014;14(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-14-102>
12. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features. Acta Clin Croat. 2018;57(3):497-502. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.03.13>
13. Instituto Nacional de Câncer (INCA) [Internet]. Câncer de mama: Estadiamento [cited 2020 Aug 17]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/estadiamento>
14. Reis APAM, Teixeira CMDS, Medeiros ARLD, Chaves KZC, Albuquerque CRD, Melo MR. Sociodemographic and clinical-pathological study of molecular subtypes of breast carcinoma in a reference unit of Maranhão. Rev Bras Ginecol Obstet. 2021;42:820-8. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1719147>
15. Kim JY, Lim JE, Jung HH, Cho SY, Cho EY, Lee SK, et al. Validation of the new AJCC eighth edition of the TNM classification for breast cancer with a single-center breast cancer cohort. Breast Cancer Res Treat. 2018;171(3):737-45. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4858-z>
16. Howlader N, Altekruse SF, Li CI. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
17. Aine M, Boyaci C, Hartman J, Häkkinen J, Mitra S, Campos AB, et al. Molecular analyses of triple-negative breast cancer in the young and elderly. Breast Cancer Res. 2021;23(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01392-0>
18. Won KA, Spruck C. Triplenegative breast cancer therapy: current and future perspectives (Review). Int J Oncol. 2020;57(6):1245-61. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5135>