

## O perfil do câncer de mama no Hospital da Mulher em Salvador/Bahia: fatores prognósticos do carcinoma ductal invasivo

*The profile of breast cancer at the Hospital da Mulher in Salvador/Bahia: prognostic factors for invasive ductal carcinoma*

Ulisses Salomão de Almeida Machado<sup>1</sup>, Murilo Pedreira Neves Júnior<sup>2\*</sup>, Moisés Oliveira da Silva<sup>1</sup>, Rafael Costa Sarno Neves<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia – UFBA;

<sup>2</sup>Médico, Anátomo Patologista, Sociedade Brasileira de Patologia, Mestre em Medicina e Saúde, Doutor em Ciências da Saúde, Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina – Universidade Federal da Bahia – UFBA

### Resumo

**Introdução:** o câncer de mama é um desafio para a ciência, tendo em vista a variedade de fatores prognósticos e sua importância para o tratamento da doença. **Objetivo:** este trabalho é um estudo observacional descritivo e retrospectivo, que buscou descrever os fatores prognósticos do câncer de mama e traçar um padrão estatístico de carcinoma ductal invasivo de mama, oriundas do Hospital da Mulher, em Salvador/Bahia. **Metodologia:** foram selecionadas 463 amostras de imunohistoquímica, diagnosticadas no Centro de Estudos em Anatomia Patológica (CEAP) no período de dezembro de 2016 a dezembro de 2018, das quais foram analisadas variáveis como idade do paciente, grau histológico, expressão de receptores hormonais, presença da expressão de HER2, contagem de Ki-67 e tipo histológico. Não obtivemos informações acerca da procedência ou naturalidade dos pacientes, pois os exames de imunohistoquímicas não contêm essas informações. Apenas informações acerca do produto da biópsia e idade das pacientes. Não encontramos caso de carcinoma de mama em pacientes do sexo masculino neste estudo, em todos os exames analisados. **Resultados:** a média de idade dos pacientes foi de 55 anos. O grau histológico foi avaliado como grau 1 em 14,32% dos casos, como grau 2 em 58,88% e como grau 3 em 26,79%. Foi observada expressão de receptor de estrógeno em 72,62% dos casos, expressão de receptor de progesterona em 63,71%, presença de HER2 em 15,33% e Ki-67 > 15% em 39,52%. Quanto ao tipo histológico, 49,5% foi Luminal A, 20,1% Triplo Negativo, 15,3% Luminal B, 8,2% HER2 positivo e 6,9% Triplo Positivo. **Conclusão:** tais resultados mostraram semelhanças e diferenças quando comparados aos de estudos semelhantes conduzidos dentro e fora do Brasil.

**Palavras-chave:** Neoplasias. neoplasias de mama; neoplasias de mama triplo negativas.

### Abstract

**Introduction:** breast cancer is a challenge for science, given the variety of prognostic factors and their importance for treating it. **Objective:** this work is a descriptive and retrospective observational study which sought to describe the prognostic factors of breast cancer and outline a statistical pattern of invasive ductal breast carcinoma originating from the Hospital da Mulher in Salvador/Bahia. **Methodology:** 463 immunohistochemistry samples were selected and diagnosed at the Center for Studies in Pathological Anatomy (CEAP) from December 2016 to December 2018, from which variables such as patient age, histological grade, expression of hormone receptors, presence of HER2 expression, Ki-67 count and histological type. We did not obtain information about the patients' origin or place of birth, as immunohistochemical tests do not contain this information—only information about the biopsy product and the age of the patients. We did not find cases of breast carcinoma in male patients in all the exams analyzed. **Results:** the average age of the patients was 55 years. The histological grade was assessed as grade 1 in 14.32% of cases, grade 2 in 58.88%, and grade 3 in 26.79%. Estrogen receptor expression was observed in 72.62% of cases, progesterone receptor expression in 63.71%, HER2 in 15.33% and Ki-67 > 15% in 39.52%. Regarding the histological type, 49.5% were Luminal A, 20.1% were Triple Negative, 15.3% were Luminal B, 8.2% were HER2 positive, and 6.9% were Triple Positive. **Conclusion:** these results showed similarities and differences compared to similar studies conducted inside and outside Brazil.

**Keywords:** Neoplasms; Breast neoplasms; Triple Negative breast neoplasms.

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais prevalentes no mundo e no Brasil, representando uma importante causa de mortalidade<sup>1</sup>. Segundo a Organização

Mundial da Saúde (OMS), o câncer de mama foi o tipo de câncer com a maior incidência e a maior prevalência em 2020 (2.261.419 novos casos 7.790.717 casos, respectivamente) entre ambos os sexos e especialmente no sexo feminino<sup>2</sup>. Quanto à mortalidade, a OMS contabilizou 684.996 mortes por câncer de mama em 2020, o que representa o câncer com a maior mortalidade em mulheres<sup>2</sup>. Um estudo realizado nos Estados Unidos estimou

**Correspondente/Corresponding:** \*Murilo Pedreira Neves Júnior – End: Alameda Saturno, número 107. Piatã. Salvador, Bahia. CEP 41651095. – Tel: (71) 9981-5768. – E-mail: murilo.neves@hotmail.com

que uma em cada oito mulheres americanas desenvolvem câncer de mama ao longo da vida<sup>3</sup>. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama responde pela maior estimativa de incidência em 2022 (73.610 novos casos) e pela maior mortalidade em 2020 (17.825 óbitos) entre os tipos de câncer, na população feminina<sup>4</sup>. A região Nordeste segue esta mesma tendência, com uma estimativa de 15.690 novos casos de câncer de mama em mulheres para 2023, tendo o estado da Bahia uma taxa de incidência estimada em 43,28 novos casos por 100.000 habitantes no mesmo ano<sup>4</sup>.

Dessa forma, o câncer da mama representa um desafio para a ciência, na qual a busca pela compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e o entendimento dos fatores prognósticos pode auxiliar significativamente o tratamento e a sobrevida dos doentes. O presente estudo tem como objetivo a descrição dos fatores prognósticos do câncer de mama no estado da Bahia.

A expressão de receptores de estrógeno (RE) e de progesterona (RP) está bem estabelecida como fator prognóstico de sobrevida<sup>5</sup>.

Amplificação do gene HER2 ou superexpressão da proteína HER2, um receptor de tirosina quinase transmembrana envolvido na proliferação celular, confere pior prognóstico, em relação aos subtipos Luminal A ou Luminal B, com maior rapidez na progressão da doença e sobrevida reduzida quando comparadas com tumores HER2 negativos<sup>5</sup>. A imunohistoquímica detecta evidências de superexpressão da proteína HER2 via avaliação da coloração da membrana das células tumorais. O exame é considerado positivo quando há expressão intensa da proteína, graduada em 3 cruzes, e negativo quando ela não é visualizada, graduada em 1 cruz. Quanto a expressões intermediárias, graduadas em 2 cruzes, é necessário avaliação complementar através de métodos de hibridização *in situ* FISH ou por teste de transcriptase reversa quantitativo<sup>6</sup>.

Um biomarcador adicional é o Ki67, uma proteína expressa em todas as células durante a fase de multiplicação celular. Sua quantificação permite inferir sobre a atividade de proliferação de qualquer população celular. No caso do câncer de mama, esse dado possibilita inferir sobre características do tumor, como nível de agressividade, e consequentemente classificá-lo, juntamente com os outros biomarcadores, em grupos com prognósticos distintos<sup>7</sup>. Pode ser entendido como o índice de proliferação celular, sendo considerado alto quando maior que 15% e baixo, quando abaixo desse valor.

O câncer da mama pode ser classificado em subtipos moleculares através de imunohistoquímica nos seguintes grupos: Luminal A (RE + e / ou RP +, HER2- e Ki-67 <14%), Luminal B (RE + e / ou RP -, HER2- e Ki-67 > 14%), Triplo Positivo (TP) (RE + e / ou RP +, HER2 +), HER2 positivo (RE- e RP- e HER2 +) e Triplo Negativo (TN) (RE-, RP- e HER2-) <sup>7</sup>. A característica molecular que define o tipo luminal é a expressão do RE. O câncer de mama do tipo luminal apresenta o melhor prognóstico de todos os subtipos

intrínsecos e responde à terapia endócrina. A distinção entre carcinomas luminais A e B é de alto interesse clínico, os carcinomas luminais de mama tipo A parecem ter menor risco de recaída e o carcinoma luminal de mama tipo B geralmente apresenta um prognóstico pior, e responde melhor à quimioterapia do que o carcinoma luminal do tipo A<sup>5</sup>. Tumores que tenham expressão de ambos receptores hormonais, receptor de estrógeno e receptor de progesterona, têm melhor prognóstico do que tumores que apenas expressam RP, pois pacientes com tais diagnósticos têm maiores possibilidades terapêuticas, lançando mão da hormonioterapia. Da mesma forma, tumores que tenha expressão das 3 proteínas, o receptor de estrógeno, receptor de progesterona e expressão de HER 2 tem melhor prognóstico por haver um leque maior de possibilidades terapêuticas (o uso de anticorpos monoclonais). Portanto, tumores que expressem apenas o HER-2 tem prognóstico mais reservado do que aqueles que expressam, pelo menos, um receptor hormonal, mas ainda podem ser alvo de terapia com anticorpos monoclonais. Nesse racional, tumores que não expressam nenhum tipo de receptor (triplo negativo) têm o pior prognóstico, pois não tem resposta à terapia adjuvante dos tipos anteriores (hormonioterapia ou terapia com anticorpos monoclonais)<sup>1</sup>.

O subtipo HER2 positivo é definido pela superexpressão do gene HER2/neu e pela falta de expressão dos genes característicos dos subtipos luminais. Até 25% dos cânceres de mama são positivos para HER2, conforme definido por imunohistoquímica e hibridização *in situ* por fluorescência/hibridização *in situ* (FISH / CISH). A experiência clínica demonstra claramente que pacientes positivos para HER2 são um grupo heterogêneo, principalmente no que diz respeito à resposta aos bloqueadores de HER2<sup>5</sup>.

O subtipo triplo negativo ou *basal like* do câncer de mama é caracterizado pela expressão de citoqueratinas apenas, exibindo negatividade de HER2, RE e RP. Este é o subtipo de pior prognóstico, por não se beneficiar de terapias adjuvantes como a hormonioterapia ou a terapia com anticorpos monoclonais. A prevalência desse subtipo molecular é maior em mulheres afrodescendentes na pré menopausa, o que pode explicar parcialmente os maus resultados característicos deste grupo de pacientes<sup>1,7,8</sup>.

## METODOLOGIA

O presente trabalho é um estudo descritivo observacional retrospectivo dos fatores prognósticos do câncer de mama extraído de análises de lâminas oriundas do Hospital da Mulher (HM), em Salvador/Bahia. A análise foi feita a partir de amostras de imunohistoquímica do Centro de Estudos em Anatomia Patológica (CEAP), sediada em Salvador-BA. Foram incluídas amostras coletadas entre dezembro de 2016 e dezembro de 2018 referentes a pacientes provenientes do estado da Bahia. As amostras foram previamente analisadas por médicos patologistas

do CEAP e incluíram as seguintes informações: idade, expressão de receptor de progesterona (avaliada de 0 a 4 cruzes), expressão de receptor de estrogênio (avaliada de 0 a 4 cruzes), presença de HER2 (avaliada de 0 a 4 cruzes), expressão de Ki-67 (avaliada em porcentagem), tipo de câncer (Luminal A, Luminal B, HER2 positivo, Triplo negativo e Triplo positivo) e grau histológico (avaliado de 1 a 3). O grau histológico determina a agressividade do tumor. Respectivamente, de 1 a 3, sendo 1 o achado anatomopatológico de lesão que matém similaridade com o tecido são, 2, grau em que há mais células cancerígenas e com menor grau de diferenciação e 3, onde há uma participação maior de células cancerígenas, pouca diferenciação e pouca preservação do tecido são.

O estudo foi aprovado pelo CEP do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA, CAAE 28592220.6.0000.0049, Parecer 3891695.

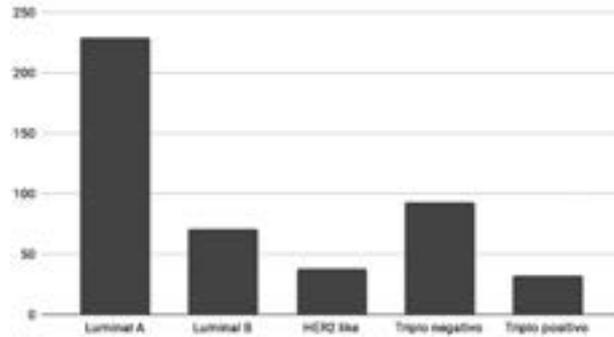
## RESULTADOS

Foram analisados 463 exames de imunohistoquímica no período de dezembro de 2016 a dezembro de 2018. Não foi encontrado nenhum paciente do sexo masculino nos exames avaliados. A média de idade dos pacientes foi de 55 anos. O grau histológico foi descrito em 377 das lâminas (81,42% da amostra). Dessas 377 lâminas, 54 foram identificadas como grau 1 (14,32%), 222 como grau 2 (58,88%) e 101 como grau 3 (26,79%). A expressão de RE foi observada em 327 do total de casos (72,62%), de RP em 295 casos (63,71%), de HER2 em 71 casos (15,33%) e de Ki-67 > 15% em 183 casos (39,52%).

Os casos com expressão de RE positiva foram classificados em uma cruz em 4,59% dos casos, duas cruzes em 5,69%, três cruzes em 4,59% e quatro cruzes em 85,93%. Dentre os exames com marcação positiva para expressão de RP, 13,56% foi avaliado em uma cruz, 15,93% em duas cruzes, 9,83% em três cruzes e 60,68% em quatro cruzes. Dentre os exames com marcação positiva para a expressão de HER2, 4,22% foi avaliado como uma cruz, 5,63% em duas cruzes e 90,14% em três cruzes.

Os casos foram caracterizados histologicamente em Luminal A, Luminal B, HER2 positivo, Triplo Negativo, Luminal B com expressão de HER2 associado e Luminal A com expressão de HER2 associado. A distribuição dos tipos histológicos pode ser verificada no **Gráfico 1**. Os casos categorizados como Triplo Positivo podem ser subdivididos em Luminal B com expressão de HER2 associado (6,48%) e Luminal A com expressão de HER2 associado (0,43%).

**Gráfico 1 – Distribuição dos tipos histológicos.**



Fonte: Elaborado pelos autores.

## DISCUSSÃO

Este estudo pretendeu analisar a frequência de expressão dos marcadores histológicos e dos tipos histológicos do câncer de mama em 463 exames de imunohistoquímica do estado da Bahia entre os períodos de dezembro de 2016 a dezembro de 2018. Um estudo semelhante, de Barreto-Neto *et al.*<sup>9</sup> (2014), conduzido na cidade de Salvador-BA, analisou a frequência dos tipos histológicos de câncer de mama em 59 pacientes. O estudo de Arias *et al.*<sup>10</sup> (2017) analisou 1310 amostras de 22 laboratórios espalhados por 22 estados brasileiros entre dezembro de 2012 e fevereiro de 2012. Já o estudo de Carvalho *et al.*<sup>11</sup> (2014) analisou 5,687 amostras de carcinoma invasivo entre julho de 2009 e março de 2011 coletados nas cinco regiões do Brasil, dentre os quais 941 casos vieram da região nordeste. O estudo de Stevanovic *et al.*<sup>12</sup> (2019) analisou 2214 de um hospital da Suíça.

No estudo de Carvalho *et al.*<sup>11</sup> (2014), a média de idade dos pacientes foi de 54 anos e, especificamente na região nordeste, 55,3 anos. No estudo de Barreto-Neto *et al.*<sup>9</sup> (2014) observaram uma média de idade de 56,9 anos. Tais resultados são semelhantes ao encontrado no presente estudo (média de idade de 55 anos). A idade é um fator importante para nortear possíveis políticas públicas de rastreio para câncer na população, além de nos fornecer um perfil epidemiológico de distribuição da doença.

O estudo de Stevanovic *et al.*<sup>12</sup> (2019) observou expressão de RE em 88,16% dos casos e de RP em 80,43% dos casos. O estudo de Carvalho *et al.*<sup>11</sup> (2014) observou uma expressão de RP e RE simultaneamente em 80% dos casos da região nordeste. Embora a frequência de expressão de RE e de RP seja superior à encontrada no presente estudos, são valores próximos (RE em 72,62% dos casos e RP em 63,71%).

O estudo de Arias *et al.*<sup>10</sup> (2017) observou HER2 positivo em 18,5% das amostras, o estudo de Carvalho *et al.*<sup>11</sup> (2014) em 21,3% dos casos da região nordeste e o estudo de de Stevanovic *et al.*<sup>12</sup> (2019) em 11,49 a 13,88% dos casos entre os anos de 2015 e 2018. Tais resultados são

semelhantes ao encontrado no presente estudo (HER2 positivo em 15,33% dos pacientes).

Quanto aos tipos histológicos, o estudo de Carvalho et al.<sup>11</sup> (2014) observou, na região Nordeste, 24,1% de Luminal A, 37,1% de Luminal B, 10,5% de HER2, 10,7% de Triplo Positivo e 17,4% de Triplo Negativo. Apesar da semelhança em relação ao presente estudo quanto à frequência de HER2, Triplo Positivo e Triplo Negativo, há uma diferença notável pela predominância do Luminal A (49,46% dos casos) em relação ao Luminal B (15,33% dos casos) nos resultados do presente estudo. A predominância de Luminal B em relação a Luminal A também foi verificada em todas as outras regiões no estudo de Carvalho et al.<sup>11</sup> (2014).

Essa diferença também foi percebida em relação ao trabalho de Barreto-Neto et al.<sup>9</sup> (2014), no qual o tipo histológico mais prevalente foi o Luminal B (59,3%), seguido por Luminal A (18,6%), HER2 positivo (11,9%) e Triplo Negativo (10,2%). Este estudo incorporou os casos de Triplo Positivo à categoria de Luminal B, porém, como o Triplo Negativo correspondeu a 20,3% dos casos, o tipo Luminal B ainda mostrou-se ser o tipo mais prevalente, respondendo por 39% dos casos quando considerado o Triplo Positivo como uma categoria à parte. Tendo em vista que a mensuração do Ki67 é essencial para a determinação dos tipos Luminal A e Luminal B, as diferenças entre os resultados do presente estudo e os resultados dos outros estudos analisados podem ser explicadas pela falta de consenso para a mensuração desse marcador molecular<sup>12</sup>.

## CONCLUSÃO

Dado o exposto pela literatura, temos, em ordem de melhor ao pior prognóstico, respectivamente, tumores do tipo Triplo positivo, Luminal A, Luminal B, HER-2 e triplo negativo. Temos uma maior prevalência do subtipo Luminal A, seguido do subtipo de pior prognóstico, triplo negativo, respectivamente, Luminal B, HER-2-like e triplo positivo, com melhor prognóstico<sup>1</sup>, média de idade dos pacientes foi de 55 anos. O grau histológico prevalente nas lâminas descritas foi o grau 2. Temos uma maior prevalência do subtipo Luminal A, seguido do subtipo de pior prognóstico, triplo negativo, respectivamente, Luminal B, HER-2-like e triplo positivo (com melhor prognóstico). Média de idade dos pacientes foi de 55 anos. Uma descrição precisa dos fatores prognósticos do câncer de mama é fundamental para o aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos e terapêuticos. Dada a diversidade populacional do Brasil, é importante que essa descrição seja cada vez mais particularizada por região geográfica.

O presente estudo mostrou semelhanças e diferenças em relação a outros estudos realizados na mesma cidade e em outros locais, reafirmando a necessidade de novos estudos para alcançar uma descrição mais completa dos fatores prognósticos do câncer de mama.

## REFERÊNCIAS

1. Che Katsura C, Ogumwonyi I, Kankam HKN, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med*. 2022 Feb 2;83(2):1-7. doi: 10.12968/hmed.2021.0459
2. World Health Organization. Cancer Today. Globocan [Internet]. [acesso em 2023 Abr 23]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>
3. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA: Cancer. J Clin*. 2014;64:52-62. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21203>
4. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de câncer [Internet]. [acesso em 2023 abr 24]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
5. Varga Z, Noske A, Ramach C, Padberg B, Moch H. Assessment of HER2 status in breast cancer: Overall positivity rate and accuracy by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry in a single institution over 12 years: a quality control study. *BMC. Cancer*. 2013;1:1-9. doi: 10.1186/1471-2407-13-615
6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Nov;142(11):1364-82. doi: 10.5858/arpa.2018-0902-SA
7. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*. 2017;75:284-98. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.017
8. Roulot A, Héquet D, Guinebretière JM, Vincent-Salomon A, Lerebours F, Dubot C. et al. Hétérogénéité tumorale des cancers du sein. *Ann Biol Clin*. 2016;74(6):653-60.
9. Barreto-Neto NJ de S, Pinheiro AB, Oliveira JF, Crusoé NSDR, Bertrand SAB, Machado MCM, et al. Perfil epidemiológico dos subtipos moleculares de carcinoma ductal da mama em população de pacientes em Salvador, Bahia. *Rev Bras Mastol*. 2014;24(4):98-102.
10. Arias VEA, Gobbi H, Ioshii SO, Scapulatempo C, Paz AR da, Silva VD da, et al. Assessment of HER-2 status in invasive breast cancer in Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(7):566-74. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.07.566>
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. doi: 10.1186/1472-6874-14-102
12. Stevanovic L, Choschzick M, Moskovszky L, Varga Z. Variability of predictive markers (hormone receptors, Her2, Ki67) and intrinsic subtypes of breast cancer in four consecutive years 2015–2018. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(12):2983-94. doi: 10.1007/s00432-019-03057-0

Submetido em: 06/04/2022

Aceito em: 31/08/2023