

KATIA PITON SERRA¹

SUSANA RAMALHO²

RENATO TORRESAN¹

JOSE VASSALLO²

LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN¹

GEISELENE RUSSANO DE PAIVA SILVA²

SOPHIE DERCHAIN¹

Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A

The new classification of breast cancers: finding the luminal A

Artigo Original

Palavras-chave

Neoplasias da mama
Prognóstico
Receptores estrogênicos

Keywords

Breast neoplasms
Prognosis
Receptors, estrogen

Resumo

OBJETIVO: Comparar a distribuição das pacientes segundo os subtipos clínico-patológicos de carcinomas de mama luminais *like* segundo o consenso de St. Gallen 2011 e 2013. **MÉTODOS:** Foram selecionadas 142 pacientes com carcinoma invasivo da mama que eram positivas para receptor de estrógeno, diagnosticadas e tratadas no estado de São Paulo, região Sudeste do Brasil. A expressão dos receptores de estrógeno, progesterona (RP) e Ki-67 foi avaliada por imunistoquímica em microarranjo de tecidos. A expressão de HER-2 foi avaliada por hibridização fluorescente *in situ*. **RESULTADOS:** Observamos que 29 casos classificados como luminais A na classificação de St. Gallen 2011 eram luminais B na classificação de 2013. Dentre os 65 casos luminais B *like* da classificação de 2013, além dos 29 (45%) casos que migraram, observamos 15 casos (20%) com Ki-67 >14% e pelo menos 20% das células coradas; e 21 casos (35%) com Ki-67 >14% e RP positivo em mais de 20% das células coradas. **CONCLUSÕES:** Comparando a distribuição das pacientes com carcinomas luminais da mama segundo a classificação de St. Gallen 2011 e 2013 observamos que houve um aumento no número de carcinomas da mama luminais B *like*. Consequentemente, estima-se um aumento nas indicações de quimioterapia adjuvante e no custo do tratamento.

Abstract

PURPOSE: To compare the distributions of patients with clinical-pathological subtypes of luminal B-like breast cancer according to the 2011 and 2013 St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel. **METHODS:** We studied 142 women with breast cancer who were positive to estrogen receptor and had been treated in São Paulo state, southeast Brazil. The expression of the following receptors was assessed by immunohistochemistry: estrogen, progesterone (PR) and Ki-67. The expression of HER-2 was measured by fluorescent *in situ* hybridization analysis in tissue microarray. **RESULTS:** There were 29 cases of luminal A breast cancers according to the 2011 St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel that were classified as luminal B-like in the 2013 version. Among the 65 luminal B-like breast cancer cases, 29 (45%) were previous luminal A tumors, 15 cases (20%) had a Ki-67 >14% and were at least 20% PR positive and 21 cases (35%) had Ki-67 >14% and more than 20% were PR positive. **CONCLUSIONS:** The 2013 St. Gallen consensus updated the definition of intrinsic molecular subtypes and increased the number of patients classified as having luminal B-like breast cancer in our series, for whom the use of cytotoxic drugs will probably be proposed with additional treatment cost.

Correspondência

Sophie Sophie Françoise Mauricette Derchain
Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas
Caixa Postal 61
CEP: 13083-970
Campinas (SP), Brasil

Recebido

12/09/2014

Aceito com modificações

03/10/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005158

Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

²Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O câncer de mama é o segundo câncer mais comum no mundo e o mais frequente entre as mulheres tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS), através do "GLOBOCAN Project" estimou para 2012, 1,67 milhões de casos novos e 522 mil mortes. O câncer da mama é a primeira causa de óbito por câncer entre as mulheres nos países em desenvolvimento e a segunda causa nos países desenvolvidos. No entanto, as taxas de mortalidade são relativamente menores nesses últimos¹. No Brasil estima-se para o ano de 2014 57.120 novos casos, sendo 30.740 somente na região Sudeste².

Classicamente, o prognóstico do carcinoma de mama varia de acordo o tamanho tumoral, o grau de diferenciação histológica, a presença de comprometimento axilar e de invasão linfocelular³. Entretanto, tumores que apresentam as mesmas características patológicas clássicas podem ter comportamentos distintos expressos pela sua biologia⁴.

Nesse contexto, após o estudo de diversos painéis de expressão gênica⁵⁻⁹ foram identificados cinco subtipos intrínsecos de carcinoma de mama que se correlacionam com o prognóstico: luminal A, luminal B, HER-2 negativo, luminal HER-2 positivo e triplo negativo. A avaliação genômica é o padrão ouro para a classificação dos tumores nesses subtipos, mas ela é complexa e tem alto custo, o que dificulta seu uso na prática clínica. No entanto, existe uma concordância alta entre seus resultados e aqueles fornecidos pela imunohistoquímica. Isso faz com que esse seja o exame mais utilizado para a classificação molecular, que por sua vez direcionará as terapias alvo. Por esse motivo, sempre que o resultado for decorrente da imunohistoquímica, acrescenta-se o termo *like*, o que nos indica que são dados indiretos, não provenientes da avaliação genômica¹⁰.

O St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel é um importante encontro de especialistas onde grande parte dos estudos relevantes em câncer de mama são apresentados e discutidos. Suas conclusões e/ou recomendações são seguidas por diversos países europeus. Foi durante o 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel, 2011¹¹ que a classificação dos subtipos de câncer da mama realizada através da imunohistoquímica (IQ) e da hibridização fluorescente *in situ* (FISH) foi adotada para as deliberações sobre estratégias terapêuticas. Nessa conferência foi sustentado o uso do receptor de estrogênio (RE), do receptor de progesterona (RP), do receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e do Ki-67 para a classificação dos subtipos e foi discutido o valor de corte desses marcadores a ser utilizado. O Ki-67 é um marcador nuclear de proliferação celular cuja

expressão aumentada em cânceres de mama se correlaciona com uma pior sobrevida⁷. Dessa forma, os subtipos clínico-patológicos foram assim classificados: luminal A: RE e/ou RP positivos, HER-2 negativo e Ki-67 baixo (<14%); luminal B HER-2 negativo: RE e/ou RP positivos, HER-2 negativo e Ki-67 alto (≥14%); luminal B HER-2 positivo: RE e/ou RP positivos e HER-2 positivo; HER-2 superexpresso (não luminal): RE e RP negativos e HER-2 positivo; triplo-negativo: ausência de expressão de RE, RP e HER-2. Então, a partir de 2011, essa classificação teve grande importância na indicação do tratamento sistêmico do câncer de mama. De maneira geral, ficou melhor estabelecida a importância do tratamento com hormonioterapia para os tumores luminais, quimioterapia e anticorpo monoclonal anti-HER-2 (trastuzumab) para os tumores que expressavam HER-2 e quimioterapia para os triplos-negativos.

Na 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel, 2013⁵, a classificação em subtipos clínico-patológicos foi modificada, considerando-se a avaliação semiquantitativa da expressão dos RP na evolução clínica e a resposta ao tratamento. Prat et al.¹² avaliaram o valor prognóstico da proporção de células que expressavam os genes e a proteína RP nos tumores classificados como luminais A. A fraca positividade dos RP (<20%) pela IQ passou a ser considerada um marcador para luminal B. Tumores luminais A passaram a ser definidos como sendo: RE positivo, HER-2 negativo, Ki-67 <14% e RP positivo com expressão >20%⁵. Entre os luminais B HER-2 negativos foram incluídos os tumores RE positivos com RP negativo ou RP expresso em menos de 20% dos núcleos corados, assim como os tumores RE positivos com RP positivo e Ki-67 >14%. Portanto, apenas os tumores de melhor prognóstico foram considerados luminais A, reduzindo proporcionalmente os cânceres classificados nessa categoria.

O objetivo deste estudo é comparar a distribuição das pacientes segundo os subtipos clínico-patológicos de carcinomas de mama luminais *like* segundo o consenso de St. Gallen 2011 e de 2013. Essa última modificação proposta pode ter impacto tanto nos protocolos assistenciais como no custo do tratamento do câncer de mama.

Métodos

Este estudo é uma coorte histórica no qual foram selecionados 142 casos de carcinoma invasivo de mama, obtidos por mastectomia ou quadrantectomia, de pacientes atendidas no serviço de Mastologia do Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP) no período entre 10 de junho de 2008 e 16 de janeiro de 2011. O presente estudo

foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (CEP 1246/2009). As lâminas e os blocos de parafina foram levantados junto ao arquivo do Departamento de Anatomia Patológica da FCM da UNICAMP e processadas no Laboratório de Patologia Experimental (LAPE) do CAISM. Foram incluídos todos os casos em que as lâminas e os blocos foram encontrados e adequadamente fixados e preservados para construção de microarranjos de tecido (TMA) em blocos de parafina e realização de estudo por IQ e FISH. Foram excluídos os blocos das mulheres gestantes no momento da cirurgia e que receberam tratamento neoadjuvante. Também foram excluídos casos de homens portadores de câncer de mama.

■ Histologia

O material em estudo foi proveniente de peças cirúrgicas obtidas por mastectomia ou quadrantectomia, fixadas em formalina tamponada e incluídas em parafina, cujos blocos foram arquivados no Departamento de Anatomia Patológica da FCM da UNICAMP. As lâminas coradas com hematoxilina e eosina foram revisadas pelo patologista e as lesões foram reclassificadas histologicamente segundo os critérios estipulados pela OMS¹³.

■ Construção dos microarranjos de tecido

Após selecionar as lâminas histológicas originais dos tumores coradas rotineiramente com hematoxilina e eosina (H&E) de três áreas de interesse (de cada caso), representativas do tumor, evitando áreas de hemorragia e necrose, foi realizada a marcação das áreas selecionadas sobre as lâminas histológicas com tinta marcador permanente em vidro. Foi confeccionada uma planilha para registro dos números dos blocos de parafina. Foi realizada a perfuração das três áreas marcadas dos tumores nos blocos de parafina com uma das agulhas do aparelho de microarranjo de tecido (TMA) (Beecher Instruments Microarray Technology, Silver Spring, CA, USA), na espessura de 1,0 mm. Foram retirados os cilindros de tecidos e feito o ordenamento dos mesmos sobre o bloco receptor do aparelho de TMA com distância de 0,2 mm entre si. O bloco de TMA resultante foi tratado para fusão da parafina dos cilindros com a parafina do bloco receptor, resultando em um único bloco contendo vários cilindros representativos dos tumores. Foram realizados cortes histológicos em lâminas silanizadas (Starfrost®), recobertas com adesivo e submetidas à fixação por ultravioleta (Instrumedics Inc®, Hackensack, NJ, EUA). Posteriormente, as lâminas sofreram um banho de parafina e foram armazenadas em freezer a -20°C, até o momento do uso para reação de IQ. Em nosso estudo, pela facilidade decorrente do trabalho cooperativo entre nossas instituições, utilizamos um aparelho de

confeção de TMA, o Manual Tissue Arrayer 1 (Beecher Instruments Microarray Technology, Silver Spring, CA, USA), de propriedade do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer A. C. Camargo de São Paulo (sob responsabilidade do Prof. Dr. Fernando Augusto Soares).

■ Preparação do material para imunoistoquímica

Após a confecção do TMA, no LAPE, as lâminas foram hidratadas em álcool etílico nas concentrações decrescentes (100, 80 e 50%) e lavadas com água destilada corrente. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada com três banhos, cada um com duração de 3 minutos, em água oxigenada a 10 volumes, seguidos de lavagem em água corrente e destilada. Para recuperação antigênica foi utilizada a panela a vapor Pascal Dako, com o objetivo de “desmascarar” os antígenos. As lâminas foram imersas em tampão citrato de sódio pH 6,0 (10 mM) a 95°C durante 30 minutos. A seguir, foram resfriadas em temperatura ambiente durante 20 minutos e lavadas em água corrente e destilada. Após essa etapa, os cortes histológicos foram incubados em câmara úmida com anticorpo primário específico (RE: clone 1D5, Dako; RP: clone PgR 636, Dako; Ki-67: clone MIB-1, Dako) nas diluições específicas preconizadas pelo fabricante, a 4°C, *overnight*. Após a incubação, as lâminas foram três vezes lavadas em solução salina tamponada com fosfato pH 7,4 a 7,6 (PBS), sob agitação e secadas. Como sistema de detecção, as lâminas foram incubadas com ADVANCE™ HRP Detection System (Dako) a 37°C durante uma hora e a seguir, submetidas a três lavagens em PBS sob agitação. Após a incubação, a revelação foi feita com substrato cromogênico DAB (3'-diaminobenzidina, SIGMA, código D5637) na proporção de 0,06 g para 100 mL em PBS, 500 µL de água oxigenada 3% e 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) a 37°C durante 5 minutos. Finalmente, as lâminas foram lavadas em água corrente e contra-coradas com hematoxilina de Harris durante 30 a 60 segundos. Os cortes foram desidratados em banhos de álcool etílico em concentrações crescentes e diafanizados em três banhos de xilol e, a seguir, foram montadas em lamínula e resina (Entellan). Controles internos e externos positivos e negativos foram utilizados para validar as reações IQ.

■ Detecção e interpretação dos resultados da imunoistoquímica

Para os marcadores RE e RP foi realizada contagem das células coradas e estabelecida a porcentagem de membrana/citoplasma/núcleo corados e a intensidade da coloração. Posteriormente a porcentagem de células

coradas foi somada à intensidade da coloração para estabelecimento de escore, considerado escore 0–2 negativo e escore 3–8 positivo¹⁴. Para o Ki-67 foi contada a porcentagem de núcleos corados com intensidade moderada e forte e estabelecido escore considerado 0–1 <14% sendo negativo e escore ≥ 2 sendo 14% positivo¹⁵. Os cortes parafinizados (4 μ m de espessura) foram analisados utilizando o protocolo para sondas Kreatech®. Os cortes foram desparafinizados em xilol e desidratados em série de álcoois e deixados para secar em temperatura ambiente. Após, os cortes foram incubados em pepsina 0,008% e lavados em tampão PBS. Então, os cortes foram incubados em formaldeído e lavados em PBS novamente. Após, foram incubados em proteinase K 0,25 mg/mL e lavados duas vezes em SSC. A seguir, os cortes foram desidratados em série de álcool e deixados secar em temperatura ambiente. Depois, foram desnaturados em formamida a 70%. Foram então desidratados em série de álcool. Aplicou-se então a sonda HER-2/neu (17q12-SE17; Kreatech®, Amsterdã, Holanda) nas áreas selecionadas, e foram recobertas com lamínula. As lâminas foram incubadas a 80°C por 15 minutos. As lâminas foram deixadas por 16 a 24 hs e câmara úmida a 37°C. Após a hibridização, as lâminas foram lavadas em 2xSSC/0,3% NP-40 sob agitação. Foram lavadas novamente em 2xSSC e desidratadas. Aplicou-se o corante DAPI (0,3 μ g/mL, Vectashield) nas áreas selecionadas para contracorar os núcleos.

■ Avaliação da amplificação do gene HER-2 por método de hibridização fluorescente *in situ*

As lâminas foram estocadas a -20 °C até serem contadas em um microscópio de fluorescência da Zeiss-Axioscope. Foram contadas no mínimo 60 células em cada lâmina e foi avaliado o número de cópias de HER-2 e CEP-17 para cada célula. O HER-2 foi quantificado usando a razão de sinais de HER-2/CEP-17. A razão HER-2/CEP-17 maior do que 2 foi interpretada como positiva para amplificação

do gene. A polissomia do cromossomo 17 foi definida como presença de três ou mais sinais CEP-17 em mais de 6% das células tumorais avaliadas¹⁶.

Resultados

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos 142 carcinomas da mama segundo a classificação de St. Gallen 2011 e 2013. Observa-se que houve migração de 29 casos antes classificados como luminais A para luminais B *like*. Assim, usando a classificação de St. Gallen 2011 foram identificados 62 carcinomas da mama luminais B *like*; e pela classificação de 2013 foram acrescentados 29 casos, totalizando 91 casos. Observa-se que os 29 casos foram acrescentados ao subtipo luminal B *like* HER-2 negativo. Não houve diferença no número de casos luminais B *like* HER-2 positivo, que permaneceu nas duas classificações com 26 casos.

Entre os carcinomas luminais B *like* HER-2 negativo observa-se três possíveis subtipos derivados da classificação imunoistoquímica segundo St. Gallen 2013 (Tabela 2). Do total de 65 casos, 29 casos (45%) são RE positivo, Ki-67 <14% e RP positivo em menos de 20% das células coradas. Esses casos de carcinoma da mama são luminais B *like* por St. Gallen 2013, antes chamados luminais A pela classificação de St. Gallen 2011. Os outros luminais B *like* apresentam Ki-67 >14%, sendo 15 casos (20%) com RP positivo, pelo menos 20% das células coradas e 21 casos (35%) com RP positivo em mais de 20% das células coradas.

Tabela 2. Distribuição dos carcinomas da mama luminais B na classificação de St. Gallen 2013 segundo a expressão do Ki-67 e do receptor de progesterona

| Expressão do Ki-67 e expressão do RP | n (%) |
|--------------------------------------|-----------------|
| Ki-67 < 14% e RP < 20% | 29 (45) |
| Ki-67 > 14% e RP < 20% | 15 (20) |
| Ki-67 > 14% e RP \geq 20% | 21 (35) |
| Total | 65 (100) |

RP: receptor de progesterona.

Tabela 1. Distribuição dos carcinomas invasivos da mama mulheres segundo a classificação de St. Gallen 2011 e 2013

| Subtipo molecular | St. Gallen 2011 | St. Gallen 2013 |
|--------------------------|--|--|
| Luminal A | RE e/ou RP + Ki-67 <14% | RE +, RP + > ou igual a 20% e Ki-67 <14% |
| n (%) | 80 (56) | 51 (36) |
| Luminal B | | |
| n (%) | 62 (44) | 91 (64) |
| Total | 142 | 142 |
| Luminal B HER-2 - | RE e/ou RP + Ki-67 >14% HER-2 - | RE + e RP + <20% ou Ki-67 >14% HER-2 - |
| n (%) | 36 (58) | 65 (72) |
| Luminal B HER-2 + | RE +, HER-2 +, qualquer valor de Ki-67 e de RP | RE +, HER-2 +, qualquer valor de Ki-67 e de RP |
| n (%) | 26 (42) | 26 (28) |
| Total | 62 | 91 |

RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona.

Discussão

Em nosso estudo observamos que os carcinomas da mama luminais A representaram 56% dos carcinomas luminais segundo St. Gallen 2011 e 36% segundo St. Gallen 2013. Entre os carcinomas da mama luminais B *like* segundo St. Gallen 2011, em torno de 40% são luminais B *like* HER-2 negativo e segundo St. Gallen 2013, 60% são luminais *like* HER-2 negativo. Na classificação de St. Gallen 2013, 45% dos carcinomas da mama luminais B *like* HER-2 negativo se apresentam com Ki-67 <14% e RP positivo em menos de 20% das células coradas. Em nossa avaliação observamos que a classificação do St. Gallen Consenso Internacional de Especialistas para o tratamento primário de carcinomas da mama em estádios iniciais de 2013 determinou uma diminuição de 20% no número de carcinomas da mama antes identificados como luminais A.

Observamos uma diminuição de 20% nos carcinomas da mama luminais A *like* utilizando os critérios de St. Gallen 2013. O Consenso de St. Gallen adotou desde 2011 critérios imunoistoquímicos para identificação dos subtipos intrínsecos. Em 2013, os critérios imunoistoquímicos restringiram a definição dos carcinomas da mama luminais A *like*. O estudo que fundamentou essa decisão utilizou uma plataforma de expressão gênica chamada PAM50¹². Nessa plataforma são avaliados 50 genes associados à proliferação celular, ao receptor de estrógeno, à regulação do receptor de estrógeno e genes associados a características basais e mioepiteliais⁸. Observou-se que para uma melhor correlação entre o subtipo intrínseco luminal A (definido através do painel genético PAM50) e o luminal A *like* (definidos por IQ com RE, RP, HER-2 e Ki-67) são necessários todos os seguintes critérios: RE positivo, HER-2 negativo, Ki-67 <14% e o RP positivo em no mínimo de 20% das células.

Dentre os carcinomas da mama luminais B, 30% eram carcinomas da mama luminais B HER-2 positivo. Outras séries publicadas descrevem em torno de 26 a 14% de carcinomas da mama luminais B HER-2 positivo⁸. Observamos também que, aplicando a classificação dos carcinomas da mama segundo St. Gallen 2013, quase a metade dos carcinomas luminais B HER-2 negativo se apresentam com Ki-67 <14% e RP positivo em menos de 20%, o que foi observado também no estudo de Prat et al.¹².

A correlação entre a classificação molecular e um painel imunoistoquímico tem importante aplicação prática, já que a indicação de quimioterapia adjuvante em carcinomas luminais operados mas sem comprometimento da axila é controversa. O consenso de St. Gallen e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) indicam para esses casos a avaliação do tumor em uma plataforma de expressão gênica, cujo custo é uma limitação.

Nos últimos anos, os estudos de expressão gênica levaram ao desenvolvimento de diversas plataformas de expressão gênica. As mais frequentemente discutidas são o Oncotype DX[®] recurrence score, o MammaPrint[®] e o painel PAM50-ROR^{6,8,9,17-19}. Essas diferentes plataformas identificam padrões de expressão do gene do RE, do HER-2 e genes associados à proliferação. Elas vêm sendo utilizadas para estimar o risco de recorrência e para guiar a indicação de quimioterapia adjuvante. O Oncotype DX[®] recurrence score avaliou pacientes operados com RE positivo e axila negativa e prediz o risco de recorrência em dez anos, identificando um subgrupo de baixo risco que pode prescindir da quimioterapia. O PAM50, que incluiu pacientes em estágio I a III, classifica os subtipos intrínsecos predizendo a sobrevida livre de recorrência em 10 anos em pacientes RE positivos tratados com tamoxifeno e identificando pacientes que podem se beneficiar de terapia endócrina neoadjuvante. O MammaPrint[®] incluiu pacientes com menos de 61 anos com tumores T1-T2 e axila negativa e estratifica os pacientes em bom ou mau prognóstico. Esses testes foram validados em vários estudos retrospectivos e os estudos prospectivos estão em andamento²⁰. Desse modo, em geral elas identificam um subgrupo de baixo risco de recorrência, que é essencialmente composto de carcinomas da mama luminais A²¹. Assim, pode-se inferir que, se o risco de recorrência for baixo, a adjuvância pode ser feita somente com hormonioterapia, e que a quimioterapia não é necessária.

Em países em desenvolvimento o planejamento das ações de saúde é de extrema importância para o manejo racional dos custos. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) preconiza a realização do painel imunoistoquímico com RE, RP, HER-2 e Ki-67 para avaliação do tratamento adjuvante dos carcinomas da mama. A nova classificação de St. Gallen 2013 irá aumentar a quantidade de carcinomas da mama luminais B *like*. Consequentemente, os serviços oncológicos terão um aumento nas indicações de tratamento adjuvante com quimioterapia, o que não ocorreria se fossem carcinomas da mama luminais A *like*, cujo tratamento usualmente se restringe à hormonioterapia adjuvante (Quadro 1).

Quadro 1. Recomendações do consenso de St. Gallen 2011 e St. Gallen 2013 para tratamento adjuvante de acordo com os subtipos de carcinomas luminais da mama

| Subtipo molecular | St. Gallen 2011 ¹¹ | St. Gallen 2013 ¹⁰ |
|--------------------------|--|---|
| Luminal A | Somente terapia endócrina | Terapia endócrina é o tratamento mais importante e frequentemente o único a ser prescrito |
| Luminal B HER-2 - | Terapia endócrina +/- quimioterapia | Terapia endócrina para todos os pacientes e quimioterapia para a maioria |
| Luminal B HER-2 + | Quimioterapia + terapia anti-HER-2 e terapia endócrina | Quimioterapia + terapia anti-HER-2 e terapia endócrina |

Outro aspecto relevante para o planejamento das ações de saúde é que os serviços oncológicos deverão estar preparados para o manejo das toxicidades agudas e crônicas desse contingente maior de pacientes submetidas à quimioterapia. Muitas das toxicidades podem ser agudamente graves, como uma neutropenia febril, e outras podem ser permanentes, com pouca ou nenhuma melhora ao longo dos anos de seguimento, como a neuropatia, a insuficiência cardíaca e a menopausa.

Este estudo tem limitações por ser uma avaliação retrospectiva de uma única instituição. Porém, é o primeiro serviço de oncologia brasileiro a avaliar a incorporação da nova classificação de St. Gallen e suas consequências na organização do atendimento às pacientes com carcinoma da mama.

Comparando a distribuição das pacientes com carcinomas luminais da mama segundo a classificação de St. Gallen 2011 e 2013, observamos que haverá um aumento no número de casos de carcinomas da mama luminais *B like*. Conseqüentemente, os serviços que tratam carcinomas da mama terão um aumento nas indicações de tratamento adjuvante com quimioterapia, o que não ocorreria se fossem carcinomas da mama luminais *A like*, cujo tratamento usualmente se restringe à hormonioterapia adjuvante.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) 2009/17097-1.

Referências

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. [cited 2014 Jan 24]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). INCA e Ministério da Saúde apresentam estimativas de câncer para 2014 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2013 [citado 2014 Jan 24]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014>
3. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccard MJ. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol*. 2005;16(11):1723-39.
4. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.
5. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):55-65.
6. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5222-32.
7. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-50.
8. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.
9. Bastien RR, Rodríguez-Lescure A, Ebbert MT, Prat A, Munárriz B, Rowe L, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012;5:44.
10. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47.
12. Prat A, Cheang MC, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):203-9.
13. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. 3rd ed. Lyon: IARC; 2003.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Haggerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):e48-72.
15. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1656-64.
16. Middleton LP, Price KM, Puig P, Hevdon LJ, Tarco E, Sneige N, et al. Implementation of American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists HER2 Guideline Recommendations in a tertiary care facility increases HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization concordance and decreases the number of inconclusive cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(5):775-80.
17. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817-26.
18. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res*. 2006;8(3):R25.
19. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(17):1183-92.
20. Goncalves R, Bose R. Using multigene tests to select treatment for early-stage breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(2):174-82.
21. Ellis MJ, Perou CM. The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. *Cancer Discov*. 2013;3(1):27-34.