

HIBRIDIZAÇÃO *IN SITU*

IMPORTÂNCIA PARA ENCAMINHAMENTO TERAPÊUTICO EM CARCINOMA DA MAMA

Introdução

O cancro da mama é o tipo de cancro mais prevalente na mulher e afecta aproximadamente um milhão de mulheres em todo o mundo. A verificação da sobre-expressão da proteína Her-2 em carcinomas da mama levou à criação de um anticorpo humanizado dirigido à proteína (o *trastuzumab*®), sendo que apenas os tumores com a sua sobre-expressão são elegíveis para esta terapia. A quantidade de proteína expressa é avaliada por imunocitoquímica (ICQ), sendo que por vezes a resposta não é conclusiva. Para esclarecimento destes casos, tendo em conta que a sobre-expressão é consequência de uma amplificação do oncogene, pode ser realizada uma avaliação por hibridização *in situ* (HIS). Os casos sobre-expressos ou amplificados são encaminhados para *trastuzumab*® como terapia adjuvante e neo-adjuvante em carcinoma da mama primário e metastático.

Objectivos

Mostrar a importância da HIS no encaminhamento terapêutico em carcinoma da mama.

Apresentar a hipótese de tratamento combinado de *trastuzumab*® e radioterapia em carcinoma da mama.

Material e métodos

São seleccionados os casos de carcinoma da mama cuja avaliação ICQ da proteína HER-2 foi inconclusiva. A HIS cromogénica (CISH) para o gene Her-2 é um método que utiliza uma sonda de DNA específica conjugada com digoxigenina. A técnica é efectuada em biópsias ou peças de tumorectomia, consistindo em: permeabilização das membranas; desnaturação total do DNA; hibridização com sonda; lavagens de estringência; detecção ICQ e avaliação. Para validação da técnica são utilizados controlos negativos e positivos (internos e externos).

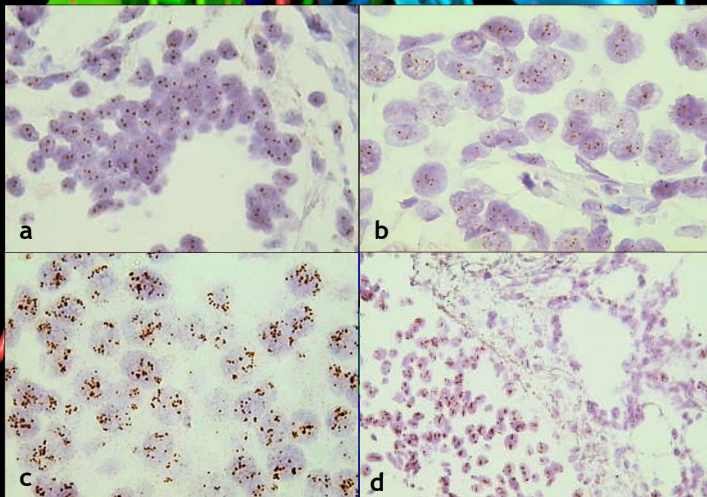


Figura 1. Técnica de CISH para Her-2. a) Caso de carcinoma da mama não amplificado (1000x) b) Caso de carcinoma da mama com baixa amplificação (1000x) c) Caso de carcinoma da mama de grande amplificação (1000x) d) Caso de metástase hepática de carcinoma da mama de grande amplificação (400x), note-se a presença de controlo interno em células normais.

Fundo. Estrutura tridimensional da porção Fab do *trastuzumab*®.
Fonte: PyMOL

Resultados

Em cada caso é seleccionada uma área para contagem e a avaliação é efectuada numa ampliação de 400x e em mais de 50% das células tumorais. Os casos não amplificados apresentam de 1 a 5 pontos por núcleo (fig.1 a), os de baixa amplificação de 6 a 10 (fig.1 b) e os de grande amplificação possuem mais de 10 (fig.1 c) ou grandes aglomerados (fig.1 d). Os casos de baixa amplificação são sujeitos a uma avaliação do cromossoma 17 para excluir a hipótese de polissomia. Alguns estudos experimentais indicam que o *trastuzumab*® aumenta a sensibilidade tumoral à radiação, e mostram que a terapêutica combinada com radioterapia diminui o volume tumoral em 15 dias. Existem já estudos de caso publicados onde esta abordagem resultou na remissão tumoral de cancros da mama que não responderam ao tratamento apenas com radiações. Estão neste momento a decorrer ensaios clínicos que visam validar esta abordagem terapêutica, assim como explicar melhor os mecanismos subjacentes.

Conclusão

A HIS surge assim como esclarecedora na determinação da amplificação do oncogene Her-2 no encaminhamento terapêutico para *trastuzumab*® em carcinoma da mama. A utilização do *trastuzumab*®, para além de neo-adjuvante, pode ser aplicada como terapia adjuvante da radioterapia excedendo as taxas de remissão obtidas com a radioterapia como terapia única.

Bibliografia

- Bellon JR, Gover MT, Burstein HJ, Harris JR, Harris LN. Concurrent Trastuzumab and Radiation Therapy (RT) in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *Internacional Journal of Radiation Oncology* 2005; 63: 55-56
- Gonzalez RJ, Buzdar AU, Fraser Symmans W, Yen TW, Broglio KR, Lucci A, Esteva FJ, Yin G, Kuerer HM. Novel clinical trial designs for treatment of ductal carcinoma in situ of the breast with trastuzumab (herceptin). *Breast J.* 2007 J;13(1):72-5
- Sakurai K, Amano S, Enomoto K, Matsuo S. A case of advanced breast cancer with meningeal carcinomas and orbital metastasis successfully treated with multi-disciplinary therapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2006;33(12):1913-5
- Sengoku N, Kuranami M, Handa K, Hayashi K, Enomoto T, Watanabe M. A case of local advanced breast cancer with multiple lung metastases successfully treated with multimodal therapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2004;31(11):1927-9
- 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: 177-82.