

## ARTIGO ORIGINAL

# Perfil epidemiológico dos subtipos moleculares de carcinoma ductal da mama em população de pacientes em Salvador, Bahia

*Epidemiological profile of molecular subtypes of breast ductal carcinoma in patients population in Salvador, Bahia*

Nestor José de Souza Barreto-Neto<sup>1</sup>, Aline Barros Pinheiro<sup>1</sup>, Juliana Ferrari Oliveira<sup>2</sup>, Nathalia Souza Del Rey Crusoé<sup>2</sup>, Susanne Andrade Blanc Bertrand<sup>2</sup>, Maria Cecília Mathias Machado<sup>2</sup>, Rebecca Meireles Oliveira Pinto<sup>2</sup>, João Dantas Carvalho-Junior<sup>2</sup>, Cesar Augusto Costa Machado<sup>3</sup>

## Descritores

Neoplasias da mama  
Imuno-histoquímica  
Receptores estrogênicos  
Receptores de progesterona  
Receptor erbb-2  
Antígeno ki-67

## Keywords

Breast neoplasms  
Immunohistochemistry  
Receptors, estrogen  
Receptors, progesterone  
Receptor, erbb-2  
Ki-67 antigen

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o perfil dos subtipos moleculares do câncer de mama em uma população de pacientes de duas clínicas privadas de Salvador, Bahia: o Núcleo da Mama e o Núcleo de Oncologia da Bahia. **Metodologia:** Estudo de corte transversal que incluiu pacientes do sexo feminino com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma invasivo sem tipo especial (ductal invasor). Foram excluídas as pacientes com história de câncer prévio, exceto câncer de pele não melanoma; com dados clínicos anteriores ao tratamento sistêmico indisponíveis e sem laudo de imuno-histoquímica. Foi realizada classificação do câncer de mama com base no subtipo molecular em quatro padrões principais: luminal A, luminal B, HER2+ e triplo-negativo. Frequências e proporções foram estabelecidas para cada um dos subtipos moleculares. Outros dados clínicos e laboratoriais também foram colhidos para estabelecer o perfil da população estudada. **Resultados:** Foram recrutadas 59 pacientes entre dezembro de 2012 e maio de 2014, com idade média de 56,9 anos. O subtipo molecular mais comum na amostra foi o luminal B, com 35 casos (59,3%), seguido do luminal A, (11 casos; 18,6%), triplo-negativo (6 casos, 10,2%) e HER2+ (7 casos; 11,9%). **Conclusões:** Corroborando outros estudos realizados em população brasileira, o subtipo luminal B é o mais comum encontrado nesta amostra de pacientes de Salvador, Bahia. O achado ajuda a confirmar o padrão atípico do país em relação ao descrito na literatura internacional, com importantes implicações terapêuticas e prognósticas.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate breast cancer molecular subtype distribution in a female population of two private centers in Salvador, Bahia, Brazil: Núcleo da Mama e o Núcleo de Oncologia da Bahia. **Methodology:** This is a cross-sectional study involving female patients with pathological diagnosis of invasive ductal carcinoma not otherwise specified (NOS). Patients with history of previous cancer except non-melanoma skin cancer; clinical data prior to systemic treatment unavailable and those without immunohistochemical report were excluded from the study. Breast cancer classification was based on four main molecular subtype patterns: luminal A, luminal B, HER2 + and triple negative. Frequencies and proportions were established for each of the molecular subtypes. Other clinical and laboratory data were also collected to determine baseline characteristics of the population studied. **Results:** We recruited 59 patients between December 2012 and May 2014

Trabalho realizado no Núcleo da Mama e Núcleo de Oncologia da Bahia – Salvador (BA), Brasil.

<sup>1</sup>Acadêmico de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB) – Salvador (BA), Brasil.

<sup>2</sup>Acadêmico de medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) – Salvador (BA), Brasil.

<sup>3</sup>Mastologista do Núcleo da Mama e Hospital Português e Professor de Mastologia da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

Endereço para correspondência: Cesar Augusto Costa Machado – Rua Baependi, 102 – Ondina – CEP 40170-070 – Salvador (BA), Brasil –

E-mail: cesaracmachado@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

**Recebido em:** 18/02/2015. **Aceito em:** 18/02/2015

*with an average age of 56.9 years. The most common molecular subtype of the sample was luminal B subtype, with 35 cases (59.3%), followed by luminal A (11 cases; 18.6%), triple negative (6 cases, 10.2%) and HER2+ (7 cases; 11.9%).* **Conclusions:** *Similar to other studies with Brazilian population samples, luminal B subtype is the most common in this sample of patients in Salvador, Bahia. The finding helps confirm the atypical pattern of the country in relation to that described in international literature, with important therapeutic and prognostic implications.*

## Introdução

Apesar dos avanços nos campos de prevenção e de tratamento, o câncer de mama permanece como principal causa de morte por câncer no Brasil entre as mulheres, com crescimento de 16,7% na taxa de mortalidade em duas décadas, com 13.345 óbitos em 2011, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA)<sup>1,2</sup>.

O conhecimento sobre subtipos moleculares de câncer de mama é relativamente recente quando comparado a parâmetros tradicionais, como tamanho e grau do tumor e *status* linfonodal, e pode ser útil no planejamento terapêutico e determinação de prognóstico dos pacientes acometidos<sup>3</sup>. A maioria dos estudos dividem o câncer de mama em quatro subtipos moleculares principais: Luminal A, Luminal B, triplo-negativo e HER2+. Subtipos menos comuns também têm sido descritos, como o breast-like, apócrino e o com baixos níveis de claudina. Todos os outros recebem a denominação “não-classificados”<sup>3-8</sup>.

O subtipo Luminal A possui melhor prognóstico, com taxas mais altas de sobrevivência e baixas taxas de recorrência. Por conta do fato destes tumores apresentarem RE+, o tratamento para esses tumores normalmente inclui terapia hormonal<sup>3,4,9,10</sup>.

O subtipo Luminal B possui prognóstico mais reservado em relação ao subtipo luminal A, pois pacientes com este subtipo são normalmente diagnosticados com tumores em estágios mais avançados e com linfonodos positivos, além de maior porcentagem de mutações de p53. Mesmo assim, comparativamente, pacientes com este subtipo possuem taxas altas de sobrevida em cinco anos<sup>3-5,9,10</sup>.

O terceiro subtipo, triplo-negativo, ocorre mais em mulheres mais jovens e de descendência africana. Infelizmente, este tipo de câncer possui um prognóstico pior em comparação com os subtipos luminais, com relação à sobrevida em cinco anos, até porque não podem ser tratados com terapia hormonal ou transtuzumab justamente pela ausência de receptores<sup>3-5,9,10</sup>.

O quarto subtipo, HER2+, possui apenas este gene positivo. Em 75% dos casos, esses tumores contêm mutações da p53. O prognóstico deste tumor é mais reservado, relativamente, que os subtipos luminais, pois estas pacientes estão propensas a recorrência frequente e precoce, além de metástases, porém respondem a terapia alvo biológica anti-HER2, como transtuzumab ou lapatinib<sup>3-5,9</sup>.

Aparentemente, a prevalência destes subtipos apresenta diferenças de acordo com a raça, segundo alguns estudos com mulheres americanas e britânicas. Tumores triplo-negativos ocorrem

mais em mulheres negras, especialmente entre as mulheres na pré-menopausa, em comparação com mulheres caucasianas. Em comparação, o subtipo luminal A ocorrem menos em mulheres negras na pré-menopausa que na pós-menopausa, e menos que caucasianas de qualquer status menopausal. Os subtipos luminal B e HER2 parecem não diferir por raça<sup>9,10</sup>.

O objetivo deste estudo é avaliar o perfil de câncer de mama segundo o subtipo molecular em uma população de pacientes de duas clínicas privadas de Salvador, Bahia: o Núcleo da Mama e o Núcleo de Oncologia da Bahia.

## Metodologia

Trata-se de um estudo de corte transversal, braço de um trabalho maior de caso controle avaliando fatores de risco para câncer de mama em mulheres de duas clínicas, uma de mastologia e outra de oncologia.

Os critérios de inclusão, neste estudo de corte transversal, foram pacientes do sexo feminino com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma ductal invasor sem outra especificação (SOE), sem história de câncer prévio, exceção câncer de pele não melanoma e com dados coletados antes do início do tratamento sistêmico, foram excluídos as pacientes com dados de marcadores moleculares não disponíveis.

Os laudos anátomo-patológicos e de imuno-histoquímica foram realizados num laboratório central de Salvador e as pacientes encaminhadas de outros serviços tiveram os resultados revistos neste laboratório central.

A partir de laudos de imuno-histoquímica, foi realizada classificação do câncer de mama com base no subtipo molecular em quatro padrões principais: luminal A, luminal B, HER2+ e triplo-negativo, de acordo com a Tabela 1. Frequências e proporções

**Tabela 1.** Critérios de classificação dos subtipos moleculares de câncer de mama de acordo com perfil de imuno-histoquímica

Subtipo	Padrão Molecular
Luminal A	RE (+) e/ou RP (+); HER2(-); ki67 <14%
Luminal B	RE (+) e/ou RP (+); HER2(+) e/ou ki67 >14%
Triplo-Negativo	RE (-) RP (-); HER2(-)
HER2+	RE (-) RP (-); HER2(+)

RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER-2: Receptor 2 do Fator de crescimento epidérmico humano.

foram estabelecidas para cada um dos subtipos moleculares. Outros dados clínicos e laboratoriais também foram colhidos para estabelecer o perfil da população estudada.

O Estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências no dia 31 de outubro de 2012 com número CAAE 04809812.3.0000.5544.

## Resultados

Foram recrutados 59 pacientes entre dezembro de 2012 e maio de 2014, com idade média de 56,9 anos. A maioria das pacientes estudadas possui raça auto-declarada parda (48,5%), seguida de branca (39,7%) e negra (11,8%). Apenas 7 (10,3%) possuem história de câncer de mama de parente de primeiro grau. Quarenta e uma (60,3%) pacientes faziam ou já haviam feito uso de anti-concepcionais orais, enquanto 21 (30,9%) faziam ou já haviam feito uso de terapia de reposição hormonal. Com relação ao *status* menopausal, 46 (67,6%) pacientes já se encontravam na pós-menopausa no momento do diagnóstico (Tabela 2). Quanto à extensão do tumor primário, 4 (6,9%) encontravam-se no estágio *in situ*, 22 (37,9%) em T1, 22 (37,9%) em T2, 9 (15,5%) em T3 e 04 (1,7%) em T4. Ao levarmos em consideração o acometimento linfonodal, 27 (46,6%) apresentaram estágio N0, 23 (39%) N1, 6 (10,3%) N2, e apenas 2 (3,4%) N3. Apenas 1 caso apresentava metástase à distância na época do diagnóstico.

O subtipo molecular mais comum na amostra foi o luminal B, com 35 casos (59,3%), seguido do luminal A, (11 casos; 18,6%), triplo-negativo (6 casos, 10,2%) e HER2+ (7 casos; 11,9%) (Gráfico 1). A Tabela 3 demonstra o perfil clínico dos pacientes de acordo com cada subtipo molecular. O número

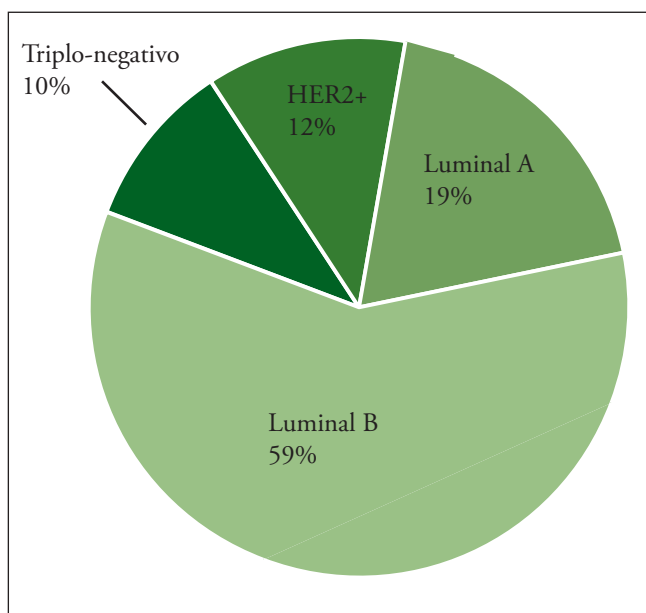


Gráfico 1. Proporção de Subtipos Moleculares de Câncer de Mama

reduzido de casos após a estratificação não permitiu uma análise estatística com poder suficiente.

## Discussão

Estudos internacionais classicamente apontam o subtipo Luminal A como o mais prevalente dentre todos os perfis moleculares de câncer de mama, correspondendo de 50 a 60% dos casos. O subtipo Luminal B corresponde de 10 a 20% dos casos, mesma proporção dos subtipo triplo-negativo. O subtipo HER2 apresenta prevalência de 15 a 20%<sup>7, 11-13</sup>.

Um grande estudo multicêntrico brasileiro, com base em dados de um serviço de anatomo-patologia, procurou identificar a distribuição dos subtipos moleculares nas cinco regiões do Brasil. A prevalência de cada subtipo variou da seguinte forma: Luminal A de 24,1 a 30,8%; Luminal B de 30,8 a 39,5%; Triplo Negativo de 14,0 a 20,3% e HER2 de 6,7 a 13,5%. Diferentemente do presente estudo, foi também levada em consideração a categoria de triplo positivo, caracterizada por RE e/ou RP e HER2 positivos, cuja prevalência variou de 9,7 a 12,9%<sup>6</sup>. Esta categoria havia sido incluída como parte do subtipo Luminal B no nosso estudo. Caso adotássemos esta classificação alternativa<sup>6</sup>, encontraríamos proporção de triplo-positivos de 20,3% (12 casos), aumentada em relação à média brasileira, porém o subtipo Luminal B (não triplo-positivo) continuaria como mais prevalente, com 23 casos (39,0%).

Assim, em sintonia com o nosso estudo, em todas as regiões, o luminal B permaneceu como subtipo mais prevalente, mesmo não levando em sua composição o subtipo triplo-positivo. No entanto, as regiões Sul e Sudeste, de ancestralidade europeia mais prevalente, apresentaram proporções mais elevadas do subtipo Luminal A, enquanto que o triplo negativo teve maior presença nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. O autor aponta que apesar da variação étnica das regiões, não foi possível atribuir a variação encontrada com a origem Africana, caracteristicamente correlacionada com maior prevalência do subtipo com um dos piores prognósticos, o triplo-negativo. Uma das razões para isso é que, diferente de

Tabela 2. Perfil Clínico de Pacientes com Câncer de Mama (n=59)

Variáveis	n (%)
Idade (anos) – (média±DP)	56,7±13
Raça	
Negro	8 (11,8)
Branco	27 (39,7)
Pardo	33 (48,5)
História Familiar CA mama	7 (10,3)
ACO	41 (60,3)
TRH	21 (30,9)
Menopausa	46 (67,6)

DP: desvio-padrão; ACO: anti-concepcional oral; TRH: terapia de reposição hormonal.

**Tabela 3.** Perfil clínico dos pacientes de acordo com subtipo molecular de câncer de mama

	Luminal A (11 casos) n (%)	Luminal B (35 casos) n (%)	Triplo-Negativo (6 casos) n (%)	HER2+ (7 casos) n (%)
Idade (anos) – média±DP	63,7±9,9	54,7±13,2	56,5±10,2	56,4±12,1
Raça				
Negro	1 (9)	5 (14)	0 (0)	2 (29)
Branco	6 (55)	16 (46)	2 (33)	0 (0)
Pardo	4 (36)	14 (40)	4 (66)	5 (71)
História Familiar CA mama	2 (18)	2 (6)	2 (33)	0 (0)
ACO	8 (72)	22 (63)	3 (50)	4 (57)
TRH	6 (55)	10 (29)	1 (17)	2 (29)
Menopausa	9 (82)	23 (66)	4 (66)	5 (71)
pT				
Cis	1 (9)	3 (9)	0 (0)	0 (0)
T1	4 (36)	14 (40)	1 (17)	3 (43)
T2	4 (36)	12 (34)	3 (50)	3 (43)
T3	1 (9)	5 (14)	2 (33)	1 (14)
T4	1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
pN				
N0	7 (63)	11 (31)	5 (83)	4 (57)
N1	3 (27)	18 (51)	0 (0)	2 (29)
N2	1 (9)	4 (11)	0 (0)	1 (14)
N3	0 (0)	1 (3)	1 (17)	0 (0)
M1	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)

DP: desvio padrão; CA: câncer; ACO: anticoncepcional oral; TRH: terapia de reposição hormonal; pT: estágio patológico de tumor primário; Cis: carcinoma *in situ*. pN: estágio patológico de linfonodos regionais; M1: presença de metástases à distância

países como os Estados Unidos ou nações europeias, há maior miscigenação da população, com menos segregação racial, sendo necessários estudos genômicos mais detalhados<sup>6</sup>.

Proporções mais elevadas do subtipo Luminal B também têm sido apontadas em outros países. Um estudo conduzido na Sérvia identificou 25,9% dos casos como Luminal A, 47,2% como Luminal B (HER2 -), 19,44% como Luminal B-like (HER2 -), 1,85% como sendo HER2 e 5,55% triplo-negativos<sup>14</sup>. Na China, um estudo que procurou identificar a associação do subtipo molecular com resposta a quimioterapia neoadjuvante encontrou uma prevalência do subtipo Luminal B maior que o Luminal A, porém menor em relação a proporção de triplo negativo<sup>15</sup>.

Os nossos achados corroboram os estudos supracitados, demonstrando maior prevalência do subtipo Luminal B, seguido do Luminal A, HER2 e triplo-negativo. O subtipo Luminal B está associado a um pior prognóstico em relação ao Luminal A, em parte por conta de um maior potencial de proliferação, evidenciado pelo ki67>14%. Reitera-se, portanto, a importância de um diagnóstico precoce através de prevenção secundária na população, a fim de minimizar as implicações prognósticas deste subtipo.

Apesar da amostra ser composta de pacientes do Nordeste do país, região com prevalência maior de negros, a distribuição racial apresenta uma proporção maior de brancos em relação a negros, possivelmente por viés de seleção ocasionado pelo fato de tratar-se de clínica privada. Faz-se a ressalva de que a divisão

trimodal estabelecida para raça no presente estudo não reflete a diversidade racial encontrada no Brasil.

Com relação ao estadiamento, a maioria dos tumores encontravam-se em T1 ou T2, com N0 ou N1, e sem metástases à distância. Assim como para os outros parâmetros avaliados, não foi possível estabelecer uma relação específica entre o subtipo molecular e um estadiamento, por conta do número amostral insuficiente. Ressalta-se, no entanto, uma tendência de tumores triplo-negativos apresentarem mais frequentemente estágios mais avançados, o que está de acordo com estudos longitudinais já mencionados<sup>3-5,9,10</sup>.

O estudo apresenta algumas limitações. Como já enfatizado, o n amostral de 59 pacientes não permite uma análise detalhada de subgrupo. Além disso, o desenho de estudo adotado (transversal) não permite conclusões acerca do prognóstico de acordo com cada subtipo específico, sendo necessários outros estudos para analisar esta variável.

## Referências

1. Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Séries históricas e estatísticas: Taxa de mortalidade específica: Câncer de Mama. [cited 2014 Jun 01]. Available from: <<http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=MS28>>
2. Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de Mama. [cited 2014 Jan 16]. Available from: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>

3. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
4. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(18):10393-8.
5. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684.
6. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Rijn MV, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Women's Health*. 2014;14:102.
7. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:698-707.
8. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011;378(9805):1812-23.
9. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12:R68.
10. Ribelles N, Perez-Villa L, Jerez JM, Pajares B, Vicioso L, Jimenez B, et al. Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index. *Breast Cancer Res*. 2013;15(5):R98.
11. Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist*. 2009;14(7):645-56.
12. Gianni L, Pienkowski T, Im, Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study (NeoSphere). *San Antonio Breast Cancer Symposium 2010(Suppl. 2):82s;(abstract S3-2)*.
13. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Vina JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(3):206-15.
14. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuricic I, et al. Difference between luminal a and luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and Progesterone Receptor negativity Providing Prognostic information. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:107-11
15. Lv M, Li B, Li Y, Mao X, Yao F, Jin F. Predictive Role of Molecular Subtypes in Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients in Northeast China. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2011;12(9):2411-7.