

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

Diogo Ferreira Ducatti

**PRINCIPAIS FATORES
PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS
IMUNO-HISTOQUÍMICOS NO CÂNCER
DE MAMA: UM ESTUDO DE COORTE
RETROSPECTIVO**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2019

Diogo Ferreira Ducatti

**PRINCIPAIS FATORES
PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS
IMUNO-HISTOQUÍMICOS NO CÂNCER
DE MAMA: UM ESTUDO DE COORTE
RETROSPECTIVO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr. Cláudio Galleano Zettler

Porto Alegre

2019

Catálogo na Publicação

Ducatti, Diogo Ferreira

Principais fatores prognósticos e preditivos
imuno-histoquímicos no câncer de mama: um estudo de
coorte retrospectivo / Diogo Ferreira Ducatti. -- 2019.
58 f. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

Orientador(a): Cláudio Galleano Zettler.

1. Curva de Sobrevida através do método de
Kaplan-Meier. 2. Curva de Sobrevida livre de recidiva
através do método de Kaplan-Meier. 3. Caracterização da
amostra. 4. Análise de Regressão de Cox univariada para
avaliar fatores associados com a sobrevida global e livre
de recidiva. 5. Análise de Regressão de Cox multivariada
para avaliar fatores associados com a sobrevida global e
livre de recidiva. I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo a todos os pacientes acometidos pelo câncer, que lutam bravamente pelas suas vidas, que nos entregam a mesma em nossas mãos e que nunca perdem a esperança de que nós, profissionais da saúde, possamos de alguma maneira apoiá-los nesta sofrida batalha.

Dedico também a estes profissionais que de alguma forma, mesmo que singela, ajudam estes doentes a encontrar conforto para as suas dores e angústias, lhes proporcionando a esperança de que no final tudo dará certo...

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma maneira apoiaram ou incentivaram a realização deste estudo. Aos mestres que tiveram a sabedoria e sobre tudo paciência para me ensinar. Em especial a enfermeira Leila Jaggi que com suas ações quase maternas soube me direcionar ao caminho do conhecimento e a respirar fundo e refletir nos momentos mais adversos em busca da melhor solução.

EPÍGRAFE

“Inteligente é aquele que não se cansa de aprender”

- Sócrates

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Curva de Sobrevida através do método de Kaplan-Meier.....	39
Figura 2 - Curva de Sobrevida livre de recidiva através do método de Kaplan-Meier.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra.....	38
Tabela 2 – Análise de Regressão de Cox univariada para avaliar fatores associados com a sobrevida global e livre de recidiva.....	41
Tabela 3 – Análise de Regressão de Cox multivariada para avaliar fatores associados com a sobrevida global e livre de recidiva.....	42

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1	Fatores prognósticos.....	16
2.1.1	Idade.....	16
2.1.2	Tamanho.....	18
2.1.3	Linfonodos.....	19
2.1.4	Classificação molecular por imunofenotipagem.....	20
2.2	Fatores preditivos.....	21
2.2.1	Receptores hormonais.....	21
2.2.2	HER2.....	23
2.2.3	Ki-67.....	24
	REFERÊNCIAS.....	25
3	OBJETIVOS.....	29
3.1	Objetivo geral.....	29
3.2	Objetivos específicos.....	29
	ARTIGO PARA SUBMISSÃO.....	30
	APROVAÇÃO DO CEP.....	51

RESUMO

Introdução: Por ser uma doença heterogênea o câncer de mama é um constante foco de estudos sobre prevenção e tratamento. A imuno-histoquímica é uma ferramenta de grande utilidade na definição sobre quais condutas a serem tomadas no tratamento desta doença. O estudo tem como objetivo avaliar a sobrevida das pacientes de acordo com os fatores prognósticos e preditivos imuno-histoquímicos. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. **Método:** foi realizado o levantamento de todas as pacientes que tiveram as suas peças cirúrgicas analisadas pelo laboratório de Patologia do Hospital Santa Rita. Ao total foram analisados os laudos de 787 pacientes que continham as análises imuno-histoquímicas e anátomo-patológicas dos procedimentos de mastectomia ou setorectomia de mama. Um total de 404 pacientes estavam elegíveis para o estudo. **Resultados:** A idade média de diagnóstico da doença foi de 55,4 anos. 70,3% realizaram setorectomia. O principal diagnóstico foi o carcinoma ductal infiltrante (80,7%). 45% das pacientes possuíam tumores de até 2 cm de diâmetro, 32,9% apresentavam comprometimento de linfonodo. 48,3% dos pacientes eram da classificação molecular Luminal A, 27% eram Luminal B, 12,6% HER2 e 12,6% triplo negativo. 12,6% dos pacientes evoluíram à óbito de um total de 23,3% que haviam desenvolvido recidivas. O aumento de 1% nos valores de ki-67 aumenta, em média, 2% e 1% o risco de óbito e recidiva, respectivamente. A presença de metástase em linfonodos aumenta, em média, 4,78 vezes e 2,63 vezes o risco de óbito e recidiva, respectivamente. Por fim, para o óbito, o receptor de progesterona se mostrou um fator independentemente associado, sendo que o aumento desse receptor reduz o risco de óbito em 1%. **Conclusões:** A classificação molecular triplo negativo foi a que demonstrou possuir a menor sobrevida global e maior probabilidade de recidiva. A classificação luminal A foi a que apresentou os melhores prognósticos. O tamanho do tumor, a metástase de linfonodo, a invasão de pele e a presença de Ki-67 elevado se mostraram como os fatores prognósticos e preditivos que mais influenciaram na sobrevida das pacientes.

Palavras-chaves: Câncer de mama, Imuno-histoquímica, Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: The breast cancer is a great constant focus of studies on prevention and treatment, because it is a heterogeneous disease. Immunohistochemistry is a useful tool in the definition of the correct approaches to be taken in the treatment of this disease. The study aims to evaluate the patients' survival according to prognostic and predictive immunohistochemical factors. It is a retrospective cohort study. **Method:** All patients who had their surgical specimens analyzed were surveyed by the Pathology Laboratory of Santa Rita Hospital. A total of 787 patients with immunohistochemical and anatomic-pathological analyses of the mastectomy procedure or breast sectorectomy were analysed. A total of 404 patients were eligible for the study. **Results:** The average age of diagnosis of the disease was 55.4 years old. 70.3% accomplished sectorectomy. The main diagnosis was infiltrating ductal carcinoma (80.7%). 45% of the patients had tumors up to 2 cm in diameter, 32.9% had lymph node commitment. 48.3% of the patients were of the Luminal A molecular classification, 27% were Luminal B, 12.6% HER2 and 12.6% triple negative. 12.6% of the patients had evolved to the death of a total of 23.3% who had developed relapses. The 1% increase in ki-67 values increases, on average, 2% and 1% the risk of death and relapse, respectively. The presence of lymph node metastasis increases, on average, 4.78 times and 2.63 times the risk of death and relapse, respectively. Finally, for death, the progesterone receptor was also an independently associated factor, and the increase in this receptor reduces the risk of death by 1%. **Conclusions:** The triple negative molecular classification was the one that showed lower overall survival and greater risk of relapse. Luminal classification A was the one that presented the best prognosis. The tumor size, lymph node metastasis, skin invasion and the presence of Ki-67 increased were shown to be the prognostic and predictive factors that most influenced the patient's survival.

Keywords: Breast cancer, Immunohistochemistry, Prognosis.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum na região Sul do Brasil, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, ocorrendo 56,33 casos para cada 100 mil mulheres e correspondendo a mais de 20% de todos os tipos de cânceres (INCA, 2018).

A neoplasia de mama não apresenta uma uniformidade clínica, possuindo características de acordo com a morfologia da doença, existindo assim diferentes formas e subtipos moleculares. O correto seria afirmar que o câncer de mama é constituído de uma gama de neoplasias diferentes as quais todas são classificadas como câncer de mama. Estas formas variadas da doença permitem uma avaliação e desenvolvimento de prognósticos baseados na evolução da doença, permitindo organizar tratamentos específicos de acordo com o desenvolvimento e características de cada variedade. Reconhecer o risco real de desenvolvimento de metástases de neoplasia de mama é um desafio importante para os profissionais que trabalham com esta doença. Principalmente quando a descoberta da mesma ocorre na fase inicial. Este reconhecimento é importante pela necessidade de uma definição de prognóstico e uma abordagem adequada, visando não expor desnecessariamente uma paciente a um tratamento agressivo como a quimioterapia (TAVASSOLI, 2009).

As taxas de incidência de câncer de mama são mais elevadas de todas as neoplasias existentes em todo o mundo, com exceção do câncer de pele não melanoma. É a primeira causa de morte entre as mulheres em todo o mundo, com mais 522 mil mortes apenas no ano de 2012, correspondendo a 14,7% de todos os óbitos naquele ano. A incidência do câncer de mama tem se elevado em quase todo o mundo, porém em países desenvolvidos ocorreu uma queda de incidência nos últimos 10 anos, apresentando também um declínio na taxa de óbito relacionado ao câncer de mama, reflexo de rastreio adequado, detecção precoce e terapêutica eficaz (STEWART; WILD, 2012).

Já em países em desenvolvimento os dados são mais preocupantes. Fatores como a baixa renda e estágios mais avançados da doença ao diagnóstico elevam significativamente as taxas de morbidade. No Brasil ocorreram no ano de 2017 16.724 óbitos por câncer de mama (INCA, 2018).

Sabe-se que o status econômico interfere na elevação da sobrevida. Mulheres com status econômico baixo possuem pior sobrevida, mesmo quando a doença é diagnóstica em fase inicial ocorre tal fenômeno. Provavelmente relacionado com a associação de doenças clássicas de tal classe econômica, como a obesidade e o tabagismo. A escolaridade e o histórico de gestações também colaboraram para a elevação da sobrevida (ROSA; RADUNZ, 2012).

O surgimento da doença pode estar relacionado à exposição excessiva de estrogênio por fatores como a menopausa, menarca e gestações. Também ocorre a exposição a este hormônio na ingestão de contraceptivos orais e na terapia de reposição hormonal. Como o tempo de exposição é reconhecido mundialmente como fundamental para o desenvolvimento da doença, torna-se comum que mulheres mais velhas e expostas naturalmente por longos períodos sejam mais suscetíveis a desenvolver a doença. Mulheres caucasianas também são afetadas em maiores proporções pelo câncer de mama (POSSUELO et al, 2013; SANTOS et al, 2013).

O exame da imuno-histoquímica e a análise da anatomia patológica são fundamentais para a definição da abordagem da doença e sobre o prognóstico da paciente. A imuno-histoquímica é uma técnica utilizada na identificação de características biológicas de tumores, incluindo os de mama. A tecnologia molecular com biomarcadores permite identificar e classificar o câncer de mama em subtipos diferentes que conseqüentemente apresentam comportamentos variados. Os biomarcadores são frequentemente utilizados na definição de qual a melhor terapia a ser realizada e demais decisões sobre as condutas do tratamento, incluindo a confirmação de metástases. Ela tem se revelado uma importante ferramenta de trabalho na rotina diagnóstica, pois é um instrumento simples, prático e versátil (ZAHA, 2014).

É definido como marcador prognóstico qualquer marcador que seja capaz de fornecer informações sobre a evolução clínica da doença no momento do diagnóstico. Os principais fatores prognósticos são o estágio (TNM), o subtipo histológico, os receptores de estrogênio, progesterona, HER2 e marcadores de proliferação celular. A partir das características da doença pode-se construir uma predição da resposta individual ao tratamento proposto e fornecer informações sobre qual a melhor linha de tratamento a ser aplicada. Assim alguns fatores prognósticos têm dupla função, pois possuem um papel preditivo no estabelecimento de terapias

específicas para cada tumor. Os receptores hormonais são um exemplo disso, visto que, eles servem como um guia para a realização da terapia hormonal adjuvante.

Os fatores prognósticos são fundamentais na definição sobre as condutas a serem tomadas com relação à doença. O tipo tumoral, tamanho, a classificação molecular e o comprometimento de linfonodo podem ser utilizados sozinhos ou em combinação para determinar um prognóstico e evolução da doença. Tais fatores são construídos a partir das características clínicas, biológicas e patológicas dos pacientes e seus tumores. Estes são parâmetros possíveis de serem mensurados no momento do diagnóstico e que servem como preditor da sobrevida das pacientes. Eles ajudam a prever o desenvolvimento clínico da doença demonstrando a probabilidade de recidiva e sobrevida norteando as decisões terapêuticas. O prognóstico é baseado então sobre a análise de diversos fatores clínicos e patológicos. A raça branca, por exemplo, apresenta maior predominância de neoplasias, mas também possui a maior taxa de sobrevida (ROSA; RADUNZ, 2012).

Os fatores que são relacionados para estipular um prognóstico, o tratamento e classificar as neoplasias de mama são a idade, o tamanho da lesão, o comprometimento linfático, as características histológicas, os receptores hormonais e a presença de elevados números de receptores tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). A combinação destes fatores é utilizada para criar categorias que, por sua vez, são utilizadas para definir o prognóstico e os riscos. Porém estas categorias de doença afetam pessoas que apesar de terem os mesmos fatores não deixam de serem diferentes umas das outras, com organismos diferentes e assim apresentando respostas diferentes para o tratamento e também para o prognóstico (SCHNITT, 2010).

A abordagem terapêutica do tumor de mama é baseada em definições patológicas, como o índice mitótico e a arquitetura do tumor (CHEANG; RIJN; NIELSEN, 2008). Porém o tempo de sobrevida livre de doença não pode ser baseado apenas na histologia, visto que o risco para uma recidiva ou o desenvolvimento de metástase à distância não estará relacionado com esta histologia e sim com a doença que permaneceu com a paciente. Obviamente a avaliação correta do material excisado é importante para a determinação de linhas de tratamento onde será determinado se o tratamento terá uma abordagem quimioterápica ou hormonal. Alguns fatores são analisados para a avaliação do prognóstico e probabilidade de tempo livre de doença, porém não pode ser considerada uma verdade absoluta, apenas preditiva (WEAVER, 2005).

No estudo de Yu et al (2010) o prognóstico para o câncer de mama de subtipos basais que apresentaram necrose foi ruim, variando entre 14 e 17,8 meses o tempo de sobrevida livre de doença, porém o numero de pacientes acompanhados durante o estudo foi reduzido, sendo necessários mais estudos sobre esta abordagem, visto que a literatura é escassa e é necessária uma melhor definição sobre a abordagem e prognóstico relacionado a esta característica patológica.

A invasão vascular mostra-se como um importante elemento na definição de um prognóstico de sobrevida livre de doença, visto que, com o comprometimento do sistema vascular a ocorrência de metástases à distância, que é a causadora da morbidade e mortalidade da doença, é elevada. Porém apesar de ser reconhecidamente utilizada na prática a avaliação da invasão vascular para a definição do prognóstico ainda carece de estudos comprovando este fato (MOHAMMED et al, 2009).

É importante realizar uma avaliação sobre a resposta ao tratamento neoadjuvante, visto que, em alguns casos ocorre resposta patológica completa em tumores que reconhecidamente são mais agressivos, como os classificados como HER2 e os basais. Já os classificados como luminais têm, em algumas ocasiões, uma resposta patológica muito reduzida (CHEANG; RIJN; NIELSEN, 2008). Esta avaliação busca acima de tudo entender o comportamento da doença na tentativa de meios para a redução da mortalidade por câncer de mama. Para isso é importante que todos os profissionais envolvidos realizem um trabalho com alto padrão de qualidade, sendo de extrema importância o diagnóstico definido pelo patologista. Este diagnóstico será a base para a definição de todas as condutas a serem tomadas, incluindo o prognóstico da paciente (GUIDELINES FOR PATHOLOGY, 2005).

2 REVISÃO DE BIBLIOGRAFIA

2.1 Fatores prognósticos

É definido como fator prognóstico as questões que podem interferir sobre a evolução clínica da doença no momento do diagnóstico. Os principais parâmetros para fundamentar o planejamento terapêutico do câncer de mama são a idade, o tamanho do tumor, o número de linfonodos comprometidos e o subtipo molecular (FREITAS JUNIOR et al, 2017).

2.1.1 Idade

A idade está entre os 3 principais fatores prognósticos que se destacam quando o assunto é sobrevida no câncer de mama. Ela tem um peso fundamental nas decisões a serem tomadas em dois momentos durante o curso da doença. Primeiro no momento do diagnóstico e em segundo na definição de qual será a terapêutica a ser utilizada (ANDERSON, JATOI, DEVESA, 2005). Ela está relacionada diretamente com o pior desfecho no câncer de mama. As Mulheres mais velhas e na menopausa apresentam menos recidivas e óbitos pelo câncer de mama, em geral por possuírem uma classificação molecular menos agressiva. Porém as mulheres mais velhas são afetadas por questões relacionadas à idade, sendo comum a presença de comorbidades relacionadas ao envelhecimento que limitam as terapias ou a resposta das mesmas. Já as mulheres mais jovens desenvolvem tumores maiores, grau histológico elevado, maior invasão vascular e comprometimento de linfonodo, mesmo quando realizados tratamentos mais agressivos. (DUTRA et al, 2009; AQUINO et al, 2015; AYALA et al, 2019).

Os estudos sobre câncer de mama geralmente apresentam uma média de idade entre os 52 à 55 anos. O estudo de Silva et al (2019) apresentou uma mediana de 52 anos, tendo a idade variado de 27 a 87 anos. Os mesmos autores relatam uma característica positiva associada a idade e o câncer de mama. Eles

afirmam que os tumores em mulheres mais idosas apresentam uma melhor taxa de resposta patológica completa.

Já no estudo de Ferraz e Moreira-Filho (2017) foram encontrados resultados diferentes e contraditórios. Nele a mediana de idade foi de 57 anos, com a idade variando entre os 25 e os 93 anos, sendo que 64% delas possuíam mais de 50 anos. No estudo a idade não se mostrou como um fator prognóstico importante para a sobrevida no câncer de mama. Neles as mulheres apresentaram praticamente as mesmas chances de sobrevivência independente da idade. Um fato importante no estudo foi a ocorrência de um numero maior de mulheres acima dos 50 anos, que poderia contribuir como um indicador de uma tendência natural que ocorresse uma diferença com maior numero de óbitos justamente nas pacientes acima dos 50 anos, porém isso não se confirmou. O que foi encontrado no estudo é que a idade possui muitos fatores competitivos com o câncer de mama, ou seja, mulheres que apensar de possuírem a doença ou estarem em acompanhamento acabam evoluindo à óbito por outras causas que não são relacionadas ao câncer de mama.

No estudo de Aquino et al (2017) a média de idade foi de 56,81 anos com idade mínima de 35 anos e máxima de 93 anos. Sendo que a predominância no estudo foi de mulheres com menos de 50 anos. Em outro estudo dos mesmos autores (AQUINO et al, 2015), a média de idade foi de 55,6 anos, tendo a idade mínima de 29 anos e a máxima de 93 e nesse estudo o maior predomínio foi de pacientes com mais de 50 anos em que na análise apresentaram, em controvérsia aos outros autores, tumores maiores quando realizada a comparação com os tumores das mulheres mais jovens.

Outro autor que encontrou vantagem na relação da idade e o câncer de mama foi Oliveira Filho et al (2015). Ele afirma que o aumento da idade serve como um fator de proteção para o risco de metástase em linfonodo. Em seu estudo eles relataram que pacientes com 40 anos de idade possuem 50% de probabilidade de desenvolver metástase em linfonodo, mas que pacientes com 55 anos possuem 32,1% de probabilidade. Uma probabilidade consideravelmente menor.

2.1.2 Tamanho

Outro entre os 3 principais fatores prognósticos relacionados ao câncer de mama é o tamanho do tumor. Guerra et al (2009) e reforçado por Rosa e Radunz (2012) afirmam que tumores maiores de 2 cm modificam de maneira negativa o prognóstico no câncer de mama.

O tamanho tumoral possui enorme importância na sobrevida das pacientes com câncer de mama. A sobrevivência é proporcionalmente inferior ao tamanho do tumor, ou seja, a probabilidade de óbito é significativamente maior nas pacientes que possuírem tumores maiores (TABAR et al, 2000). Os tumores de maior diâmetro estão associados com comprometimento de linfonodo, maior mortalidade e menor sobrevida livre de doença como reforçado por Aquino et al (2015) em seu estudo, onde ele refere a ocorrência e o predomínio de metástases em linfonodos axilares em tumores com mais de 2 cm (T2) em 66% da sua amostra. Esta informação foi de encontro ao que foi afirmado por Agarwal et al (2018) ao relatarem sobre a elevada taxa de metástase em linfonodo sentinela nos tumores T3 e T4.

Oliveira Filho et al (2015) também afirmam que o tamanho do tumor é um forte preditor de comprometimento de linfonodo, principalmente nos subtipos luminal A e B. Porém eles sinalizam que os tumores de tamanho T2 apresentam 143% à mais de chances de desenvolver comprometimento de linfonodos se comparados aos tumores T1.

Os tamanhos médios dos tumores de mama no estudo de Aquino et al (2017) foram de 2,23 cm, porém ocorreram casos isolados de tumores maiores que o dobro da média. O tamanho de um tumor é inversamente proporcional ao prognóstico favorável no câncer de mama, visto que, a sua dimensão está relacionada diretamente ao seu grau de agressividade. Tumores maiores estão relacionados a curto intervalo livre de doença e metástase mais frequente em linfonodo, além da curta sobrevida global.

No estudo de Freitas Junior et al (2017) a sobrevida global em 5 anos foi de 72,1% de maneira geral, porém analisando isoladamente o fator tamanho tumoral a sobrevida global em 5 anos de pacientes com tumores de até 2 cm foi de 85,5%. Quando analisada a sobrevida global em 10 anos a mesma foi de 57,8% no geral, mas de 68,5% quando avaliado o tamanho do tumor até 2 cm. Os mesmos autores reforçam que o estadiamento precoce do câncer de mama afeta consideravelmente

o prognóstico, visto que o tamanho do tumor e o comprometimento de linfonodo influenciam de maneira direta tal prognóstico e o desenvolvimento de ambos fatores são proporcionais ao tempo de demora até o diagnóstico evidenciando-se a importância do diagnóstico e consequentemente tratamento precoce, elevando assim as taxas de sobrevida. É possível identificar a importância da detecção em países que trabalham com a identificação do câncer de mama de maneira oportunista, com a identificação da doença muitas vezes ocorrendo ao acaso, quando a mulher procura o serviço de saúde por outra razão e paralelamente ocorre a descoberta da doença. Em países de primeiro mundo a busca é realizada de forma sistemática e ativa, sendo assim mais efetiva (FERRAZ e MOREIRA-FILHO, 2017).

Mas em contrapartida no estudo de Silva et al (2019) o tamanho de tumor mais frequente foi o T3 com 50,2% dos casos, seguido pelo T4 com 31,3%. Eles relataram que apesar das questões negativas associadas ao tamanho tumoral, em especial os tumores T3 e T4, que os mesmos possuem uma característica positiva, eles apresentam uma melhor taxa de resposta patológica completa quando comparados aos tumores menores.

2.1.3 Linfonodos

E por último entre os fatores prognósticos, mas nem por isso menos importante quando falamos de câncer de mama, é o comprometimento de linfonodo. O comprometimento de linfonodo é o fator prognóstico que mais tem influência sobre as condutas terapêuticas. É baseado neste comprometimento que é determinado qual o volume da mama que será exposto à radiação no planejamento radioterápico e se será realizado o esvaziamento das cadeias de linfonodos da região axilar, que pode significar importantes efeitos colaterais e estéticos na vida das pacientes tratadas (RICCI e JUNQUEIRA, 2008; ROSA e RADUNZ, 2012).

Segundo Freitas Junior et al (2017) a sobrevida global em 10 anos de pacientes com comprometimento de linfonodo foi de 58%. O estadiamento precoce pode diminuir o comprometimento de linfonodo que por sua vez influencia diretamente no prognóstico.

Rosa e Radunz (2012), Aquino et al (2015) e Ayala et al (2019) afirmam que a metástase no sistema linfático se mostra muito influente no prognóstico, principalmente quando o comprometimento são de linfonodos axilares, pois estes possuem um forte impacto na sobrevida global quanto para sobrevida livre de doença em 10 anos, causando uma redução de 40% na taxa de óbito quando comparados os dois perfis de pacientes, os com e os sem metástases de linfonodos. A ausência de metástases ganglionares e a presença de receptores de estrogênio indicam, segundo os autores, um bom prognóstico.

O comprometimento de linfonodo significa que o câncer de mama é agressivo e que o mesmo provavelmente já se encontra em uma dimensão que influenciará negativamente no prognóstico, levando a uma baixa de sobrevida livre de doença e sobrevida global independente da terapêutica aplicada (AQUINO et al, 2017).

Segundo Hwang et al (2017) a invasão de linfonodo é fator preditivo para a disseminação metastática do câncer de pulmão, colaborando então para a evolução de um pior prognóstico.

Já Oliveira Filho et al (2015) contradizem as afirmações anteriores. Os autores afirmam que o comprometimento de linfonodo não necessita de tanto reconhecimento, tendo em vista que já ocorre a recomendação de tratamentos neoadjuvantes mesmo nos casos negativos de comprometimento de linfonodo. Deixando o comprometimento de linfonodo sem influência na tomada de decisão sobre o tratamento do câncer de mama.

2.1.4 Classificação molecular por Imunofenotipagem

As células do tumor de mama possuem muitas diferenças estruturais, mesmo quando se apresentam muito semelhantes no microscópico. O estudo da imunofenotipagem permite a construção de perfis de expressão gênica que podem ser utilizados para identificar qual a evolução do tumor baseado no seu fenótipo molecular (DUTRA et al, 2009).

Os tumores de mama apresentam respostas às terapêuticas empregadas e evolução da doença de forma muito variada. Isso ocorre por que os tumores de mama apresentam variação complexa de seus genomas. Estas variações permitem que eles apresentem evoluções e comportamentos biológicos muito distintos apesar

de serem todos classificados como câncer de mama. O uso da técnica de imunofenotipagem permite a construção de um perfil molecular identificando os padrões de comportamento de cada uma destas variedades de câncer de mama. A identificação destes perfis diferentes da doença permite que seja identificada, com grande grau de precisão, se uma determinada metástase, seja ela à distância ou em um linfonodo, tem relação com um determinado tumor, pois a metástase apresentará o mesmo padrão de genes como se fosse uma amostra do tumor principal. Esta enorme variação de genes do câncer de mama demonstra o quão longe estamos de identificar toda a diversidade e variedades que a doença pode se apresentar. Da maneira como o câncer de mama é classificado hoje é possível dizer que algumas classes do câncer de mama possuem uma postura como se fossem doenças distintas. Quando for construído um sistema de classificação onde exista uma grande gama de características de fenótipos diferentes do câncer de mama poderemos então descobrir as relações de determinados fenótipos com os seus parâmetros clínicos de maneira sistemática e estatística (PEROU et al, 2000).

2.2 Fatores preditivos

Os fatores preditivos do câncer de mama são constituídos de marcadores que podem ser utilizados na previsão de uma resposta a um determinado tratamento ou desfecho clínico. Eles são utilizados na construção de recomendações de terapias específicas, afim de, obter os melhores resultados (RECIST, 2009).

2.2.1 Receptores hormonais

Os biomarcadores mais utilizados no câncer de mama são indiscutivelmente os receptores hormonais. São eles os receptores de estrogênio e os de progesterona que são tanto utilizados nas definições de tratamento quanto no prognóstico do câncer de mama (BUITRAGO, UEMURA, SENA, 2011). Os tumores com estes receptores são classificados como luminais. Eles são a variedade mais comum entre todos os casos de câncer de mama e são categorizados em luminal A

e B. Em média 60% de todos os tumores de mama são do subtipo luminal A, que apresenta receptores de estrogênio positivo, baixo grau histológico e o melhor prognóstico, porém tem uma resposta baixa ao tratamento quimioterápico (SORLIE et al, 2003). A paciente que apresente um tumor luminal A, que apresente receptores hormonais, pode apresentar variações genéticas que levem a desqualificação da indicação de tratamento quimioterápico e indicar apenas a hormonioterapia como tratamento necessário sem a alteração de prognóstico. Porém algumas pacientes acabam por não responder ao tratamento hormonal da maneira esperada por desenvolver resistência ao mesmo e então possuem como única alternativa a quimioterapia. O resultado da quimioterapia nas pacientes com tumores de subtipo positivo para receptores hormonais é muitas vezes questionado, sendo necessária uma avaliação individual (GEYER et al, 2012).

Já no tumor classificado como luminal B existe uma maior proliferação celular identificada pelo índice de proliferação celular Ki-67. Para o tumor ser classificado como luminal B ele deve possuir o Ki-67 igual ou superior a 14%. O fato do luminal B possuir uma taxa de proliferação celular mais elevada faz com que ele responda melhor a alguns tipos de quimioterápicos (GEYER et al, 2012).

Mas por sua vez ao possuir o elevado índice de proliferação celular, o Ki-67, o tumor luminal B possui uma maior agressividade e assim representa um pior prognóstico quando comparado ao luminal A (CHEANG et al, 2009).

Segundo Silva et al (2019) apesar do melhor prognóstico os tumores luminais apresentam baixa taxa de resposta patológica completa após o tratamento com quimioterapia neoadjuvante, porém os mesmos se mostram melhores quando analisada a sobrevida global das pacientes.

No estudo Freitas Junior et al (2017) a sobrevida global em 5 anos das pacientes com receptores de estrogênio e progesterona positivo foi de 83 e 84,9% respectivamente. Além do diagnóstico em estágio inicial da doença a presença de receptores de estrogênio e progesterona são importantes fatores para uma sobrevida de 10 anos.

Mas apesar de reconhecidamente possuírem os melhores prognósticos os tumores com receptores hormonais demonstram uma forte tendência ao desenvolvimento de comprometimento de linfonodo, sendo que a classe luminal A apresenta 25% de metástase em linfonodo nos tumores de até 2 cm. Porém nos tumores entre 2 e 5 cm o comprometimento de linfonodo passa para 48,3%, demonstrando a sua forte relação entre o tamanho do tumor e a metástase em

linfonodo nesta classe de câncer de mama. A probabilidade de comprometimento de linfonodo em tumores triplo-negativo foi 90% menor se comparado ao luminal A no estudo de Oliveira Filho et al (2015).

2.2.2 HER2

O HER2 é um receptor de superfície celular e desempenha uma função específica de diferenciação, regulação e proliferação celular. A expressão positiva do HER2 na membrana celular promove então o crescimento do tumor (SHEN et al, 2018).

A super-expressão do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2) ocorre em 15% dos tumores de mama. Ele apresenta, na imensa maioria das vezes, receptores hormonais negativos e por sua vez é acompanhado de um pior prognóstico. A sua vantagem é a existência atual de terapia alvo molecular para os tumores que apresentem este fator super-expresso. As pacientes com este perfil de tumor HER2 apresentam uma sobrevida livre de doença baixa quando não são tratadas com terapia sistêmica e assim possuem um alto índice de recorrência, além de que ainda existem casos onde o tumor apresenta as características do subtipo luminal B (receptores hormonais positivos), porém possui também um número elevado de receptores tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), levando a um subtipo definido como luminal-HER2 (CHEANG et al, 2009).

Segundo Silva et al (2019) além de uma maior agressividade os tumores HER2 apresentam baixa taxa de resposta patológica completa após a quimioterapia neoadjuvante.

No estudo de Freitas Junior et al (2017) a sobrevida global em 5 anos das pacientes com HER2 negativo foi de 79,6%, mas não ocorreu diferença significativa na avaliação da sobrevida em 10 anos.

Nos tumores classificados como HER2 o tamanho do tumor é o principal determinante para o desenvolvimento de metástase em axila e isto está associado diretamente a um pior prognóstico (OLIVEIRA FILHO et al, 2015). Porém o estudo de Krishnamurti e Silverman (2014) afirma que apesar dos tumores classificados com o subtipo HER2 serem considerados agressivos os melhoramentos terapêuticos, principalmente com a evolução das terapias alvo específico estão

contribuindo para a construção de um melhor prognóstico para as pacientes com tumores HER2.

2.2.3 Ki-67

O índice de proliferação celular Ki-67 expressa a multiplicação celular. Ele está presente em todas as fases ativas do ciclo celular, com exceção da fase G0 (WANG et al 2018) sendo avaliada rotineiramente em exames de imunohistoquímica do câncer de mama por ser a responsável pela diferenciação entre os tumores luminais A e B. Está associado diretamente a agressividade dos tumores e assim como a um mau prognóstico (SHEN et al, 2018). Representa a presença de um alto grau histológico e grande velocidade de crescimento tumoral, fornecendo informações confiáveis, fáceis de analisar e de baixo custo, sendo fundamental na definição da conduta clínica (MARWAH et al, 2018).

O Ki-67 elevado não representa apenas o próprio crescimento tumoral. Ele é atuante na formação de vasos sanguíneos que se formam por estímulos produzidos pelo tumor para permitir o aporte sanguíneo da neoplasia. Sem o surgimento destes vasos sanguíneos os tumores não passariam de alguns milímetros (BUJOR et al, 2018).

O índice de proliferação celular alto também demonstra relação significativa com o grau de comprometimento de linfonodos axilares, estando assim diretamente ligado a um prognóstico ruim (AQUINO et al, 2017).

Segundo Silva et al (2019) o único ponto positivo pela presença do Ki-67 nos tumores é que os elevados índices deste marcador demonstram uma provável resposta patológica melhor, já que os quimioterápicos agem nas células que se encontram em multiplicação.

REFERÊNCIAS

- 1 - Inca. Estatísticas do câncer [base de dados na internet]. Rio de Janeiro. 2019 [acesso em 15 Jan 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
- 2 - Tavassoli FA. Challenges in breast pathology: new twists on lod problems. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2009, 133(6): 852-4.
- 3 - Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report: 2014, (3): 16-54.
- 4 - Rosa LM, Radunz V. Taxa de sobrevivência na mulher com câncer de mama: Estudo de Revisão. Rev. Texto Contexto Enferm. 2012, 21(4): 980-9.
- 5 - Possuelo LG, Peraça CF, Eisenhardt MF, Dotto ML, Cappelletti L, Foletto E, et al. Polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes in breast cancer susceptibility: a case-control study. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2013, 35(12): 569-74.
- 6 - Santos SS, Melo LR, Koifman RJ, Koifman S. Breast cancer incidence and mortality in women under 50 years of age in Brazil. Cad. Saúde Pública. 2013, 29(11): 2230-40.
- 7 - Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. World J Clin Oncol. 2014, 5(3): 382-92.
- 8 – Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy. Modern Pathology. 2010, 23(2): 60-4.
- 9 - Cheang MCU, Rijn MVD, Nielsen TO. Gene expression. Profiling of breast cancer. Annual Rev. of Pathology: Mechanisms of Disease. 2008, 3: 67-97.
- 10 - Weaver DL. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: a practical academic perspective from America. Histopathology. 2005, 46(6): 702-6.
- 11 - Yu L, Yang W, Cai X, Shi D, Fan Y, Lu H. Centrally necrotizing carcinoma of the breast: clinic pathological analysis of 33 cases indicating its basal-like phenotype and poor prognosis. Histopathology. 2010, 57(2): 193-201.

12 - Mohammed RAA, Ellis IO, Lee AHS, Martin SG. Vascular invasion in breast cancer: an overview of recent prognostic developments and molecular pathophysiological mechanisms. *Histopathology*. 2009, 55(1): 1-9.

13 - GUIDELINES for Pathology Reporting in breast cancer screening, n. 8, 2005.

14 – Freitas Junior R, Nunes RD, Martins E, Curado MP, Freitas NAMA, Soares LR, et al. Fatores prognósticos do câncer de mama e sobrevida global em cinco e dez anos na cidade de Goiânia, Brasil: estudo de base populacional. *Rev Col Bras Cir*. 2017, 44(5): 435-443.

15 - Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2005, 90(2): 127- 137.

16 - Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, Paula EC, et al. Imunofenótipo e evolução do câncer de mama: entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009, 31(2): 54-60.

17 - Aquino RGF, Pinheiro LGP, Ferreira MVP, Cavalcanti DIM, Oliveira ALS, Gomes NN, et al. Ductal carcinoma of the breast: morphological aspects according to the age. *J Bras Patol Med Lab*. 2015, 51(4): 252-257.

18 - Ayala ALM, Anjos JC, Cassol GA, Hofelmann DA. Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014. *Ciência Saúde Coletiva*. 2019, 24(4): 1537-1550.

19 - Silva LCFF, Arruda LSM, Filho WJD, Cruz FJSM, Trufelli DC, Giglio AG. Receptor hormonal negativo como fator preditivo para resposta patológica completa ao tratamento neoadjuvante de câncer de mama. *Einstein Journal*. 2019, 17(1): 1-7.

20 - Ferraz RO, Moreira-Filho DC. Análise de sobrevivência de mulheres com câncer de mama: modelos de riscos competitivos. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2017, 22(11): 3743-3753.

21 - Aquino RGF, Vasques PHD, Cavalcante DIM, Oliveira ALS, Oliveira BMK, Pinheiro LGP. Carcinoma ductal invasor: relação de características anatomopatológicas com a presença de metástases axilares em 220 casos. *Rev Col Bras Cir*. 2017, 44(2): 163-170.

22 – Oliveira Filho HR, Dória MT, Piato JRM, Soares Junior JM, Filassi JR, Baracat EC, et al. Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015, 37(7): 308-13.

23 - Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-county trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am.* 2000, 38(4): 625-51.

24 – Agarwal S, Singh A, Bagga PK. Immunohistochemical evaluation of lymphovascular invasion in carcinoma breast with CD34 and D2-40 and its correlation with other prognostic markers. *Indian J Pathol Microbiol* 2018, 61(1): 39-44.

25 - Ricci MD, Junqueira PAA. Marcadores moleculares em câncer de mama preditivos de metástases axilares. *Rev Assoc Med Bras.* 2008, 54(3): 189-201.

26 - Hwang KT, Kim YA, Kim J, Chu AJ, Chang JH, Oh SW, et al. The influences of peritumoral lymphatic invasion and vascular invasion on the survival and recurrence according to the molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017, 163(1): 71-82.

27 - Perou CM, Sorlie MB, Rijn MV, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000, 406(6797): 747-52.

28 - Guidelines. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline. *Eur J Cancer.* 2009, 45(2): 228-47.

29 - Buitrago F, Uemura G, Sena MCF. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Comunicação em ciências da saúde.* 2011, 22(1): 69-82.

30 - Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003. 100(14): 8418-23.

31 - Geyer FC, Rodrigues DN, Weigelt BS, Reis-Filho JS. et al. Molecular classification of estrogen receptor-positive/luminal breast cancers. *Adv. Anat. Pathol.* 2012, 19(1): 39-53.

32 - Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki-67 Index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009, 101(10): 736-50.

33 - Shen S, Wu G, Xiao G, Du R, Hu N, Xia X, et al. Prediction model of lymphovascular invasion based on clinicopathological factors in chinese patients with invasive breast cancer. 2018, 97(43): 12973.

34 - Krishnamurti UF, Silverman JF. HER2 in breast cancer: A review and Update. Adv. Anat. Pathol. 2014, 21(2): 100-7.

35 – Wang RX, Chen S, Huang L, Shao ZM. Predictive value and prognosis of matrix metalloproteinase MMP -9 in neoadjuvant chemotherapy for patients with triple negative breast cancer. BMC Cancer. 2018,18(1): 1-8.

36 – Marwah N, Batra A, Marwah S, Gupta V, Shakya S, Sem R. Correlation of proliferative index with various clinicopathologic prognostic parameters in primary breast carcinoma: A study from North India. Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2018, 14(3): 537-542.

37 – Bujor IS, Cioca A, Ceașu RA, Veaceslav F, Nica C, Cîmpean AM, et al. Evaluation of Vascular Proliferation in Molecular Subtypes of Breast Cancer. In Vivo. 2018, 32(1): 79-83.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Comparar os principais fatores prognósticos e preditivos imuno-histoquímicos com o desfecho de pacientes que foram submetidas à tratamentos por carcinoma de mama e tiveram as suas peças cirúrgicas analisadas no Laboratório de Patologia do Hospital Santa Rita entre os anos de 2008 até 2012.

3.2 Objetivos Específicos

- Relacionar o tempo de sobrevida livre de doença em pacientes com carcinoma de mama em relação aos fatores prognósticos do tamanho tumoral, idade e comprometimento de linfonodos;
- Avaliar o tempo de sobrevida livre de doença de acordo com os fatores preditivos da classificação molecular por imunofenotipagem.

ARTIGO PARA SUBMISSÃO

Periódico: Revista de Saúde Pública

Título: Principais fatores prognósticos e preditivos imuno-histoquímicos no câncer de mama: um estudo de coorte retrospectivo.

Main prognostic and predictive immuno-histochemical factors in breast cancer: a retrospective cohort study.

Autores: Diogo Ferreira Ducatti¹, Cláudio Galleano Zettler²

1 - Mestrando do programa de pós-graduação em ciências da saúde da universidade federal de ciências da saúde de Porto Alegre – UFCSPA

2 – Professor do programa de pós-graduação em ciências da saúde da universidade federal de ciências da saúde de Porto Alegre – UFCSPA

Local de realização do estudo: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Pesquisador responsável: Diogo Ferreira Ducatti

Endereço do pesquisador responsável: Rua Vereador Viton de Araujo, 90/404, CEP 90870-260, bairro Medianeira, Porto Alegre-RS.

Telefone do autor: (51) 999916418, (51) 32148433.

Declaramos a não existência de conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é um constante foco de estudos sobre prevenção e tratamentos. A imuno-histoquímica é uma ferramenta utilizada na definição sobre quais condutas a serem tomadas no tratamento desta doença.

Objetivo: Avaliar a sobrevida das pacientes de acordo com os fatores prognósticos e preditivos imuno-histoquímicos. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo.

Método: Foram analisados os laudos de 787 pacientes que continham peças do procedimento de mastectomia ou setorectomia de mama. Um total de 404 pacientes foram elegíveis para o estudo.

Resultados: A idade média de diagnóstico da doença foi de 55,4 anos. O principal diagnóstico foi o carcinoma ductal infiltrante (80,7%). 45% dos pacientes possuíam tumores de até 2 cm de diâmetro, 32,9% apresentavam comprometimento linfonodal. 48,3% dos pacientes eram da classificação molecular Luminal A, 27% eram Luminal B, 12,6% HER2 e 12,6% triplo negativo. 12,6% dos pacientes haviam evoluído à óbito de um total de 23,3% que haviam desenvolvido recidivas. O aumento de 1% nos valores de ki-67 aumenta 2% e 1% o risco de óbito e recidiva, respectivamente. A presença de metástase em linfonodos aumenta, em média, 4,78 vezes e 2,63 vezes o risco de óbito e recidiva, respectivamente.

Conclusões: A classificação molecular triplo negativo apresentou a menor sobrevida global e maior risco de recidiva. A classificação luminal A apresentou os melhores prognósticos. O tamanho do tumor, a metástase linfonodal, a invasão de pele e a presença de Ki-67 se mostraram como os fatores prognósticos e preditivos que mais influenciaram na sobrevida das pacientes.

Palavras-chaves: Câncer de mama, Imuno-histoquímica, Prognóstico, Sobrevida, Recidiva.

ABSTRACT

Introduction: The breast cancer is a constant focus of studies on prevention and treatment. Immunohistochemistry is a useful tool in the definition of the conducts to be taken in the treatment of this disease. **Objective:** Evaluate the patient's survival according to prognostic and predictive immunohistochemical factors. It is a retrospective cohort study. **Method:** The reports of 787 patients that contained pieces of the mastectomy procedure or breast sectorectomy were analyzed. A total of 404 patients were eligible for the study. **Results:** The average age of diagnosis of the disease was 55.4 years old. The main diagnosis was infiltrating ductal carcinoma (80.7%). 45% of the patients had tumors up to 2 cm in diameter, 32.9% had lymph node involvement. 48.3% of the patients were of the Luminal A molecular classification, 27% were Luminal B, 12.6% HER2 and 12.6% triple negative. 12.6% of the patients had evolved to the death of a total of 23.3% who had developed relapses. The 1% growth in ki-67 values increases, on average, 2% and 1% the risk of death and relapse, respectively. The presence of lymph node metastasis increases, on average, 4.78 times and 2.63 times the risk of death and relapse, respectively. **Conclusions:** The triple negative molecular classification was the one that showed lower overall survival and greater risk of relapse. The luminal classification A presented the best prognosis. The tumor size, lymph node metastasis, skin invasion and the presence of Ki-67 were shown to be the prognostic and predictive factors that most influenced the patient's survival.

Keywords: Breast cancer, Immunohistochemistry, Prognosis, Survival, Recurrence.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum na região Sul do Brasil, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, ocorrendo 56,33 casos para cada 100 mil mulheres e correspondendo a mais de 20% de todos os tipos de cânceres¹.

As taxas de incidência de câncer de mama são mais elevadas de todas as neoplasias existentes em todo o mundo, com exceção do câncer de pele não melanoma. É a primeira causa de morte entre as mulheres em todo o mundo, com mais 522 mil mortes apenas no ano de 2012, correspondendo a 14,7% de todos os óbitos naquele ano. A incidência do câncer de mama tem se elevado em quase todo o mundo, porém em países desenvolvidos ocorreu uma queda de incidência nos últimos 10 anos, apresentando também um declínio na taxa de óbito relacionado ao câncer de mama, reflexo de rastreio adequado, detecção precoce e terapêutica eficaz².

A neoplasia de mama não apresenta uma uniformidade clínica, possuindo características de acordo com a morfologia da doença, existindo assim diferentes formas e subtipos moleculares. O correto seria afirmar que o câncer de mama é constituído de uma gama de neoplasias diferentes as quais todas são classificadas como câncer de mama. Estas formas variadas da doença permitem uma avaliação e desenvolvimento de prognósticos baseados na evolução da doença, permitindo organizar tratamentos específicos de acordo com o desenvolvimento e características de cada variedade. Este reconhecimento é importante pela necessidade de uma definição de prognóstico e uma abordagem adequada, visando não expor desnecessariamente uma paciente a um tratamento agressivo como a quimioterapia³.

O exame da imuno-histoquímica e a análise da anatomia patológica são fundamentais para a definição da abordagem da doença e sobre o prognóstico da paciente. A imuno-histoquímica é uma técnica utilizada na identificação de características biológicas de tumores, incluindo os de mama. A tecnologia molecular com biomarcadores permite identificar e classificar o câncer de mama em subtipos diferentes que consequentemente apresentam comportamentos variados. Os biomarcadores são frequentemente utilizados na definição de qual a melhor terapia a ser realizada e demais decisões sobre as condutas do tratamento, incluindo a confirmação de metástases. Ela tem se revelado uma importante ferramenta de

trabalho na rotina diagnóstica, pois é um instrumento simples, prático e versátil⁴.

FATORES PROGNÓSTICOS

É definido como fator prognóstico as questões que podem interferir sobre a evolução clínica da doença no momento do diagnóstico. Os principais parâmetros para fundamentar o planejamento terapêutico do câncer de mama são a idade, o tamanho do tumor, o comprometimento de linfonodo e o subtipo molecular⁵.

A idade está entre os 3 principais fatores prognósticos que se destacam quando o assunto é sobrevida no câncer de mama. Ela tem um peso fundamental nas decisões a serem tomadas em dois momentos durante o curso da doença. Primeiro no momento do diagnóstico e em segundo na definição de qual será a terapêutica a ser utilizada⁶. Ela está relacionada diretamente com o pior desfecho no câncer de mama. As Mulheres mais velhas e na menopausa apresentam menos recidivas e óbitos pelo câncer de mama, em geral por possuírem uma classificação molecular menos agressiva. Porém as mulheres mais velhas são afetadas por questões relacionadas à idade, sendo comum a presença de comorbidades relacionadas ao envelhecimento que limitam as terapias ou a resposta das mesmas. Já as mulheres mais jovens desenvolvem tumores maiores, grau histológico elevado, maior invasão vascular e comprometimento de linfonodo, mesmo quando realizados tratamentos mais agressivos^{7,8,9}.

O tamanho tumoral possui enorme importância na sobrevida das pacientes com câncer de mama. A sobrevivência é proporcionalmente inferior ao tamanho do tumor, ou seja, os tumores de maior diâmetro estão associados com comprometimento de linfonodo, maior mortalidade e menor sobrevida livre de doença^{8,9,10,11,12}.

Os tumores de mama apresentam respostas às terapêuticas empregadas e evolução da doença de forma muito variada. Isso ocorre por que os tumores de mama apresentam variação complexa de seus genomas. Estas variações permitem que eles apresentem evoluções e comportamentos biológicos muito distintos apesar de serem todos classificados como câncer de mama. A classificação molecular permite a identificação destas variedades da doença na forma de perfis que servem na identificação destas variações com grande grau de precisão. Assim se uma determinada metástase, seja ela à distância ou em um linfonodo, possuir relação com um determinado tumor ela apresentará o mesmo padrão de genes como se

fosse uma amostra do tumor principal¹³.

FATORES PREDITIVOS

O comprometimento de linfonodo é o fator preditivo que mais tem influência sobre as condutas terapêuticas. É baseado neste comprometimento que é determinado qual o volume da mama que será exposta à radiação no tratamento radioterápico e se será realizado o esvaziamento das cadeias de linfonodos da região axilar, que pode significar em importantes efeitos colaterais e estéticos na qualidade de vida das pacientes tratadas¹⁴. Possui grande influência sobre o desfecho no câncer de mama, principalmente quando o comprometimento é de linfonodos axilares, pois estes possuem um forte impacto na sobrevida global quanto na sobrevida livre de doença em 10 anos^{8,9} e significa que além do câncer de mama ser agressivo que o mesmo já se encontra em uma dimensão que influenciará a sobrevida livre de doença e sobrevida global, independente da terapêutica aplicada¹⁵.

A invasão de linfonodo é então fator preditivo para a disseminação metastática do câncer de mama, colaborando para uma pior evolução da doença¹⁶.

Os biomarcadores mais utilizados no câncer de mama são indiscutivelmente os receptores hormonais de estrogênio e progesterona, sendo utilizados no apoio das definições de tratamento que serão implementadas¹⁷.

O receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2) desempenha uma função específica de diferenciação, regulação e proliferação celular. A sua super-expressão ocorre em 15% dos tumores de mama. Ele apresenta, na imensa maioria das vezes, receptores hormonais negativos e por sua vez é acompanhado de um pior desfecho. A sua vantagem é a existência atual de terapia alvo molecular para os tumores que apresentem este fator super-expresso^{18,19}.

O índice de proliferação celular Ki-67 expressa a multiplicação celular. Ele está presente em todas as fases ativas do ciclo celular, com exceção da fase G0²⁰ sendo avaliada rotineiramente em exames de imuno-histoquímica do câncer de mama por ser a responsável pela diferenciação entre os tumores luminais A e B. Está associado diretamente à agressividade dos tumores e assim como a um mau prognóstico²¹. Representa a presença de um alto grau histológico e grande velocidade de crescimento tumoral, fornecendo informações confiáveis, fáceis de

analisar e de baixo custo, sendo fundamental na definição da conduta clínica²².

As células do tumor de mama possuem muitas diferenças estruturais, mesmo quando se apresentam muito semelhantes no microscópico. O estudo da imunofenotipagem permitiu a construção de perfis de expressão gênica que podem ser utilizados para identificar qual a evolução do tumor baseado no seu fenótipo molecular⁷.

O objetivo deste estudo foi comparar os principais fatores prognósticos e preditivos patológicos com o desfecho de pacientes que foram submetidas à tratamentos por carcinoma de mama. Relacionando o tempo de sobrevida livre de doença em relação aos fatores prognósticos do tamanho tumoral, idade e comprometimento de linfonodos, além avaliar o tempo de sobrevida livre de doença de acordo com os fatores preditivos da classificação molecular por imunofenotipagem.

METODOLOGIA

Foi realizado o levantamento de todas as pacientes mulheres que tiveram suas peças cirúrgicas de carcinoma de mama analisadas no laboratório de patologia do Hospital Santa Rita da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre de 2008 a 2012. Após foi realizada a leitura de cada um dos laudos e selecionados aqueles aos quais as peças fossem provenientes de procedimento cirúrgico de mastectomia ou setorectomia. Cada um dos laudos foi catalogado e transformado em um número, visando garantir o anonimato das pacientes. Os dados foram utilizados para alimentar uma planilha no programa de computador Excell® para análise. Os dados catalogados foram: a data do diagnóstico, idade da paciente, o tamanho da peça, o grau do tumor, a classificação imuno-histoquímica, as margens cirúrgicas, comprometimento de linfonodo, presença de carcinoma *in-situ*, data da recidiva quando a mesma ocorrer e a data do último acompanhamento. Em algumas ocasiões ocorreram divergências entre a classificação imuno-histoquímica da biopsia e depois durante a análise da peça cirúrgica. Esse fato ocorre em virtude das biopsias serem realizadas apenas de uma pequena porção do tumor. Já na análise da peça cirúrgica é realizada uma análise na chamada “zona quente” onde se concentra a maior concentração de células tumorais. Em virtude disso foi considerada como classificação real aquela realizada após a análise da peça pelo laboratório de patologia por ser considerada a análise mais fidedigna. A data limite

para última atualização do desfecho de cada paciente foi o dia 31 de dezembro de 2018.

O óbito foi aferido e validado no estudo apenas quando o mesmo ocorreu dentro da instituição e houvesse a confirmação de constatação no prontuário eletrônico de cada paciente.

Foram excluídas do estudo pacientes que tenham passado por qualquer outro procedimento que não seja mastectomia ou setorectomia, pacientes com histórico de neoplasias anteriores ou que exames patológicos comprovassem o surgimento de novas lesões primárias.

O estudo seguiu os preceitos éticos da resolução 466/2012 do CNS (Conselho Nacional de Saúde). Respeitando a confidencialidade de todos os sujeitos participantes. Todos os dados foram manejados de forma anônima, sem qualquer identificação nominal ou quaisquer outras informações as quais seja possível identificar as participantes.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da ISCMPA sob o número de parecer 2.324.152.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas (Tabela 1).

Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença foram estimadas pelo método Kaplan-Meier²² (Figuras 1 e 2). Para avaliar fatores associados aos desfechos, o modelo univariado e multivariado de Regressão de azares proporcionais de Cox²³ foram aplicados (Tabela 2). Foram inseridas no modelo multivariado (Tabela 3) todas as variáveis que apresentaram um valor $p < 0,20$ na análise univariada e permaneceram no modelo final apenas as variáveis com valor $p < 0,10$.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

Ao total foram analisados diretamente os laudos de 787 pacientes que

continham as análises imuno-histoquímicas e anátomo-patológicos do procedimento de mastectomia ou setorectomia de mama. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade os laudos de 404 pacientes estavam aptos para o estudo. A idade média das pacientes no momento do diagnóstico foi de 55,4 anos com desvio padrão de 12,3. A média de idade no final da análise dos laudos, dia 31/12/2018, foi de 61,8 anos com desvio padrão de 12,6. O diagnóstico de maior predominância foi o carcinoma ductal infiltrante com 80,7% de ocorrência, seguido do carcinoma lobular infiltrante com 9,7% e do carcinoma *in-situ* com 7,7%. A presença de carcinoma ductal e lobular ocorreram, juntos, em 2% da amostra.

Quando associadas às variáveis com a sobrevida global, se associaram significativamente praticamente todas as variáveis, exceto a presença de carcinomas *in-situ*, margem cirúrgica livre, infiltrado inflamatório presente e HER2. Estas mesmas variáveis, mais a variável multinodal, também não se associaram significativamente com a sobrevida livre de recidiva.

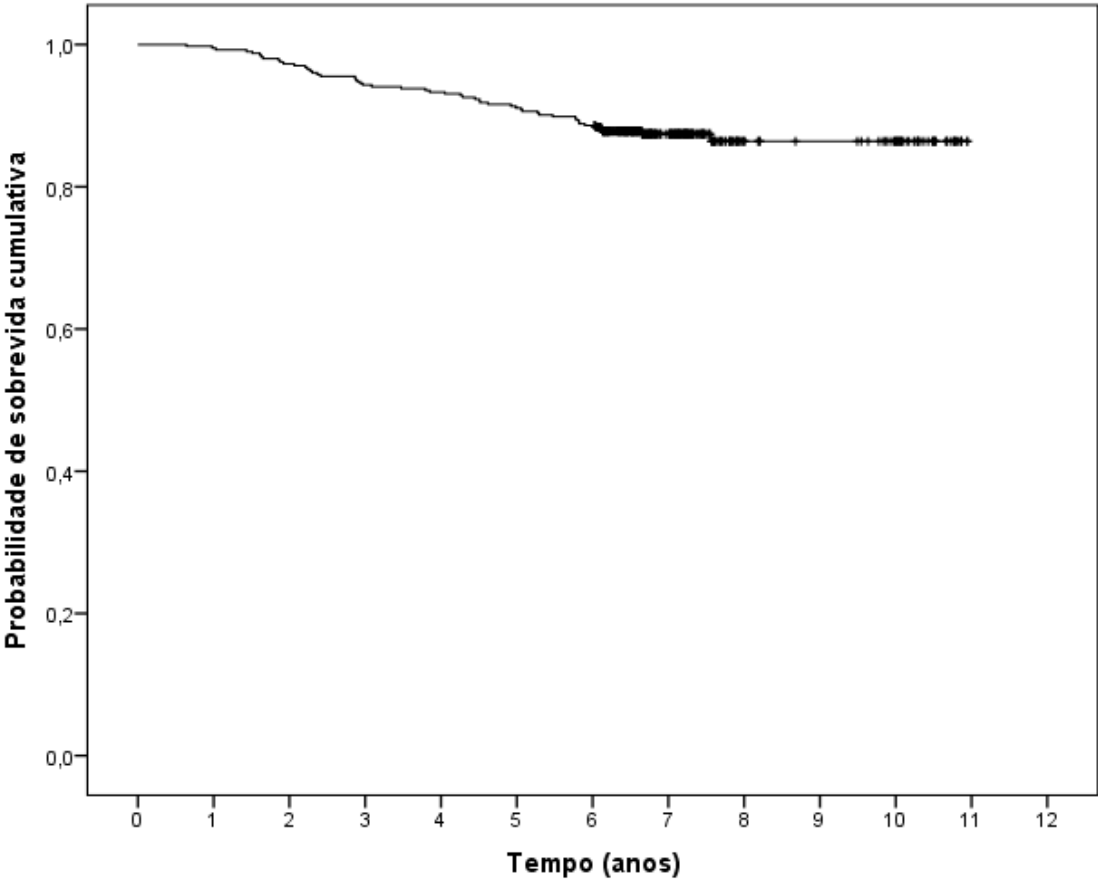
Para controle de fatores confundidores o modelo de Regressão de Cox multivariado foi realizado e apresentado na Tabela 3. Após o ajuste, permaneceram associadas tanto com a sobrevida global quanto com a sobrevida livre de recidiva, a idade atual, tamanho do tumor, metástase em linfonodos e Ki-67.

A classificação molecular não demonstrou relevância significativa na análise multivariada.

Tabela 1 – Caracterização da amostra

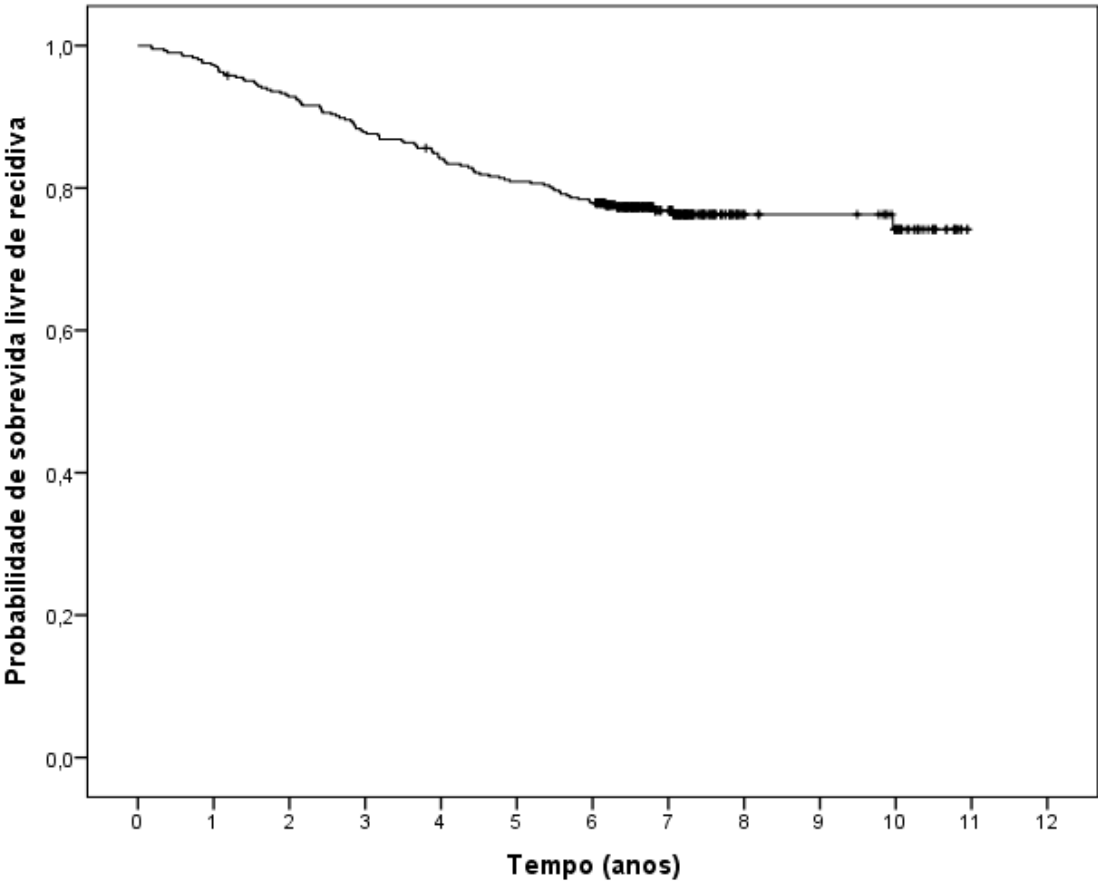
Variáveis	n=404
Idade no diagnóstico (anos) – média ± DP	55,4 ± 12,3
Idade atual (anos) – média ± DP	61,8 ± 12,6
Diagnóstico – n(%)	
Carcinoma ductal infiltrante	326 (80,7)
Carcinoma lobular infiltrante	39 (9,7)
Carcinoma ductal e lobular infiltrante	8 (2,0)
Carcinoma In situ	31 (7,7)
Tamanho do tumor – n(%)	
Até 2 cm de diâmetro	182 (45,0)
Entre 2 e 5 cm de diâmetro	164 (40,6)
Mais que 5 cm de diâmetro	29 (7,2)
Qualquer tamanho com invasão de tórax ou pele	29 (7,2)
Grau histológico – n(%)	
G1	55 (13,6)
G2	204 (50,6)
G3	144 (35,7)
Linfonodos – n(%)	
Metástase em linfonodo (S)	133 (32,9)
Sem metástase em linfonodos	271 (67,1)
Tipo de cirurgia – n(%)	
Setorectomia	284 (70,3)
Mastectomia	120 (29,7)
Invasão de pele – n(%)	24 (5,9)
Invasão de mamilo – n(%)	15 (3,7)
Nódulo único - n(%)	352 (87,1)
Presença de Carcinomas in-situ – n(%)	215 (53,2)
Margem cirúrgica livre – mediana (P25-P75)	0,3 (0,1 – 0,8)
Infiltrado inflamatório presente – n(%)	136 (33,7)
Receptor de estrogênio – mediana (P25 – P75)	90 (62,5 – 90)
Receptor de progesterona – mediana (P25 – P75)	40 (0 – 80)
HER2 > 30% - n(%)	50 (12,4)
Ki-67 – mediana (P25 – P75)	10 (5 – 30)
Classificação molecular – n(%)	
Luminal A	195 (48,3)
Luminal B	109 (27,0)
HER 2	49 (12,1)
Triplo negativo	51 (12,6)
Óbito – n(%)	51 (12,6)
Recidiva – n(%)	94 (23,3)

Figura 1 - Curva de Sobrevida através do método de Kaplan-Meier



Pacientes em risco	404	402	393	381	377	368	258	213	83	83	83	83
Taxa de sobrevida (%)	100	99,5	97,3	94,3	93,3	91,1	88,6	87,4	86,4	86,4	86,4	86,4

Figura 2 - Curva de Sobrevida livre de recidiva através do método de Kaplan-Meier



Pacientes em risco	404	393	374	354	338	325	313	157	157	157	35	35
Taxa de sobrevida livre de evento (%)	100	97,3	92,8	87,9	84,1	80,9	77,9	76,8	76,8	76,8	74,2	74,2

Tabela 2 – Análise de Regressão de Cox univariada para avaliar fatores associados com a sobrevida global e livre de recidiva

Variáveis	Sobrevida global		Sobrevida livre de recidiva	
	Hazard Ratio (IC 95%)	P	Hazard Ratio (IC 95%)	P
Idade no diagnóstico (anos)	0,97 (0,95 – 0,99)	0,005	0,97 (0,95 – 0,99)	0,001
Idade atual (anos)	0,95 (0,92 – 0,97)	<0,001	0,95 (0,92 – 0,97)	<0,001
Tamanho do tumor				
Até 2 cm de diâmetro	1,00	-	1,00	-
Entre 2 e 5 cm de diâmetro	2,31 (1,08 – 4,93)	0,031	1,70 (1,03 – 2,81)	0,038
Mais que 5 cm de diâmetro	6,61 (2,69 – 16,3)	<0,001	4,08 (2,10 – 7,96)	<0,001
Qualquer tamanho com invasão de tórax ou pele	9,56 (4,13 – 22,2)	<0,001	6,55 (3,58 – 11,9)	<0,001
Grau histológico				
G1/G2	1,00	-	1,00	-
G3	3,27 (1,85 – 5,78)	<0,001	2,11 (1,41 – 3,17)	<0,001
Linfonodos				
Metástase em linfonodo (S)	6,81 (3,63 – 12,8)	<0,001	3,67 (2,43 – 5,55)	<0,001
Sem metástase em linfonodos	1,00	-	1,00	-
Tipo de cirurgia				
Setorectomia	1,00	-	1,00	-
Mastectomia	2,06 (1,19 – 3,57)	0,010	1,67 (1,10 – 2,53)	0,015
Invasão de pele	5,38 (2,76 – 10,5)	<0,001	4,87 (2,83 – 8,36)	<0,001
Invasão de mamilo	5,11 (2,29 – 11,4)	<0,001	4,49 (2,33 – 8,68)	<0,001
Multinodal	1,97 (1,01 – 3,83)	0,047	1,39 (0,80 – 2,42)	0,242
Presença de Carcinomas in-situ	1,16 (0,66 – 2,01)	0,608	1,17 (0,78 – 1,76)	0,456
Margem cirúrgica livre	0,65 (0,34 – 1,25)	0,199	0,84 (0,54 – 1,32)	0,449
Infiltrado inflamatório presente	1,17 (0,66 – 2,06)	0,590	1,29 (0,86 – 1,96)	0,221
Receptor de estrogênio	0,99 (0,98 – 0,99)	<0,001	0,99 (0,99 – 1,00)	0,001
Receptor de progesterona	0,98 (0,97 – 0,99)	<0,001	0,99 (0,99 – 1,00)	0,011
HER2 > 30%	1,37 (0,64 – 2,91)	0,417	1,20 (0,67 – 2,16)	0,535
Ki-67	1,03 (1,02 – 1,04)	<0,001	1,02 (1,01 – 1,03)	<0,001
Classificação molecular				
Luminal A	1,00	-	1,00	-
Luminal B	3,23 (1,54 – 6,79)	0,002	2,01 (1,23 – 3,26)	0,005
HER 2	3,12 (1,26 – 7,76)	0,014	1,80 (0,95 – 3,43)	0,073
Triplo negativo	5,37 (2,41 – 11,9)	<0,001	2,26 (1,24 – 4,13)	0,008

Tabela 3 – Análise de Regressão de Cox multivariada para avaliar fatores associados com a sobrevida global e livre de recidiva

Variáveis	Sobrevida global		Sobrevida livre de recidiva	
	Hazard Ratio (IC 95%)	P	Hazard Ratio (IC 95%)	P
Idade atual (anos)	0,96 (0,94 – 0,98)	<0,001	0,96 (0,95 – 0,98)	<0,001
Tamanho do tumor				
Até 2 cm de diâmetro	1,00	-	1,00	-
Entre 2 e 5 cm de diâmetro	1,21 (0,54 – 2,69)	0,642	1,25 (0,74 – 2,10)	0,410
Mais que 5 cm de diâmetro	3,40 (1,32 – 8,75)	0,011	3,09 (1,53 – 6,23)	0,002
Qualquer tamanho com invasão de tórax ou pele	3,56 (1,41 – 8,99)	0,007	4,34 (2,25 – 8,36)	<0,001
Linfonodos				
Metástase em linfonodo (S)	4,11 (2,06 – 8,21)	<0,001	2,58 (1,64 – 4,08)	<0,001
Sem metástase em linfonodos	1,00	-	1,00	-
Receptor de progesterona	0,99 (0,98 – 1,00)	0,043	-	-
Ki-67	1,02 (1,01 – 1,03)	0,002	1,01 (1,00 – 1,02)	0,008
Classificação molecular				
Luminal A	1,00	-	1,00	-
Luminal B	0,90 (0,40 – 2,02)	0,793	0,81 (0,45 – 1,45)	0,478
HER 2	1,20 (0,44 – 3,25)	0,722	1,06 (0,53 – 2,13)	0,865
Tripla negativo	1,24 (0,44 – 3,47)	0,679	1,08 (0,50 – 2,33)	0,843

O tamanho do tumor mais frequente, seguindo o sistema de classificação internacional validado pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela União Internacional de Controle do Câncer (UICC) e utilizado como ferramenta no estadiamento de neoplasias, o TNM, foi o classificado como T1, com tumores de até 2 cm de diâmetro, com uma ocorrência de 45% nas análises. Os tumores entre 2 e 5 cm de diâmetro, classificados como T2, corresponderam em 40,6% da amostra. Tumores com estádios T3 e T4 corresponderam aos outros 14,4%. Dos tumores classificados como T4 a invasão mais presente foi a de pele, com 5,9% de ocorrência. A invasão de mamilo teve uma frequência de 3,7% da amostra. Seguindo a graduação histológica modificada por Elston e Ellis²⁴ o grau histológico mais encontrado foi o grau II com 50,6%, correspondendo a tecidos moderadamente diferenciados, seguindo pelo grau III, com tecido pouco diferenciado em 35,7% da amostra e finalmente o grau I, com tecido bem diferenciado em 13,6% da amostra. Com relação ao comprometimento de linfonodo 32,9% apresentaram metástases em linfonodo. Com a evolução de técnicas adequadas de estadiamento e o uso de quimioterapia neoadjuvante a evolução das técnicas cirúrgicas permitiu, no tratamento do câncer de mama, a realização de cirurgias muitos mais conservadoras. Desta forma o procedimento cirúrgico mais frequente no estudo foi justamente a setorectomia correspondendo a 70,3% do perfil cirúrgico identificado na amostra. Neste perfil cirúrgico se manteve uma mediana de 0,3 cm de margem cirúrgica. Um total de 53,2% das pacientes apresentou o componente do carcinoma

in-situ. O infiltrado inflamatório estava presente em 33,7% das análises. Quanto aos receptores hormonais o receptor de estrogênio e progesterona, quando presentes, representaram uma mediana de 90 e 40 respectivamente. O HER2 $\geq 30\%$ ocorreu em 12,4% das análises. O índice de proliferação celular Ki-67 teve uma mediana de 10.

A classificação molecular mais frequente foi o Luminal A (48,3%), seguida pela Luminal B (27%) e HER2 e triplo negativo (ambas com 12,6%). A amostra apresentou 12,6% de óbito e um total de 23,3% de recidivas.

DISCUSSÃO

Assim como descrito na literatura²⁵ não foi encontrada nenhuma diferença ou evidência estatística positiva entre o desfecho das pacientes que realizaram setorectomia ao invés de mastectomia. Inclusive as pacientes que realizaram mastectomias tiveram 2,06 vezes mais ocorrências de óbito e 1,67 vezes mais recidivas do que as pacientes tratadas com cirurgias conservadoras. A cirurgia de tratamento do câncer de mama desenvolveu-se de tal maneira que de grandes cirurgias mutiladoras passaram a ressecções cirúrgicas mínimas sem impacto no prognóstico das pacientes¹¹.

O componente do carcinoma *in-situ* não demonstrou nenhuma significância estatística para o estudo, assim como as 33,7% das pacientes que apresentaram o infiltrado inflamatório.

Na análise de regressão de Cox univariada para avaliar os fatores como a sobrevida global e livre de recidiva, praticamente todos os fatores se associaram significativamente. A média de idade no diagnóstico foi de 55,4 anos. Semelhante a média de 56,8 anos que é relatada em outros estudos^{8,9}. Segundo a análise de regressão a idade foi associada a um risco de óbito ou recidiva de 0,95. Segundo a análise univariada os tumores classificados com T2 elevam em 2,31 vezes a possibilidade de óbito e 1,7 vezes a possibilidade de uma recidiva. Os tumores com mais de 5 cm de diâmetro, classificados como T3, pioram a sobrevida global e a sobrevida livre de recidiva em 6,61 e 4,08 vezes respectivamente quando comparados a tumores menores de 2 cm. Relativo aos tumores T4 a análise univariada aponta uma probabilidade de 9,56 vezes pior para sobrevida global e de 6,55 para sobrevida livre de recidiva. Um fato que reforça esta afirmação é que a invasão de pele representou uma elevação de 5,38 vezes a taxa de óbito e 4,87

vezes a possibilidade de uma recidiva. Da mesma maneira a invasão mamilar seguiu a lógica dos tumores classificados como T4, apresentando uma probabilidade levemente mais modesta com 5,11 vezes a possibilidade de óbito e 4,49 vezes a possibilidade de recidiva. O tamanho do tumor compromete o prognóstico favorável em lesões maiores (>2 cm), principalmente por comprometerem em mais de 70% o sistema linfático local^{26, 10, 27}.

O aumento de 1% nos valores de ki-67 aumenta, em média, 2% e 1% o risco de óbito e recidiva, respectivamente. Tal fator é inversamente proporcional à sobrevida de pacientes com câncer de mama²¹. A elevação do Ki-67 não está relacionada apenas à proliferação das células tumorais. Ele também está associado com a proliferação de vasos sanguíneos fundamentais para o crescimento e processo de metástase, visto que sem um suporte vascular minimamente adequado uma neoplasia não conseguiria exceder 2-3mm^{10,28}. A proliferação de células tumorais está mais do que relacionada com o prognóstico em muitos tumores. A agressividade reconhecida do tumor luminal B quando comparada com o luminal A é provavelmente relacionada ao Ki-67. Ele é um antígeno nuclear presente nas fases ativas de todo o ciclo celular com exceção da fase G0 (repouso). Mas apesar do Ki-67 ser reconhecidamente fundamental para a construção de um prognóstico ele não pode ser utilizado como um critério fundamental, visto que o câncer de mama está relacionado com toda uma série de fatores que em conjunto determinam o prognóstico de cada paciente²⁰.

Apenas os tumores de grau histológico G3 apresentaram um valor significativo de óbito ou recidiva de 3,27 e 2,11 vezes respectivamente. Confirmando que a razão disso é a facilidade da indução à apoptose celular pós-quimioterapia nas células do câncer de mama de grau histológico I e II²⁹.

A presença de metástase em linfonodos pela análise univariada eleva em 6,81 vezes a probabilidade de óbito e em 3,67 o risco de recidiva.

A probabilidade de óbito só se mostrou estatisticamente maior nos tumores triplo negativo, com uma probabilidade de 5,37 vezes maior para o óbito e 2,26 vezes maior para recidiva em pacientes que apresentaram esta classificação. Embora o tumor triplo negativo atinja, em muitas oportunidades, uma resposta patológica completa isso não se traduz a uma melhor sobrevida²⁰. Este dado também foi de encontro à afirmação que o câncer de mama triplo negativo apresenta o pior prognóstico com uma sobrevida livre de doença entre 14 e 17,8 meses. Seu

prognóstico reservado está relacionado em grande parte pelo fato desta classe de neoplasia de mama não possuir terapia alvo específica³⁰.

O subtipo luminal B apresentou o segundo pior prognóstico na análise univariada. Ele apresentou uma probabilidade de 3,23 vezes maior de óbito e 2,01 de recidiva quando comparado com o luminal A. Dados que superam negativamente até mesmo os tumores HER2 ao qual apresentou uma sobrevida global 3,12 vezes pior e sobrevida livre de recidiva de 1,80 vezes pior quando comparado ao luminal A. O prognóstico dos tumores HER2 foi melhor quando comparado ao luminal B. Este fato pode estar relacionado ao tratamento realizado nos pacientes HER2, pois tumores HER2 apresentam resultados mais satisfatórios quando são realizados tratamentos neoadjuvantes agressivos que beneficiam as pacientes com esta classe de câncer de mama³¹.

A classificação luminal A se mostrou com os melhores prognósticos. Provavelmente relacionado à presença do receptor de progesterona. Tal receptor apresentou uma relação positiva se mostrando um fator independentemente associado sendo que o aumento desse receptor reduz o risco de óbito em 1%. Confirmando os resultados de estudos recentes que relatam sobre a associação de prognósticos significativamente favoráveis nos tumores que apresentam receptores de estrogênio positivos^{10,28,32}.

Na análise multivariada não foi encontrada relevância estatística na classificação molecular.

Na análise multivariada o aumento de um ano de idade reduz, em média, 4% a probabilidade de óbito ou recidiva. O óbito em até 10 anos está relacionado diretamente com a associação de dois fatores, o comprometimento de linfonodo e a faixa etária de 60 anos ou mais⁹.

Os tumores com mais de 5 cm de diâmetro e classificados como T3, quando analisados na análise multivariada, elevam a probabilidade em 3,5 vezes o risco de óbito ou recidiva.

Segundo a análise multivariada a presença de metástase em linfonodos eleva o risco de óbito e recidiva em 4,78 e 2,63 vezes respectivamente. Algo diferente do que foi encontrado na literatura¹⁰.

CONCLUSÃO

A classificação molecular demonstrou que entre os fatores preditivos o tumor triplo negativo é o que possui a pior sobrevida global e risco de recidiva. A classificação luminal A apresenta a melhor sobrevida. A presença elevada de Ki-67 mostrou-se como um fator de referência para um pior prognóstico. A classificação molecular luminal B apresentou o segundo pior prognóstico, superando os tumores HER-2. Entre os fatores prognósticos o tamanho do tumor, a metástase linfonodal e a invasão de pele se mostraram como os fatores de referência a um pior prognóstico e uma menor sobrevida global e livre de doença. São necessários novos estudos e a descobertas de novos marcadores que possam contribuir na construção de prognósticos ainda mais confiáveis.

REFERÊNCIAS

- 1 - Inca. Estatísticas do câncer [base de dados na internet]. Rio de Janeiro. 2019 [acesso em 15 Jan 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
- 2 – Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report: 2014, (3): 16-54.
- 3 - Tavassoli FA. Challenges in breast pathology: new twists on lod problems. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2009, 133(6): 852-4.
- 4 – Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. World J Clin Oncol. 2014, 5(3): 382-92.
- 5 - Freitas Junior R, Nunes RD, Martins E, Curado MP, Freitas NAMA, Soares LR, et al. Fatores prognósticos do câncer de mama e sobrevida global em cinco e dez anos na cidade de Goiânia, Brasil: estudo de base populacional. Rev Col Bras Cir. 2017, 44(5): 435-443.
- 6 - Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. Breast Cancer Res Treat. 2005, 90(2):127- 137.
- 7 - Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, Paula EC, et al.

Imunofenótipo e evolução do câncer de mama: entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009, 31(2):54-60.

8 - Aquino RGF, Pinheiro LGP, Ferreira MVP, Cavalcanti DIM, Oliveira ALS, Gomes NN, et al. Ductal carcinoma of the breast: morphological aspects according to the age. *J Bras Patol Med Lab.* 2015, 51(4):252-257.

9 – Ayala ALM, Anjos JC, Cassol GA, Hofelmann DA. Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014. *Ciência Saúde Coletiva.* 2019, 24(4): 1537-1550.

10 - Agarwal S, Singh A, Bagga PK. Immunohistochemical evaluation of lymphovascular invasion in carcinoma breast with CD34 and D2-40 and its correlation with other prognostic markers. *Indian J Pathol Microbiol* 2018, 61(1): 39-44.

11 - Oliveira Filho HR, Dória MT, Piato JRM, Soares Junior JM, Filassi JR, Baracat EC, et al. Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015, 37(7): 308-13.

12 – Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, *et al.* The Swedish Two-county trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am.* 2000, 38(4): 625-51

13 - Perou CM, Sorlie MB, Rijn MV, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000, 406(6797): 747-52.

14 -Ricci MD, Junqueira PAA. Marcadores moleculares em câncer de mama preditivos de metástases axilares. *Rev Assoc Med Bras.* 2008, 54(3): 189-201.

15 - Aquino RGF, Vasques PHD, Cavalcante DIM, Oliveira ALS, Oliveira BMK, Pinheiro LGP. Carcinoma ductal invasor: relação de características anatomopatológicas com a presença de metástases axilares em 220 casos. *Rev Col Bras Cir.* 2017, 44(2): 163-170.

16 - Hwang KT, Kim YA, Kim J, Chu AJ, Chang JH, Oh SW, et al. The influences of peritumoral lymphatic invasion and vascular invasion on the survival and recurrence according to the molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017, 163(1): 71-82.

17 - Buitrago F, Uemura G, Sena MCF. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Comunicação em ciências da saúde.* 2011, 22(1): 69-82.

18 - Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki-67 Index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009, 101(10):736-50.

19 - Shen S, Wu G, Xiao G, Du R, Hu N, Xia X, et al. Prediction model of lymphovascular invasion based on clinicopathological factors in chinese patients with invasive breast cancer. 2018, 97(43): 12973.

20 – Wang RX, Chen S, Huang L, Shao ZM. Predictive value and prognosis of matrix metalloproteinase MMP -9 in neoadjuvant chemotherapy for patients with triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2018,18(1): 1-8.

21 – Marwah N, Batra A, Marwah S, Gupta V, Shakya S, Sem R. Correlation of proliferative index with various clinicopathologic prognostic parameters in primary breast carcinoma: A study from North India. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2018, 14(3): 537-542.

22 - Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. *Journal of the American Statistics Association.* 1958, 53: 457-481.

23 - Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of Royal Statistical Society Series B.* 1972, 43: 187-220.

24 - Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 2002,41(3A): 154-61.

25 - Bhatti ABH, Jamshed A, Khan A, Siddiqui N, Muzaffar N, Shah MA. Comparison between Early and Late Onset Breast Cancer in Pakistani Women Undergoing Breast Conservative Therapy: is There any Difference? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014, 15 (13): 5331 – 6.

26 - Rosa LM, Radunz V. Taxa de sobrevida na mulher com câncer de mama: Estudo de Revisão. *Rev. Texto Contexto Enferm.* 2012, 21(4): 980-9.

27 - Costa Neto OF, Castro RB, Oliveira CV, Feitosa TVN, Alves Junior JJ, Cavalcante FP, et al. Fatores preditivos de metástases axilares em pacientes com câncer de mama e biópsia de linfonodo sentinela positivo. *Rev Col Bras Cir* 2017, 44(4): 391-396.

- 28 – Bujor IS, Cioca A, Ceaușu RA, Veaceslav F, Nica C, Cîmpean AM, et al. Evaluation of Vascular Proliferation in Molecular Subtypes of Breast Cancer. *In Vivo*. 2018, 32(1): 79-83.
- 29 – Pluta P, Jesionek Dk, kubicka JW, Pluta A, BrzozoWski K, Potemski P. SMaC protein expression as a potent favorable prognostic factor in locally advanced breast Cancer. *Pol J Pathol*. 2018, 69(1):33-41.
- 30 - Jafarian A, Tasbandi A, Gilan H, Sheikhi M, Roshan N. Evaluation of CD30/CD4/CD8 in triple-negative invasive ductal carcinoma of breast in association with clinicopathological prognostic factors. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2018, 61(4): 500.
- 31 - Cheang MCU, Rijn MVD, Nielsen TO. Gene expression. Profiling of breast cancer. *Annual Rev. of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2008, 3:67-97.
- 32 - Kraby MR, Valla M, Opdahl S, Haugen OA, Sawicka JE, Engstrom MJ, et al. The prognostic value of androgen receptors in breast cancer subtypes. *British Journal of Cancer*. 2018, 172(2): 283–296.

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da sobrevida livre de doença em pacientes com carcinoma de mama de acordo com os fatores prognósticos e preditivos imuno-histoquímicos: Um estudo de Coorte retrospectivo de 10 anos.

Pesquisador: DIOGO FERREIRA DUCATTI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 75751017.5.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.324.152

Apresentação do Projeto:

Será um estudo de coorte retrospectivo de 10 anos.

Serão avaliados os laudos patológicos das peças cirúrgicas e após a classificação serão buscados, via prontuários eletrônicos e prontuários físicos, os desfechos finais de cada caso. Serão excluídas pacientes que tenham histórico de outras neoplasias primárias, tanto antes quanto após o tratamento do câncer de mama.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Comparar os fatores prognósticos e preditivos patológicos com o desfecho de pacientes que submetidas a tratamentos por carcinoma de mama e tiveram as peças cirúrgicas analisadas no laboratório de patologia do Hospital Santa Rita entre os anos de 2004 até 2013.

Objetivo Secundário:

- Identificar as lacunas de carência de linhas de pesquisa para construção de conhecimento sobre o tema;
- Relacionar o tempo de sobrevida livre de doença em pacientes com carcinoma de mama em relação aos fatores prognósticos do tamanho tumoral, idade e comprometimento de linfonodos;
- Avaliar o tempo de sobrevida livre de doença de acordo com os fatores preditivos da

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.324.152

classificação molecular por imunifentipagem.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Identificação dos pacientes aos quais terão seus prontuários e laudos patológicos analisados. Para evitar esta ocorrência todos os pacientes será enumerados de forma aleatória em uma planilha e sempre serão identificados apenas os números da planilha, sem quaisquer outros dados que seja possível identificar o paciente.

Benefícios:

Construir conhecimento a partir dos dados obtidos pela pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, porque visa a construção de conhecimentos a partir dos dados obtidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados e adequados, conforme resolução vigente 466/12.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 2.324.152

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_956629.pdf	05/09/2017 18:18:28		Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	05/09/2017 18:16:50	DIOGO FERREIRA DUCATTI	Aceito
Folha de Rosto	folharostopdf.pdf	07/08/2017 19:24:39	DIOGO FERREIRA DUCATTI	Aceito
Outros	usodadosdig.jpg	31/07/2017 19:42:00	DIOGO FERREIRA DUCATTI	Aceito
Outros	isencaodig.jpg	31/07/2017 19:40:59	DIOGO FERREIRA DUCATTI	Aceito
Outros	inscricaodig.jpg	31/07/2017 19:40:28	DIOGO FERREIRA DUCATTI	Aceito
Outros	autorizacaodig.jpg	31/07/2017 19:38:58	DIOGO FERREIRA DUCATTI	Aceito
Orçamento	orcamentodig.jpg	31/07/2017 19:35:26	DIOGO FERREIRA DUCATTI	Aceito
Cronograma	cronogramadig.jpg	31/07/2017 19:34:55	DIOGO FERREIRA DUCATTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	11/07/2017 18:30:34	DIOGO FERREIRA DUCATTI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 10 de Outubro de 2017

Assinado por:
ELIZETE KEITEL
(Coordenador)

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br