

# TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DA MAMA: A IMUNOCITOQUÍMICA INDICA O CAMINHO



Amadeu Ferro<sup>1</sup>, Carina Ladeira<sup>1</sup>, Mário Matos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; <sup>2</sup> Hospital de Santa Maria EPE

## Introdução

O carcinoma da mama é a forma de cancro mais comum na mulher e as taxas de incidência têm vindo a subir gradualmente. No passado recente, diversas estratégias têm vindo a ser aplicadas para um combate mais eficiente a esta doença, nomeadamente a terapêutica por *trastuzumab*® que possui como alvo a glicoproteína transmembranar de 185 kD codificada pelo proto-oncogene HER-2<sup>1,2</sup>. Verificou-se que em 15% a 30% dos casos de carcinoma da mama, o gene HER-2 se encontra amplificado, o que conduz à produção de proteína HER-2 em redundância e consequentemente torna os mecanismos de estimulação do crescimento tumoral demasiado exuberantes<sup>2</sup>. A identificação da expressão de HER-2 no carcinoma da mama por imunocitoquímica (ICQ) é indispensável quando se considera a elegibilidade dos doentes para a terapêutica com o *trastuzumab*®<sup>3</sup>.

## Objectivo

Este trabalho tem como principal objectivo descrever o papel da ICQ na qualificação do status HER-2 e apresentar a consequente abordagem terapêutica por *trastuzumab*®.

## Material e Métodos

Das várias técnicas existentes para a determinação do status HER-2, a mais utilizada é a ICQ (Figura 1) que qualifica a sua expressão pelo uso de anticorpos que reconhecem como antígeno o seu domínio extracelular<sup>3</sup>. Posteriormente essa ligação antígeno-anticorpo é amplificada, por exemplo, por acção de um sistema polimérico que associa um número elevado de enzimas ao anticorpo previamente colocado (Figura 2). Posteriormente este complexo é tornado visível por reacção enzimática possibilitando assim uma avaliação qualitativa.

Para validação da técnica são utilizados controlos negativos e positivos (internos e externos).

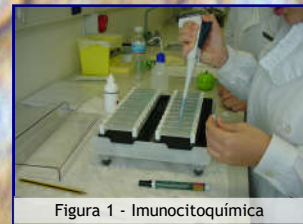


Figura 1 - Imunocitoquímica

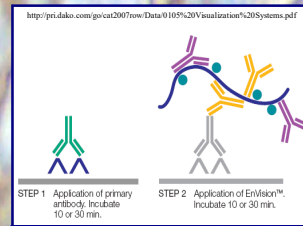


Figura 2 - Ligação antígeno-anticorpo

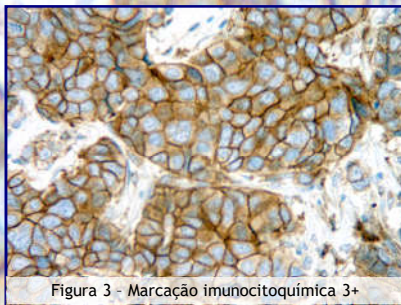


Figura 3 - Marcação imunocitoquímica 3+

## Resultados

A ICQ possibilita 4 níveis qualificativos: 0; 1+; 2+; 3+ (tabela 1). Os doentes com score 0 e 1+ não são elegíveis para a terapêutica. Os doentes 3+ são directamente elegíveis (figura 3). Os doentes 2+ necessitam de avaliação subsequente por FISH (*Fluorescent in situ hybridization*) ou CISH (*Chromogenic in situ hybridization*) que determinará se possuem amplificação do gene<sup>4</sup>.

Apenas os amplificados são electivos para a terapêutica com *trastuzumab*® que implica a aplicação de anticorpos humanizados dirigidos ao domínio extracelular do receptor do HER-2 e sua consequente destruição imunológica (figura 4)<sup>5</sup>.

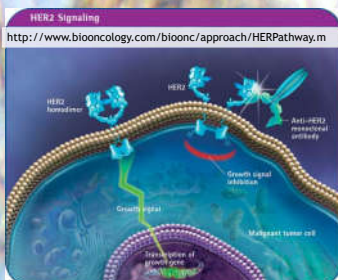


Figura 4 - Acção do Trastuzumab®

Padrão de coloração	Avaliação da sobreexpressão de HER2	Classificação de intensidade de coloração
Marcação negativa ou observa-se marcação da membrana celular em menos de 10% das células neoplásicas.	Negativa	0
Marcação fraca da membrana em mais de 10% das células neoplásicas. A membrana celular encontra-se parcialmente marcada.	Negativa	1+
Marcação completa fraca/moderada da membrana celular em mais de 10% das células neoplásicas.	Sobreexpressão fraca/moderada	2+
Marcação completa, moderada/forte da membrana em mais de 10% das células neoplásicas.	Sobreexpressão moderada/forte	3+

Tabela 1 - Classificação da marcação imunocitoquímica de Her-2.

## Considerações finais

A ICQ apresenta-se aqui como uma arma extremamente potente na indicação terapêutica das doentes com carcinoma da mama. Por outro lado é de salientar que estão em curso novas terapêuticas potencialmente revolucionárias no tratamento do carcinoma da mama, das quais o *trastuzumab*® é um exemplo concreto.

## Referências

- 1 - Petro G, Adrover E, Aranda FI, Petro FM, Niveiro M, Sanchez-Paya J. Prognostic implications of HER-2 status in steroid receptor-positive, lymph node-negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2007 May;127(5):780-6.
- 2 - Dowsett M, Hanby AM, Laing R, Walker R. HER-2 testing in the UK: consensus from a national consultation. *J Clin Pathol*. 2007 Feb 23;
- 3 - Traina A, Agostara B, Marasa L, Calabro M, Zarcone M, Carruba G. HER2/neu expression in relation to clinicopathologic features of breast cancer patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1089:159-67.
- 4 - Laudadio J, Quigley DI, Tubbs R, Wolff DJ. HER2 testing: a review of detection methodologies and their clinical performance. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007 Jan;7(1):53-64. Review.
- 5 - Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, Benoit L, Bonnetain F, Migeon C, Cabaret V, Fermeaux V, Bertheau P, Garnier J, Jeannin JF, Couderc B. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer*. 2006 Jan 30;94(2):259-67.