

Avaliação do impacto do status dos receptores hormonais e da proteína Her-2 no prognóstico do câncer de mama

Impact assessing of immunohistochemical hormone receptor status and Her-2 in breast cancer prognosis

Darley de Lima Ferreira Filho¹, Nancy Cristina Ferraz de Lucena Ferreira², Guacyra Magalhães Pires³, Maria Juliana Galvão Nunes⁴, Maria do Carmo Abreu e Lima⁵

Descritores

Neoplasias de mama
Imunoistoquímica
Prognóstico

RESUMO

O câncer de mama é o principal tipo de câncer que atinge as mulheres. São mais de um milhão acometidas, com estimativa de 410 mil mortes por conta da doença em um período de um ano. O objetivo do presente estudo é estabelecer, por meio da revisão da literatura, o papel da imunexpressão dos receptores hormonais e da proteína do Her-2 no prognóstico e na resposta terapêutica do câncer de mama. Foi realizada uma revisão sistemática, com busca de artigos nas bases Pubmed *National Library of Medicine*, *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), *Science Based Medicine* e *Medline Health Information from National Library of Medicine*. Foram excluídos os artigos de revisão e estudos experimentais com animais. Encontraram-se 1.300 artigos no Pubmed, 711 no Medline, 415 no Science Medic e 139 no Scielo, totalizando 2.255 documentos. Destes, selecionaram-se 18 trabalhos para a revisão. Conclui-se que o estudo imunohistoquímico tem grande importância na avaliação prognóstica e preditiva do câncer de mama, porém os estudos ainda são muito controversos. Existe necessidade de acompanhamento maior das pacientes e de correlacionar esses dados com fatores clínico-patológicos.

Keywords

Breast neoplasms
Immunohistochemistry
Prognosis

ABSTRACT

Breast cancer is a major cause of cancer related death in women, with more than one million new cases and as often as 410 thousands deaths in one year. The object of this study is confirm if there is a correlation of immune-histochemistry (hormonal receptors and Her-2) and prognostic of breast cancer. We carried out a systematic review on Pubmed, Scielo, Science Medic and Medline and excluded the review with animals or research that didn't evaluate the effects of immune-histochemistry in prognostic breast cancer. We discovered 1.300 systematic reviews in Pubmed, 711 in Medline, 415 Science Medic and 139 Scielo with 2.255 articles. Among 2.255, we selected 18. We may conclude there is a great importance in a correlation of the immunohistochemistry and the prognostic breast cancer, but the articles are very controversial. We need to have a follow-up with these patients for a long time and better evaluation with clinic-pathologic factors.

Trabalho realizado no Serviço de Mastologia do Hospital Barão de Lucena – Recife (PE), Brasil.

¹ Chefe do Serviço de Mastologia do Hospital Barão de Lucena – Recife (PE), Brasil.

² Médica-assistente do Serviço de Mastologia do Hospital Barão de Lucena – Recife (PE), Brasil.

³ Oncologista Clínica. Mestranda em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil.

⁴ Mestranda em Patologia pela UFPE – Recife (PE), Brasil.

⁵ Professora Associada do Departamento de Patologia UFPE – Recife (PE), Brasil.

Endereço para correspondência: Darley de Lima Ferreira Filho – Edifício Costa Azevedo – Avenida Rosa e Silva, 707/2502 – Afritos – CEP 52020-220 – Recife (PE), Brasil – E-mail: darleyferreira@oi.com.br

Recebido em: 10/01/2011. Aceito em: 12/07/2011

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres e sua incidência e mortalidade vêm aumentando¹⁻³. Nos últimos anos, pesquisas possibilitaram avanços no diagnóstico e tratamento, porém o problema ainda é devastador^{4,5}. Estudos epidemiológicos estimam a ocorrência de 1 milhão de casos de câncer de mama e que cerca de 9% das mulheres desenvolverão a doença durante suas vidas. A maior parte dos casos ocorre em países desenvolvidos, tendo a Holanda a maior incidência (90,2/100.000), seguida pelos Estados Unidos, com coeficiente de até 86,9/100.000⁶.

Devido à heterogeneidade dos tipos histológicos tumorais e do seu perfil imunohistoquímico e genético, existe dificuldade para estabelecer relação entre os achados clínicos e os dados considerados de valor prognóstico no grau de recorrência após o tratamento adjuvante⁷⁻⁹.

Estudos têm claramente demonstrado o valor prognóstico e/ou preditivo do exame histopatológico e imuno-histoquímico no manuseio clínico terapêutico do câncer de mama. São considerados particularmente importantes na definição do prognóstico os parâmetros histopatológicos representados pelo diâmetro tumoral, tipo e grau histológico, invasão vascular e status axilar, e como fatores prognósticos/preditivos o status dos receptores hormonais e da proteína Her-2 por imunohistoquímica¹⁰. Os casos de Her-2 indeterminado(2+) pelo exame imunohistoquímico devem ser avaliados pela hibridização *in situ* (FISH- ; CISH)¹¹. No entanto, nas regiões Norte-Nordeste não há estudos institucionais correlacionando essas características com o estadiamento e a evolução clínica, inclusive muitos pacientes não têm, sequer, acesso ao exame imuno-histoquímico pelo SUS.

O objetivo desta revisão sistemática é estabelecer as implicações prognósticas/preditivas dos fatores imuno-histoquímicos (RE - receptor de estrógeno, RP - receptor de progesterona e Her-2 - fator de crescimento epitelial humano) no câncer de mama e verificar se há diferença na evolução clínica dos casos triplo-negativos (negativo para RE, RP e Her-2) quanto ao imunofenótipo basal-like e não basal.

Metodologia

Realizou-se revisão bibliográfica nas bases de dados Pubmed *National Library of Medicine*, Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*), Sciencemedic (*Science Based Medicine*) e *Medline Health Information from National Library of Medicin*, empregando-se a palavra-chave primária “câncer de mama”, seguida das palavras-chave secundárias “imuno-histoquímica”, “receptor hormonal-estrogeno e progesterona”, “Her-2” e “prognóstico”, e seus termos correspondentes em inglês, “*breast cancer*”, “*immuno-histochemistry*”, “RE, RP, Her-2” e “*prognostic*”.

Foram verificados 2.255 trabalhos que abordaram os fatores prognósticos/preditivos determinados pelo exame imuno-histoquímico e selecionados 18 artigos, que integram esta revisão (Figura 1).

A importância clínica do exame imuno-histoquímico foi reconhecida e incorporada pelo sistema público de saúde e por convênios médicos brasileiros a partir da década de 1990.

Nesta revisão, incluímos apenas os artigos originais e excluímos os de revisão. O levantamento bibliográfico compreendeu período de 20 anos (1990 a 2010) (Figura 1).

Revisão sistemática

Para apresentação dos resultados, optou-se por considerar as seguintes variáveis nos artigos selecionados: autor, ano, país de realização da pesquisa, tamanho da amostra, método utilizado e conclusão.

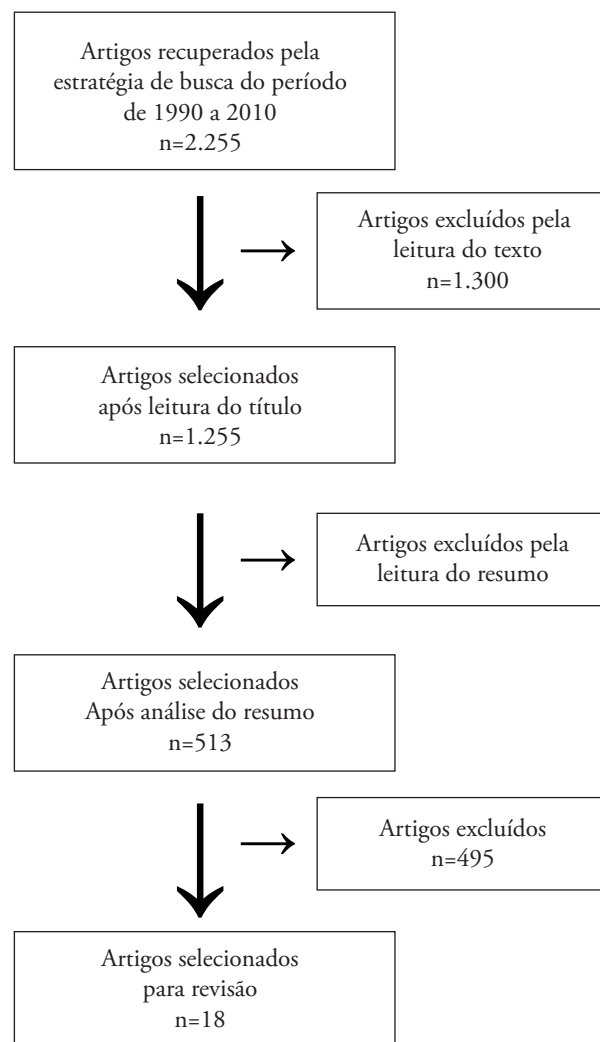


Figura 1. Fluxograma

Discussão

A heterogeneidade dos artigos não permitiu a aplicação de tratamento estatístico (metanálise). Dentre as diferenças entre os estudos, ressalta-se o número de pacientes utilizados nos 18 artigos selecionados (Tabela 1). Foram identificados trabalhos com 54 pacientes¹² a outros com número

maior, até 2.970. Os estudos foram realizados com a utilização de questionário ou por meio de levantamento de prontuários^{13,14}.

A incidência do câncer de mama vem aumentando^{15,16} e os tumores apresentam heterogeneidade tanto nas suas características clinicopatológicas quanto naquelas determinadas pelo exame imunohistoquímico^{17,18}.

Tabela 1. Revisão Sistemática

Autor	Ano	País	Amostra	Método	Conclusão
Crowe et al. ¹¹	1991	EUA	1392	Determinar se RE/RP interferem na sobrevida	O RH interfere no prognóstico. Pacientes com RE+ têm sobrevida maior
Hartman et al. ¹⁹	1994	EUA	354	Avaliação do Her-2 em axila positiva	Análise multivariada determina que o Her não é fator prognóstico isolado
Souern & Carvalho ³⁶	2002	Brasil	55	Relação entre a imuno, estágio do câncer de mama e linfonodos	Existe certa relação do Her-2 com fatores de prognóstico sombrios
Costa et al. ³⁹	2002	Alemanha	670	Avaliação dos receptores no câncer de mama	Idade, linfonodo e receptores são importantes na evolução do CA de mama
Uemura et al. ¹²	2003	Brasil	54	Estudo da expressão de marcadores imunohistoquímicos e fatores anatomo-clínico no CA de mama	Os parâmetros anatomoclínicos têm mais importância prognóstica
Bacha et al. ³⁴	2004	Brasil	115	Associação do c-erb com linfonodos e outros fatores prognósticos com CA de mama	O c-erb amplificado tem relação significativa com tamanho. Tumor ocomprometimento axilar
Kim et al. ⁴¹	2006	Coreia do Sul	776	Características clínico-patológicas do basal like comparado com outros subtipos	O Her-2 tem importância no prognóstico, fazendo relação com o tamanho do tumor e comprometimento axilar
Ricci et al. ²³	2008	Brasil	123	Fatores morfológicos e moleculares e metástases	Não existe relação entre fatores morfológicos ou moleculares com metástase
Gluz et al. ³⁸	2009	EUA	1118	Estudo e prognóstico do câncer de mama triplo-negativo	Existe impacto do triplo-negativo no prognóstico
Van Belle et al. ¹³	2010	Bélgica	1927	Estudo comparando o Índice de Prognóstico de Nottingham (NPI) com e sem RE, RP e Her-2	A adição de RE, RP e Her-2 aumenta a acurácia do prognóstico
Wang et al. ³⁶	2010	China	835	Valor do prognóstico dos RH e Her-2	O triplo-negativo e Her+ interferem na recidiva local e sobrevida nas pacientes com axila +
Lialiaris et al. ²⁰	2010	Grécia	102	Avaliação do prognóstico e fatores preditivos no câncer de mama	A combinação desses fatores pode ser útil para prognóstico
Vallejos et al. ³⁶	2010	Peru	1198	Avaliação da diferença clinicopatológica e sobrevida em subtipos moleculares	O estudo demonstrou significado dos subtipos moleculares
Farzadnia et al. ²⁶	2010	EUA	75	Investigação do tipo de tumor, linfonodos, estágios e imunohistoquímica	A imuno pode ser considerada o método valioso
Cancello et al. ¹⁴	2010	Inglaterra	2970	Avaliação da imuno (subtipo luminal e Her-2) em pacientes jovens e CA	Jovens pacientes com triplo-negativo têm pior prognóstico
Pugliese et al. ²²	2010	EUA	484	Impacto da imuno e metástase do câncer de mama	Prognóstico pior da positividade do linfonodo sentinela eRH/Her-2+
Idirisinghe et al. ⁴⁰	2010	Singapura	117	Comparação da imuno com metástase à distância e recorrência local	A imuno é importante no tratamento e prognóstico
Reis-Filho et al. ⁹	2010	Inglaterra		Classificação molecular e do prognóstico	Análise entre erb-2, RE e axila+ confirma a agressividade

Aproximadamente 25% dos carcinomas têm Her-2 superexpresso e estes casos estão associados à pior doença livre e sobrevida global. Alguns estudos evidenciaram que o status do protooncogene Her-2, associado à axila positiva, tem valor prognóstico significativo. Hartmann et al.¹⁹, em uma análise multivariada de 354 pacientes, não encontraram evidência que o status Her-2 em axila positiva fosse um fator de prognóstico independente, porém relataram significativa correlação do grau nuclear elevado com a expressão do Her-2 e ausência de positividade do receptor de estrógeno.

É conhecida a correlação da condição dos receptores hormonais negativos com baixa diferenciação tumoral, alta taxa de proliferação celular e sobrevida menor. Lialiaris et al.²⁰, em uma série de 102 pacientes com carcinoma primário mamário, investigaram marcadores imunohistoquímico RE, RP e Her-2 e a combinação de outros fatores, como o tamanho tumoral, o tipo e o grau histológico, sobre como relacionam-se positivamente com a ocorrência de metástase. No entanto, a expressão dos RE e RP positiva mostrou relação inversa, ou seja, tumores que expressam receptores hormonais têm menor tendência à metástase, sendo útil no prognóstico e em informações terapêuticas. A combinação desses biomarcadores pode ser importante para o prognóstico e informações terapêuticas. Constantinidou et al.²¹ observaram que os tumores positivos para RE estavam mais associados ao carcinoma ductal e os positivos para RP, ao carcinoma lobular. Nesse estudo, o autor detectou correlação dos triplo-negativos com pior prognóstico.

O trabalho realizado no Memorial Sloan Kathering Cancer Center por Pugliese et al.²² comparou dois grupos em análise retrospectiva no período de 1996 a 2004. Em um grupo de 232 pacientes foi estudada a imuno-histoquímica (RE, RP e Her-2) em linfonodo sentinela positivo e no outro, 252 pessoas com o estudo da imunohistoquímica em linfonodo sentinela negativo. As pacientes tinham largos tumores, além de histologia lobular, alto grau (tumores pouco diferenciados) e Her-2 positivo. Eles receberam terapia sistêmica e tiveram média de seguimento de cinco anos. Não houve diferença na sobrevida livre ou global. Em 123 pacientes, com o estudo da imuno-histoquímica em linfonodo sentinela tratado com dissecação axilar, 16% tiveram axila positiva. Porém, os pacientes com imuno-histoquímica (RH e Her-2 negativo) e linfonodo positivo tinham pior prognóstico e alta taxa de terapia sistêmica, embora não tenham sido observadas diferenças nos resultados.

Em um estudo realizado na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com 123 casos de câncer de mama invasivo, subdivididos em três grupos de acordo com o status axilar (micro, macrometástase e linfonodo-negativas) e associados com fatores morfológicos e moleculares, não foi identificada relação estatística significativa dos fatores morfológicos, tais como tamanho do tumor, tipo e grau histológico, como também os receptores hormonais, Her-2, Ki67 (anticorpo) e

p53 (oncoproteína gensupressor), e a ocorrência de metástases axilares. A ocorrência de metástases axilares esteve positivamente relacionada à embolização neoplásica em vasos linfáticos em lâminas coradas pela hematoxilina e eosina (HE) quando analisamos os casos com metástases e sem metástases (valor $p=0,040$) e quando analisados em três subgrupos (valor $p=0,002$). Foi observada relação positiva e estatisticamente significativa entre a presença de metástases axilares e invasão de vasos sanguíneos em lâminas coradas pelo CD31 (*cluster of differentiation* - valor $p=0,020$). Como conclusão, a invasão neoplásica em vasos linfáticos e sanguíneos indentificada em cortes histológicos corados pela HE e por marcadores imunohistoquímicos relacionam-se positivamente com a ocorrência de metástase²³. Outros autores não demonstraram relação desses fatores e metástase. Porém, é conhecido que tumores que expressam receptores hormonais têm menor tendência à metástase e tumores com receptores hormonais negativos com baixa diferenciação tumoral e alta proliferação celular têm prognóstico desfavorável²⁴. No artigo de Viale et al.²⁵, em uma série de 4.351 pacientes com câncer de mama, e avaliação do linfonodo sentinela, identificou-se que o tamanho do tumor e a invasão peritumoral dos vasos eram os mais poderosos e independentes fatores preditivos de metástases em linfonodos sentinelas.

A literatura é sempre controversa quanto à importância prognóstica dos receptores hormonais em axila negativa. Estudos recentes comprovam que fatores anatomoclinicos preponderam sobre os marcadores biológicos no prognóstico do câncer mamário sem comprometimento axilar. Na axila positiva, o Her-2 tem maior valor prognóstico¹².

No trabalho de Farzadnia et al.²⁶, foi estudada a oncoproteína Her-2/neu e sua correlação com parâmetros clínico-patológicos. O Her positivo têm um importante papel no câncer de mama. O Her-2 foi estudado por meio do exame imunohistoquímico e do sangue periférico (método de ELISA). Não foi evidenciada correlação entre a idade, o estágio, o grau e metástase linfonodal, com os níveis do Her-2. Outros autores, como Molina et al.²⁷ e Slamon et al.¹⁸ encontraram essa relação. Porém, não podemos afirmar que os marcadores possam atingir patamares confiáveis na clínica. Não existem regras que definam quais dos marcadores biológicos poderão ser diretamente relacionados ao prognóstico. Neste trabalho foi observado que as pacientes que tinham metástase apresentavam o Her-2 positivo (superexpresso) em 64%. Já autores como Rilke et al.²⁸ e Gullick et al.²⁹ não encontraram ligação entre o grau tumoral e o status do Her-2. No levantamento realizado por Choi et al.³⁰ e Imoto et al.³¹, os autores reportaram 95% de correlação do Her-2+ com idade e estadiamento. No quesito metástase axilar, não foi encontrada relação entre o número de linfonodos envolvidos e o nível do Her-2. Porém, Yuan et al.³² reportaram relação, enquanto Imoto et al.³¹ demonstraram significância entre a superexpressão da proteína do Her-2 e o número de metástase linfonodal. Observamos que os receptores

hormonais e Her-2 são elementos importantes na resposta da hormonioterapia e do tratamento imunogenéticos.

Em outro estudo transversal, Bacha et al.³³ realizaram uma análise de 115 prontuários para estudar a associação do Her-2 e linfonodos axilares com outros fatores de prognóstico. Para receptores hormonais não houve associação estatística significativa. Porém, quando comparado o Her-2 com axila positiva, houve achado estatisticamente significativo. Não foi encontrada relação do tamanho tumoral e Her-2 positivo. O trabalho clássico de Valagussa et al.³⁴ mostra um prognóstico sombrio quando há quatro ou mais linfonodos acometidos. No estudo de 11 pacientes com mais de 10 linfonodos acometidos, 10 tinham Her-2 positivo. A presença do Her-2 passa a ser um fator de prognóstico desalentador. Estudos prospectivos, no entanto, se fazem necessários.

Quanto à expressão imunohistoquímica da proteína Her-2 e os estádios do câncer de mama, foi observado que mesmo nas pacientes com axila negativa há evolução sombria. Existe dúvida sobre o valor dos receptores hormonais como fator de prognóstico, mas a expressão aumentada do Her-2 se configura como indicador ruim na evolução do câncer de mama, com probabilidade de aumento de risco de recidiva precoce e sobrevida reduzida³⁵.

Cancello et al.¹⁴ estudaram 2970 pacientes jovens, com ênfase nos subtipos luminal A e B, tendo em vista os receptores hormonais, Her-2 e Ki-67. Pacientes com idade inferior a 35 anos apresentavam um risco aumentado para recorrência e morte quando comparados com pacientes mais velhas (*hazards ratio*=1,65).

Foi demonstrado que em pacientes jovens, com câncer de mama, existiam menos tumores Luminal A e mais casos de carcinoma triplo-negativo quando comparados a pacientes mais idosas. Verificou-se ainda uma relação entre idade e subtipos do câncer de mama bem como alto risco de recorrência local, metástase à distância e morte em pacientes jovens com Her-2 positivo pela imunohistoquímica quando comparados a pacientes com mais idade. Conclui-se que pacientes jovens com tumores triplo-negativo, perfil gênico, Luminal B ou Her-2 positivo têm prognóstico pior quando comparadas com pacientes mais velhas com características similares da doença.

A classificação molecular parece ser um excelente método na avaliação prognóstica no câncer de mama. No estudo realizado por Vallejos et al.³⁶, no qual foram analisados 1.198 pacientes com diagnóstico de câncer de mama entre 2000 e 2002, avaliaram-se as características clinicopatológicas e sobrevida global com quatro (subtipos moleculares: Luminal A (RE+/RP+/Her-2-), Luminal B (RE+/RP+/Her-2+), Basal (RE/RP/Her-2-) e Her-2 (RE/RP/Her-2+), definidos pelos imunofenótipos dos receptores hormonais RE, RP e Her-2 por meio do exame da imunohistoquímica. Foram estudadas as diferenças clinicopatológicas, características e sobrevida. O estudo demonstrou diferença significativa entre os subtipos

moleculares e as características clinicopatológicas. Observou-se associação entre o status dos linfonodos e a imunohistoquímica (RH/Her-2+), com alta significância (valor $p=0,001$). Existia uma grande percentagem do Her-2 quando ligado com positividade nodal. Quando grupos não tinham envolvimento nodal, apresentavam maior prevalência do subtipo Luminal A (52%). Não existia associação entre os subtipos moleculares e lateralidade (valor $p=0,767$) ou status menopausal (valor $p=0,167$). Cada vez mais o conhecimento dos fatores de prognósticos e sua correlação com receptores hormonais e Her-2 têm tido papel fundamental na definição do tratamento do câncer de mama, principalmente nas pacientes que não apresentam axila positiva. Os autores concluíram que existia diferença significativa na distribuição de alguns subtipos moleculares em relação a fatores clínico-patológicos e no prognóstico do câncer de mama.

Os marcadores são importantes na avaliação do curso clínico da doença. Van Belle et al.¹³ investigaram a relação entre os receptores hormonais e o Her-2 com o Índice Prognóstico de Nottingham (IPN). Este índice clínico-patológico tem sido muito utilizado como base de fatores de prognóstico. Os autores analisaram 1.927 pacientes com câncer de mama no período de 2000 a 2005, quando compararam a performance do IPN associado ou não ao status dos receptores hormonais e do Her-2. A validação dos resultados demonstrou que, quando utilizado o IPN associado à definição dos RH e Her-2, o fator de prognóstico subiu de 20% para 30%. A curva de sobrevida não sofreu alteração nos dois grupos. A adição dos RH e Her-2 no IPN aumentou a acurácia no prognóstico em cinco anos e o IPN pôde ser considerado útil na prática clínica em pacientes com câncer de mama e recebendo tratamento específico.

A determinação de marcadores é útil principalmente para aquelas pacientes que apresentam linfonodos comprometidos. No levantamento realizado por Wang et al.³⁷, estudando o valor de prognóstico dos receptores de estrógeno, receptores de progesterona e do Her-2 em pacientes com axila positiva que foram tratadas com mastectomia, foram avaliadas 835 pacientes com axila positiva no período de 2000 a 2004. As pesquisadas foram separadas em subgrupos baseados no resultado da análise imunohistoquímica dos receptores hormonais e do Her-2. Foi realizada uma comparação das variáveis clínicas com os quatro subgrupos definidos: RH-/Her-2+, RH-/Her-2-, RH+/Her-2+ e RH+/Her-2-, usando Pearson χ^2 com valor $p<0,05$. Demonstraram que as pacientes triplo-negativo (RE, RP e Her-2-) ou RH-/Her-2+ com câncer de mama tinham maior probabilidade de recorrência local e morte. Os pacientes que apresentavam RH-/Her-2+ tinham aumento da frequência de invasão linfovascular (valor $p=0,027$) e aumento na percentagem de casos estudados como N2-N3, positividade linfonodal (valor $p=0,011$, com piora do prognóstico). Fatores como idade, status menopausal, grau histológico, número de linfonodos dissecados e o status de RH não estão associados

com significância na recorrência local e sobrevida livre. Como conclusão, os tumores do subtipo molecular triplo-negativo e o Her-2+ são marcadores de prognóstico para recorrência local-regional e estão mais predispostos a desenvolver metástase à distância, do que os pacientes que tem RH+ e Her-2- (73 vs 54%) $p = 0,014$.

Nesta mesma linha de raciocínio, Gluz et al.³⁸ analisaram 1.118 pacientes e estudaram o impacto no prognóstico dos casos caracterizados como triplo-negativo no câncer de mama. O resultado foi semelhante ao encontrado no trabalho feito na China por Wang et al.³⁷, que relata pior prognóstico desses tumores e resistência ao tratamento adjuvante.

Em um levantamento de Idirisinghe et al.³⁹, analisando 117 pacientes com determinação do status dos receptores hormonais e o do Her-2, foram comparados pacientes que tinham metástase à distância (72) e recorrência local (45) e analisado o impacto na sobrevida. Foi observada tendência de sobrevida curta entre mulheres com receptores de estrogênio e progesterona negativos com metástase e recidiva local. Os receptores hormonais são importantes para a avaliação da sobrevida dos pacientes e, quando associado a outros fatores de prognóstico, como idade, tamanho tumoral e axila, esta evidência fica mais forte. Os achados sugerem um benefício na rotina clínica pelo uso da imunohistoquímica para detecção dos RE, RP e Her-2 em pacientes com metástase à distância e recorrência local para definir melhor proposta terapêutica e prognóstico^{40,41}.

No Royal Marsden Hospital, em Londres, Reis-Filho et al.⁹ realizaram um estudo sobre os avanços do tratamento sistêmico em pacientes jovens com câncer de mama e o impacto na sobrevida dos pacientes na ausência de positividade para os RH e positividade para o Her-2. Nos últimos anos, tem havido grande interesse no estudo dos receptores hormonais e Her-2. Esses tumores são relativamente agressivos no curso clínico, com desenvolvimento precoce de metástase visceral e pior prognóstico. Embora deva ser observado que os tumores triplo-negativos compreendem um grupo heterogêneo de tumores, estes subtipos moleculares devem ser estudados bastante para identificar um alvo terapêutico mais eficaz e individualizado no tratamento das pacientes com este tipo molecular.

Conclusão

Podemos avaliar, após análise dos trabalhos aqui apresentados, que os pacientes com imunexpressão da proteína Her-2 apresentam alto risco de recidiva precoce e menor sobrevida que aqueles com ausência de expressão. O Her-2, nos últimos anos, têm sido bastante estudados, principalmente em relação à sua influência no comportamento biológico e, mais recentemente, como alvo terapêutico. Os receptores hormonais já têm seu papel assegurado como importante elemento na avaliação clínica pós-diagnóstico do câncer de mama. Os receptores hormonais

positivos tendem a apresentar maior sobrevida que as pacientes com tumores com receptores negativos.

Devido à heterogeneidade da doença, observamos que existe divergência nos diversos trabalhos e controvérsias no valor dos fatores determinados pelo exame imunohistoquímico no prognóstico. Porém, quando associada a fatores clínico-patológicos, esta correlação fica mais evidente. O câncer de mama, por sua etiologia multifatorial, apresenta variedade morfológica, características moleculares, comportamento e resposta a terapias diferentes.

Nos trabalhos posteriores, acreditamos serem necessários estudos com maior período de seguimento e nos quais sejam avaliados, em conjunto, os fatores clínicos e histopatológicos tradicionais e aqueles obtidos pelo exame imunohistoquímico e pela biologia molecular.

Referências

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2007. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_incidencia_cancer_2008.pdf
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2(9):533-43.
3. Gonçalves ATC, Jobim PFC, Vanacor R, Nunes LN, Albuquerque IM, Bozzetti MC. Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(8):1785-90.
4. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol.* 2001;19:118-24.
5. Tavassoli FA, Devilee P, editors. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
6. American Cancer Society. Leading sites of new cancer cases and deaths-2005 estimates. Available from: www.cancer.org/acs/groups/content/nho/documents/document/caff2005f4pwsecurepdf.pdf.
7. Einsenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol.* 2001;47(4):377-88.
8. Allemani C, Sant M, Berrino F, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, et al. Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer – a population-based study. *Br J Cancer.* 2004;91(7):1263-8.
9. Reis-Filho JS, Westbury C, Pierga JY. The impact of expression profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer. *J Clin Pathol.* 2006;59(3):225-31.
10. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1784-92.
11. Crowe JP, Gordon NH, Hubay CA, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;173(4):273-8.
12. Uemura G, de Luca L, Rodrigues JRP, Vespoli HM, Carvalho LR, Traidman P. Um estudo da expressão de marcadores imunohistoquímicos

- cos (receptor de estrogênio, P53 e HER-2) e fatores anatomoclínicos de câncer de mama em pacientes axila-negativas. *Rev Bras Mastol.* 2003;13(3):127-32.
13. Van Belle V, Van Calster B, Brouckaert O, Bempt IV, Pintens S, Harvey V, et al. Qualitative assessment of the progesterone receptor and HER-2 improves the Nottingham prognostic index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4129-34.
 14. Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(10):1974-81.
 15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
 16. Coughlin SS, Ekwuene DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiol.* 2009;33(5):315-8.
 17. Bernoux A, de Cremoux P, Lainé-Bidron C, Martin EC, Asselain B, Magdelénat H. Estrogen receptor negative e progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. Institut Curie Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;49(3):219-25.
 18. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-8.
 19. Hartmann LC, Ingle JN, Wold LE, Farr GH Jr, Grill JP, Su JQ, et al. Prognostic value of c-erbB2 overexpression in axillary lymph node positive breast cancer. Results from a randomized adjuvant treatment protocol. *Cancer.* 1994;74(11):2956-63.
 20. Lialiaris TS, Georgiou G, Sivridis E, Kareli D, Tripsiannis G, Papanaghiou A, et al. Prognostic and predictive factors of invasive ductal breast carcinomas. *J Buon.* 2010;15(11):79-88.
 21. Constantinidou A, Jones RL, Reis-Filho JS. Beyond triple-negative breast cancer: the need to define new subtypes. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(8):1197-213.
 22. Pugliese M, Stempel M, Patil S, Hsu M, Ho A, Traina T, et al. The clinical impact and outcomes of immunohistochemistry-only metastasis in breast cancer. *Am J Surg.* 2010;200(3):368-73.
 23. Ricci MS, Junqueira PAA. Marcadores moleculares em câncer de mama preditivos de metástases axilares. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54(3):189.
 24. Brenin DR, Manasseh DM, El-Tamer M, Troxel A, Schnabel F, Ditzkoff BA, et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(5):432-7.
 25. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer.* 2005;103(3):492-500.
 26. Farzadnia M, Meibodi NT, Shandiz FH, Mahmoudi M, Bahar MM, Memar B, et al. Evaluation of HER2/neu oncoprotein in serum and tissue samples of women with breast cancer: correlation with clinicopathological parameters. *Breast.* 2010;19(6):489-92.
 27. Molina R, Ciocca DR, Tandon AK, Allred DC, Clark GM, Chamness GC, et al. Expression of HER-2/neu oncoprotein in human breast cancer: a comparison of immunohistochemical and western blot techniques. *Anticancer Res.* 1992;12(6B):1965-71.
 28. Rilke F, Colnaghi MI, Cascinelli N, Andreola S, Baldini MT, Bufalino R, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *Int J Cancer.* 1991;49(1):44-9.
 29. Gullick WJ, Love SB, Wright C, Barnes DM, Gusterson B, Harris AL, et al. c-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J Cancer.* 1991;63(3):434-8.
 30. Choi DH, Shin DB, Lee MH, Lee DW, Dhandapani D, Carter D, et al. A comparison of five immunohistochemical biomarkers and HER-2/neu gene amplification by fluorescence in situ hybridization in white and Korean patients with early-onset breast carcinoma. *Cancer.* 2003;98(8):1587-95.
 31. Imoto S, Kitoh T, Hasebe T. Serum c-erbB-2 levels in monitoring of operable breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 1999;29(7):336-9.
 32. Yuan P, Xu BH, Zhang C, Qi J. Serum her-2/neu level and related factors in patients with breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2003;25(6):573-4.
 33. Bacha OM, Zettler CG, Gonzales F, Grossmann S. Associação do c-erbB-2 com linfonodos axilares e outros fatores prognósticos no câncer de mama. *Rev Soc Bras Oncol Clin.* 2004;1(3):31-4.
 34. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer.* 1978;41(3):1170-8.
 35. Souern J, Carvalho FM. Relação entre a expressão imunoistoquímica da proteína HER-2 e os estádios de cânceres de mama e o status dos linfonodos. *Rev Bras Mastol.* 2002;12(3):11-4.
 36. Vallejos CS, Gomez HC, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in Peruvian Hospital Database. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(4):294-300.
 37. Wang SL, Li YX, Song YW, Wang WH, Jin J, Liu YP, et al. Triple-negative or HER2-positive status predicts higher rates of locoregional recurrence in node-positive breast cancer patients after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;80(4):1095-101.
 38. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Triple-negative breast cancer – current status and future directions. *Ann Oncol.* 2009;20(12):1913-27.
 39. Idirisinghe PK, Thike AA, Cheok PY, Tse GM, Lui PC, Fook-Chong S, et al. Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer. Pathologic correlations and clinical significance. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(3):416-29.
 40. Costa SD, Lange S, Klinga K, Merkle E, Kaufmann M. Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer – results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up. *Eur J Cancer.* 2002;38(10):1329-34.
 41. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol.* 2006;37(9):1217-26.