

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

**Jader Burtet**

**Fatores preditores de positividade do  
linfonodo sentinela em pacientes com  
neoplasia maligna da mama.**

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

**Porto Alegre**

**2014**

**Jader Burtet**

# **Fatores preditores de positividade do linfonodo sentinela em pacientes com neoplasia maligna da mama.**

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

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Galeano Zettler

**Porto Alegre**

**2014**

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente ao meu orientador prof. Dr. Cláudio Galeano Zettler pela ajuda e comprometimento na condução deste trabalho. Agradeço também à residente Daiane Dorr pela incansável ajuda na coleta dos dados e nas questões burocráticas que permeiam a realização de trabalhos científicos neste país.

Gostaria de agradecer aos meus pais Antônio e Fátima que me ensinaram que a grande dignidade do ser humano é conquistada com trabalho competente e honesto. Cresci testemunhando a batalha diária de ambos e a excelência que desenvolveram e ainda desenvolvem suas atividades profissionais. Obrigado por estarem sempre ao meu lado em todas as horas, me apoiando em todas as decisões, ensinando o certo e o errado, mas deixando que eu escolha o caminho.

Agradeço aos meus irmãos Jáison e Jaíse por estarem presentes sempre nas horas de alegria e também nas difíceis. Obrigado por serem as pessoas do meu passado que estarão sempre me apoiando também no meu futuro.

Agradeço aos meus sogros Gilberto e Regina pela grande ajuda com meu filho nos difíceis dias de redação desta dissertação. Obrigado por estarem presentes na minha vida e por cuidar da coisa mais preciosa que tenho.

À Ana Francisca, minha esposa, parceira e companheira dedico todo o meu amor e minha gratidão por todos os momentos que vivemos juntos há 9 anos. Obrigado pelo amor que dedica a mim e ao nosso filho. Obrigado também por organizar a minha vida, a minha casa, a minha empresa, o meu consultório e, também, por aguentar o meu mau-humor nas horas de sobrecarga física e emocional.

Ao Dudu, meu filho querido, desejo o amor mais intenso do mundo e a certeza de que farei o meu melhor como pai e exemplo para a tua vida. Você veio para trazer

alegria e muita luz para o nosso mundo.

Por fim, agradeço às pacientes que confiaram no meu trabalho e que são o objetivo pelo qual estudo e me dedico. Obrigado por estarem sempre fortes, destemidas e com alma indelével nesta batalha diária contra o câncer de mama. À Deus, obrigado por me permitir a mais apaixonante, intensa e desafiadora tarefa de ser médico.

## **Resumo**

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente na população feminina no estado do Rio Grande do Sul. Diversos fatores podem estar associados ao prognóstico desta neoplasia. Esta dissertação visa determinar os fatores preditores de metástases no linfonodo sentinela de pacientes com neoplasia maligna da mama. Trata-se de um estudo transversal que relaciona características clínicas, patológicas e imunoistoquímicas do tumor com a probabilidade de metástases no linfonodo sentinela no exame transoperatório de congelação. Foram incluídas no estudo 133 pacientes atendidas no hospital materno infantil Presidente Vargas de Porto Alegre de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2013. A média de idade das pacientes com linfonodo sentinela positivo foi de 56,6 anos e com linfonodo sentinela negativo foi de 58,8 anos. Não houve diferença estatística entre o tamanho do tumor e a probabilidade de metástases no linfonodo sentinela. O tipo histológico do tumor, o grau de diferenciação histológica, os receptores hormonais, a presença do HER-2 e o subtipo molecular também não apresentaram correlação com a presença de metástase no linfonodo sentinela. A presença de invasão angiolinfática no espécime do tumor aumenta significativamente a probabilidade de positividade no linfonodo sentinela. Pacientes com invasão angiolinfática têm 80% a mais de probabilidade de apresentar metástase no linfonodo sentinela em relação às pacientes que não apresentaram este achado ( $p = 0,001$ ). A conclusão do estudo é que o único fator que apresenta correlação positiva com a ocorrência de metástase no linfonodo sentinela é a invasão angiolinfática.

## **Palavras-chave**

Câncer de mama. Linfonodo sentinela. Metástases. Tamanho tumoral. Receptores hormonais. Tipo histológico ductal. Tipo histológico lobular. Invasão angiolinfática.

## **Abstract**

*Breast cancer is the most frequent malignant neoplasm in female women in Rio Grande do Sul. Many factors can be associated with this neoplasm's prognosis. This dissertation aims to set the metastasis's predictive factors in sentinel node in patients with breast cancer. It's a transversal study that connect the tumor clinical, pathological and imunoistochemistry features with metastasis's probability in sentinel node during the frozen biopsy. We included in this study 133 patients attending the Presidente Vargas Hospital in Porto Alegre from 2008 to 2013. The patients with positive sentinel node mean age was 56,6 years and the negative sentinel node was 58,8. There was no significant statistic difference between tumor size and the probability of metastasis in sentinel node. The histological variant, the differentiation degree, the tumor hormone receptors status, the HER-2 status and the molecular subtype didn't have correlation with the presence of metastasis in sentinel node. The angyolymphatic invasion significantly increases the probability of metastasis in sentinel node. Patients with angyolymphatic invasion have 80% more chance to have sentinel node metastasis than patients without this condition ( $p = 0,001$ ). This study's conclusion is that the only factor associated with the probability of metastasis in sentinel node is the angyolymphatic invasion.*

## **Key-words**

*Breast cancer. Sentinel node. Metastasis. Tumor size. Hormonal receptors. Ductal histological variant. Lobular histological variant. Angyolymphatic invasion.*

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	08
1.1. IDADE DA PACIENTE.....	13
1.2. TAMANHO DO TUMOR.....	14
1.3. TIPO HISTOLÓGICO.....	17
1.4. GRAU HISTOLÓGICO.....	18
1.4. RECEPTORES HORMONAIIS.....	20
1.5. HER-2 OU C-ERB-B2.....	21
1.6. INVASÃO ANGIOLINFÁTICA.....	22
1.7 SUBTIPO MOLECULAR.....	23
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
3. OBJETIVOS.....	33
4. ARTIGO CIENTÍFICO .....	34
5. ANEXOS .....	60

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor de maior incidência entre as neoplasias malignas no sexo feminino no Rio Grande do Sul (RS).<sup>1</sup> Dentre os estados brasileiros, o RS apresenta a segunda maior incidência anual de câncer de mama desde 2007, ficando atrás somente do Rio de Janeiro. De acordo com as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a neoplasia maligna da mama é a segunda mais frequente no sexo feminino no Brasil, sendo menor somente que o câncer de pele não-melanoma.<sup>1</sup>

A neoplasia maligna da mama também é o segundo tumor de maior incidência nos Estados Unidos.<sup>2</sup> É a segunda causa de mortalidade por câncer em mulheres neste país, ficando atrás apenas do câncer de pulmão.<sup>2</sup>

Em função da elevada incidência desta neoplasia, esforços contínuos das equipes de saúde têm sido desenvolvidos para estimular a sua prevenção e o diagnóstico precoce. A Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) recomenda que a mamografia seja realizada a partir dos 40 anos como método universal de rastreamento.<sup>3</sup> Esta recomendação é consensual com as propostas pelo Colégio Americano de Radiologistas.<sup>4</sup> Quando o diagnóstico for realizado, o tratamento deve ser instituído de forma a oferecer o máximo de segurança oncológica com o menor número possível de sequelas.

Na grande maioria dos casos, o tratamento de primeira linha do câncer de mama é cirúrgico. Uma das técnicas cirúrgicas atuais consiste na ressecção da porção da mama acometida pelo tumor, denominada cirurgia conservadora ou setorectomia.<sup>5</sup> A outra técnica cirúrgica consiste na exérese completa da mama, denominada mastectomia ou tratamento radical.<sup>6</sup> Ambas as técnicas devem ser

acompanhadas da linfadenectomia axilar total ou da biópsia transoperatória do linfonodo sentinela (LS).<sup>7</sup>

A biópsia do LS é o procedimento padrão para determinar o *status* axilar em pacientes com câncer de mama em estádios precoces e com axila clinicamente negativa.<sup>7</sup> Esta técnica permite identificar o comprometimento linfonodal axilar pela neoplasia com baixa morbidade cirúrgica. A identificação do LS bem como o seu exame transoperatório de congelação permitem ao cirurgião indicar ou contraindicar a linfadenectomia axilar.<sup>7</sup>

O LS é o primeiro a receber a drenagem linfática proveniente da mama.<sup>8</sup> A maioria dos LS localiza-se na topografia da axila, uma vez que 97% da drenagem linfática mamária ocorre pelos linfonodos axilares ipsilaterais.<sup>7,8</sup> Dessa forma, dispensa-se a dissecação axilar nos casos em que o LS é negativo e indica-se a linfadenectomia axilar nos casos em que a biópsia é positiva para metástases.

A linfadenectomia axilar clássica consiste na dissecação dos três níveis de Berg (1º, 2º e 3º) e envio do material para exame anatomopatológico.<sup>7,8,9</sup> A realização deste procedimento está associada à maior morbidade pós-operatória. As principais complicações incluem seroma, hematoma, parestesias na face interna do braço ipsilateral, linfedema e escápula alada por lesão do nervo torácico longo.<sup>9</sup>

Além das complicações inerentes à linfadenectomia axilar, a presença de metástases no LS está associada à doença sistêmica e à diminuição da sobrevida global.<sup>8,9</sup> O *status* axilar é, tradicionalmente, o fator prognóstico de maior importância no risco de doença sistêmica.<sup>9</sup>

Atualmente, a grande controvérsia consiste na conduta frente às pacientes com câncer de mama inicial e LS positivo, já que o esvaziamento axilar é o responsável pela maior parte da morbidade associada às cirurgias mamárias.<sup>10</sup>

Ainda não é claro se o esvaziamento axilar altera a sobrevida de pacientes com câncer de mama em estádios iniciais. *Giuliano A. et al*<sup>10</sup> publicaram um grande ensaio clínico em que o objetivo foi determinar o efeito do esvaziamento axilar na sobrevida global em pacientes com metástase no LS tratadas com cirurgia conservadora, radioterapia e terapia sistêmica. Foram incluídas no estudo mulheres com câncer de mama invasivo estadiadas em T1 ou T2, axila clinicamente negativa e LS positivo (diagnosticado no exame transoperatório de congelação). Foram randomizadas 891 pacientes cujo resultado do LS foi positivo, dentre as quais 445 foram submetidas à linfadenectomia axilar e 446 não foram submetidas a este procedimento, somente à biópsia do LS. De fato, a sobrevida global em 5 anos foi de 92,5% no grupo submetido somente à biópsia do LS (IC95% 90–95,1) e 91,8% (IC95% 89,1–94,5) no grupo que foi submetido ao esvaziamento axilar ( $p= 0,25$ ). A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 83,9% (IC95% 80,2–87,9) no grupo submetido somente à biópsia do LS e 82,2% (IC95% 78,3–86,3) no grupo submetido ao esvaziamento axilar ( $p= 0,14$ ). A taxa de recidiva local em 5 anos foi 1,6% no grupo que realizou a biópsia do LS e 3,1% no grupo submetido ao esvaziamento axilar ( $p= 0,11$ ), não revelando diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Além dos desfechos duros já expostos, este estudo registrou 70% de complicações da linfadenectomia axilar *versus* 25% da biópsia do LS. As principais complicações foram dor, hematoma, infecção, parestesia e lesão do plexo braquial. Além disso, a biópsia do LS foi associada com menores taxas de infecção ( $p= 0,016$ ), seroma ( $p= 0,0001$ ) e parestesia ( $p= 0,0001$ ). O linfedema foi a principal complicação da cirurgia axilar com impacto negativo importante na qualidade de vida. A incidência dessa complicação com a biópsia do LS foi de 5% contra 13% com a linfadenectomia ( $p< 0,001$ ).

Um estudo multicêntrico americano, com 36 meses de acompanhamento, demonstrou que pacientes submetidas apenas à biópsia do LS apresentaram menor probabilidade de desenvolver linfedema comparado ao grupo de pacientes submetidos à biópsia do LS seguida de linfadenectomia (8% em comparação com 14%, respectivamente).<sup>11</sup>

Uma metanálise<sup>12</sup> abrangendo 30 estudos e envolvendo 7.151 pacientes em que a biópsia do LS foi positiva e o esvaziamento axilar foi omitido, em um acompanhamento médio de 45 meses, mostrou que a taxa de recorrência axilar é baixa e que a não realização do esvaziamento axilar pode ser seguro em casos selecionados de câncer de mama. No total, 41 pacientes desenvolveram recidivas locorregionais. Vinte e sete estudos<sup>12</sup> descreveram 3.468 pacientes com micrometástases, das quais 10 (0,3%) desenvolveram um episódio de recorrência locorregional. A taxa de recorrência axilar variou entre 0 e 3,7%. Dezesesseis estudos descreveram 3.268 pacientes com macrometástases, sendo que 24 (0,7%) recidivas axilares foram observadas. A taxa de recorrência axilar variou entre 0 e 7,1%. Entretanto, detalhes sobre o tipo de cirurgia e o tratamento adjuvante realizados estavam faltando na maioria dos estudos.<sup>12</sup>

Dessa forma, para que o esvaziamento axilar seja omitido garantindo uma melhora na qualidade de vida das pacientes, é necessário correlacionar fatores pré-cirúrgicos que possam ser preditores de positividade do LS. Espera-se que tumores de tamanhos maiores de 5 cm, indiferenciados, que apresentam negatividade para os receptores hormonais e positividade para invasão angiolinfática apresentem maior probabilidade de metástases no LS. O critério epidemiológico é a plausibilidade biológica. Entretanto, a literatura carece de dados mais robustos sobre esta associação.

Alguns fatores prognósticos podem estar relacionados à presença de metástases na cadeia linfonodal axilar. Considera-se como fatores prognósticos características inerentes à paciente ou ao tumor que estão relacionadas ao tempo de sobrevida global e ao tempo de sobrevida livre de doença.<sup>13</sup> Dessa forma, são importantes para antever a história natural da doença. Como exemplo podem ser citados a idade da paciente, o tamanho do tumor, o tipo histológico, o grau de diferenciação histológica e a presença de invasão angiolinfática.<sup>13</sup>

Alguns fatores preditivos também podem estar relacionados à presença de metástases na cadeia linfonodal axilar. São denominados fatores preditivos todas as características tumorais que direcionam o tratamento para determinada terapia-alvo.<sup>13</sup> Eles auxiliam na previsão de sucesso com determinada modalidade terapêutica. Como exemplos de fatores preditivos podem ser citados os receptores hormonais, a superexpressão do HER-2 e os subtipos moleculares.<sup>13</sup>

## 1.1. Idade da paciente

A idade da paciente no momento do diagnóstico do câncer de mama é considerada um fator prognóstico.<sup>14</sup> Dois estudos observacionais concluíram que pacientes com 35 anos ou menos apresentaram menor tempo de sobrevida livre de doença e maiores taxas de recidiva local e sistêmica do que pacientes com mais idade.<sup>15,16</sup> Nixon et al.<sup>15</sup> descreveram que os fatores de pior prognóstico (indiferenciação tumoral, invasão angiolinfática, necrose e componente intraductal extenso) tendem a diminuir à medida que aumenta a idade da paciente.

Albain et al.<sup>16</sup> realizaram um estudo de coorte histórica com 8738 pacientes do banco de dados de San Antonio, no estado americano do Texas. Os desfechos foram estudados em dois grupos: pacientes com 35 anos ou mais e pacientes com menos de 35 anos. Os resultados evidenciaram que as pacientes com 35 anos ou menos tiveram uma maior incidência de metástases linfonodais. Além disso, estas pacientes tiveram maior tamanho tumoral, maior incidência de frações em fase S do ciclo celular e anormalidades do p53 quando comparadas com mulheres com 35 anos ou mais. A análise multivariada identificou que a idade jovem da paciente (35 anos ou menos) é um fator prognóstico isolado, estatisticamente significativo, para risco de recidiva e morte por câncer de mama.

Já em um estudo de Love R. et al.<sup>17</sup>, 696 mulheres pré-menopausa foram separadas pelo mesmo ponto de corte do fator idade cronológica (35 anos ou mais e menos de 35 anos). Os resultados não mostraram diferenças no risco de metástases linfonodais em pacientes jovens e com 35 anos ou mais. Também não houve diferença estatística no tamanho do tumor quando correlacionado com a idade. Entretanto, mulheres com menos de 35 anos tiveram um número maior de tumores

indiferenciados (grau 3), maior número de tumores com receptores hormonais negativos e um aumento significativo de pacientes com tumores com superexpressão do HER-2. O estudo também concluiu que o desfecho mortalidade foi maior em pacientes com menos de 35 anos quando comparado às pacientes pré-menopausa com 35 anos ou mais.<sup>17</sup>

## 1.2. Tamanho tumoral

Apesar da heterogeneidade das apresentações clínicas do câncer de mama, o tamanho do tumor persiste um importante fator prognóstico.<sup>14</sup> Quanto maior o tamanho tumoral, maior o risco de recidiva local após o tratamento. A probabilidade de metástases no LS e o risco de doença sistêmica também são maiores.

*Ibrahim A. et al.*<sup>18</sup>, conduziram um estudo recente com 670 pacientes diagnosticadas com neoplasia maligna da mama. A amostra foi estratificada de acordo com o tamanho do tumor e as taxas de recidiva local. Os resultados evidenciaram que pacientes com tumores com 5 cm ou mais apresentaram uma maior incidência de recidiva local do que pacientes com tumores menores.

*Yuan N. et al.*<sup>19</sup> conduziram um estudo de caso-controle de janeiro de 2004 a janeiro de 2007 com o intuito de avaliar a sobrevida livre de doença em pacientes tratadas de câncer de mama e seguidas por 7 anos. As pacientes foram estratificadas de acordo com as variáveis tamanho do tumor, *status* linfonodal, tipo histológico e receptores hormonais. As variáveis tamanho do tumor e a presença de metástases no linfonodos axilares tiveram menor sobrevida livre de doença em 7 anos.

McGuire M. e Clark G.<sup>20</sup> realizaram uma análise do banco de dados de San

Antonio sugerindo um platô no risco de recorrência dos tumores entre 3 e 6 cm de diâmetro e uma diminuição significativa na sobrevida livre de doença para pacientes com linfonodos negativos e tumores maiores de 6 cm.

Tabela 1 – Tempo de sobrevida livre de doença em cinco anos por tamanho tumoral. Adaptado de McGuire W, Clark G.<sup>20</sup> *Prognostic factors and treatment decisions in axillary node negative breast cancer. New England Journal of Medicine* 1992; 326: 1756

Tamanho tumoral (cm)	Tamanho da amostra (número de pacientes)	Sobrevida livre de doença em 5 anos (%)
1 – 1,9	2.014	79
2 – 2,9	1.162	77
3 – 3,9	536	72
4 – 4,9	276	74
5 – 5,9	134	72
≥ 6	144	57

Abner A. et al.<sup>21</sup> estudaram uma coorte de 118 pacientes por um período de 134 meses. A sobrevida livre de doença em 10 anos foi 96% em pacientes com tumores com 1 cm ou menos e 72% para pacientes com tumores maiores de 1 cm ( $p = 0,001$ ).

O papel do tamanho tumoral costuma ser importante ao ponto de ser um dos critérios utilizados para a classificação TNM de estadiamento.<sup>22</sup> A tabela 2 evidencia a classificação atual do estadiamento do tumor pelo tamanho de acordo com o Instituto Nacional do Câncer.

Tabela 2 – Classificação do tamanho do tumor no estadiamento TNM.<sup>22</sup> Adaptado de Instituto nacional do câncer (INCA). TNM – Classificação dos Tumores Malignos 2014.

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : Tis (CDIS) Carcinoma ductal <i>in situ</i> Tis (CLIS) Carcinoma lobular <i>in situ</i> Tis (Paget) Doença de Paget do mamilo sem tumor na mama
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão. T1mic Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão T1a Com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão T1b Com mais de 0,5 cm, até 1 cm em sua maior dimensão T1c Com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele, somente como descritos em T4a a T4d  Nota: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais, músculo serratil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.  T4a Extensão à parede torácica  T4b Edema (inclusive "pele de laranja" 'peau d'orange'), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama  T4c Ambos (T4a e T4b), acima  T4d Carcinoma inflamatório

### 1.3. Tipo Histológico

São reconhecidos variados tipos histológicos de câncer de mama. O tipo histológico ductal responde pela maioria das neoplasias malignas da mama.<sup>23</sup> O segundo subtipo mais frequente é o lobular.<sup>23</sup> Os tipos especiais que correspondem ao medular, mucinoso, papilar e cribiforme apresentam menor prevalência.

Tradicionalmente, o tipo histológico ductal tem a apresentação anátomo-patológica de células tumorais arranjadas em trabéculas de vários tamanhos ou lâminas sólidas.<sup>24</sup> Os focos de necrose são evidentes em alguns casos e podem ser extensos. Citologicamente, as células do tumor variam daquelas mostrando um pequeno desvio das células epiteliais mamárias normais até aquelas que exibem um pleomorfismo celular marcante e atipia nuclear.<sup>24</sup> A atividade mitótica pode variar de imperceptível até marcante. A desmoplasia estromal é invisível ou mínima.<sup>24</sup>

O tipo histológico lobular constitui o segundo tipo mais frequente de câncer de mama invasivo.<sup>23,24</sup> A forma histológica clássica de apresentação do carcinoma lobular é caracterizada por pequenas células neoplásicas relativamente uniformes que invadem unicamente o estroma. Estas células circundam os ductos mamários como alvos. Os núcleos são pequenos, mostram uma pequena variação no tamanho e as figuras mitóticas são infrequentes.<sup>24</sup> Uma pequena proporção das células do tumor tem a conformação em anel de sinete. Tanto o carcinoma lobular invasor quanto o *in situ* apresentam a perda da molécula de adesão E-caderina, devido a mutações no gene que codifica esta proteína.<sup>24</sup>

Arpino et al.<sup>25</sup> compararam 4.140 casos de carcinoma lobular infiltrativo com 45.169 de ductal infiltrativo. Os autores concluíram que o padrão lobular está associado com idade mais avançada, tamanhos tumorais maiores e tem maior probabilidade de metástases para ovários e sistema gastrointestinal. Entretanto, a

sobrevida livre de doença em 5 anos foi 85,7% para o lobular e 83,5% para o ductal, ou seja, praticamente a mesma. Também não houve diferença no risco de comprometimento linfonodal.<sup>25</sup>

Chadha M et al.<sup>42</sup> estudaram 263 pacientes com câncer de mama e correlacionaram o tipo histológico com o *status* axilar. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tipo histológico e a presença de metástases nos linfonodos axilares.

#### 1.4. Grau de diferenciação histológica

O grau de diferenciação histológica mais utilizado pelos patologistas no mundo é chamado NCHC (*Nottingham Combined Histologic Grade*), proposta por Elston e Ellis.<sup>23</sup> Trata-se de uma avaliação da formação tubular, características nucleares e índice mitótico do tumor. Cada característica recebe uma pontuação (tabela 3).

Tabela 3 – Graduação da diferenciação histológica proposta por Elston e Ellis.<sup>23</sup>

<b>Formação tubular</b>	<b>Pontos</b>
Maioria do tumor (> 75%)	1
Moderada (10-75%)	2
Pouca ou nenhuma (<10%)	3
<b>Pleomorfismo nuclear</b>	
Pequenos, regulares e uniformes	1
Aumento moderado do tamanho e da variabilidade	2
Marcada variação	3

<b>Contagem mitótica</b>	
0-11	1
12-22	2
>23	3

Se a pontuação somar de 3 a 5 pontos, tem-se o grau histológico 1. De 6 a 7 pontos, grau 2. Se a pontuação for 8 a 9 pontos, tem-se o grau histológico 3.<sup>23</sup> De acordo com o grau de diferenciação histológica, os tumores são classificados em:

Grau 1 – bem diferenciados

Grau 2 – moderadamente diferenciados

Grau 3 – pouco diferenciados

O grau de diferenciação histológica normalmente é discriminado no momento da biópsia.<sup>13,23</sup>

Elston e Ellis aplicaram estes critérios em 1.831 pacientes e verificaram que pacientes com tumores grau 1 têm sobrevida livre de doença maior do que os de graus 2 e 3.<sup>26</sup>

Já Frkovic-Grazio e Bracko<sup>27</sup> estudaram uma amostra de 270 pacientes com seguimento de 13 anos, verificando as seguintes percentagens de sobrevida livre de doença: grau 1 – 96%, grau 2 – 70% e grau 3 – 78%.

No estudo de Chadha M et al.<sup>42</sup> também houve diferença estatisticamente significativa entre o grau nuclear e a presença de metástases nos linfonodos axilares. Pacientes com tumores pouco diferenciados (grau 3) e moderadamente diferenciados (grau 2) tiveram uma maior incidência de metástases nos linfonodos axilares.

## 1.5. Receptores Hormonais

O câncer de mama é tradicionalmente considerado uma neoplasia hormoniodependente.<sup>13</sup> Os estrogênios são reconhecidos como agentes estimuladores da proliferação celular mamária. O estradiol liga-se aos seus receptores nas células epiteliais mamárias induzindo a produção de fatores de crescimento autócrino.<sup>13</sup>

São reconhecidos dois tipos de receptores de estrogênio (RE): RE alfa e RE beta. Ambos são transcritos por diferentes genes, localizados nos cromossomos 6 e 14, respectivamente.<sup>13</sup>

A avaliação dos RE no câncer de mama é preferencialmente realizada pela imuno-histoquímica.<sup>28</sup> Normalmente, se avalia somente a presença do RE alfa, o qual é considerado positivo quando a percentagem de células que o apresentem for superior a 1%.

Estudos observacionais evidenciaram que casos de câncer de mama com RE positivos costumam apresentar evolução mais favorável, com maior sobrevida livre de doença do que os com RE negativos.<sup>29</sup> Alguns estudos chegam a inferir que a presença dos RE seja, na verdade, um indicador de crescimento tumoral mais lento.<sup>29</sup>

Os receptores de progesterona (RP) são codificados por um único gene.<sup>30</sup> A sua identificação também é realizada pelo painel imuno-histoquímico. Os RP são proteínas cuja síntese possivelmente é regulada pelos RE. A sua presença indica que os RE estão presentes e funcionais.<sup>24,30</sup> Horwitz et al.<sup>31</sup> concluíram que pacientes que expressam RP juntamente com RE apresentam maiores taxas de resposta ao tamoxifeno e às outras terapias endócrinas do que somente as que

expressam RE. Níveis de RP mais elevados estão associados a uma resposta maior à hormonioterapia, um maior tempo de sobrevida livre de doença e um maior tempo de sobrevida global.<sup>31</sup>

Apesar de tradicionalmente serem classificados como fatores preditivos, os RE também podem ser considerados como fatores prognósticos.<sup>33</sup> O seu enquadramento como fatores prognósticos reside no fato de que casos com RE positivos costumam exibir evolução mais favorável, com melhor sobrevida livre de doença do que os com RE negativos.<sup>13</sup> A classificação dos receptores hormonais como fatores preditivos remete à hormonioterapia. Os moduladores seletivos dos receptores do estrogênio como tamoxifeno e inibidores da aromatase são uma importante ferramenta adjuvante no tratamento do câncer de mama. Estão indicados para as pacientes que apresentam positividade para os receptores hormonais nos espécimes tumorais.

Um número pouco significativo de pacientes apresenta negatividade para RE e positividade para RP. Tal fenômeno pode ser devido a um falso-negativo ao determinar o status do RE. De qualquer forma, a terapia alvo com tamoxifeno ou outras terapias endócrinas persistem indicadas nestes casos.<sup>32</sup>

#### 1.6. HER-2 ou *c-erb-B2*

O HER-2 é um proto-oncogene localizado no braço longo do cromossomo 17. Ele codifica uma proteína transmembrana com atividade intrínseca de quinase homóloga ao receptor de crescimento epidérmico.<sup>33</sup> A detecção do HER-2 pode ser através da identificação da proteína de membrana pela imuno-histoquímica e análise qualitativa por coloração. Os tumores podem ser classificados como 0 (ausência de

coloração de membrana), +1 (fracamente positivo), +2 (positividade intermediária) e +3 (fortemente positivo).<sup>33</sup> Na prática, considera-se como negativo para o HER-2 pacientes com ausência de coloração ou fracamente positivo e como positivo para o HER-2, pacientes com coloração fortemente positiva. Amostras de espécimes tumorais de pacientes com positividade intermediária são encaminhadas para o teste de amplificação gênica por imunofluorescência. A definição deste teste comprovará se a paciente será considerada positiva ou negativa para o HER-2.

A expressão do HER-2 está associada a uma maior agressividade tumoral, taxas de recidiva mais altas e maior mortalidade.<sup>33</sup> Ross et al.<sup>34</sup> identificaram redução importante da sobrevida global em pacientes com superexpressão do HER-2 quando comparadas a pacientes sem expressão deste gene.

A expressão do HER-2 é considerada um fator preditivo. O desenvolvimento de terapias-alvo com anticorpos monoclonais que se ligam ao HER-2 inibindo a proliferação e o crescimento celular tornou o HER-2 um fator preditivo. A grande droga representante desta classe é o trastuzumab.<sup>43</sup>

### 1.7. Invasão angiolinfática

A invasão angiolinfática é definida pelo achado de êmbolos tumorais em vasos sanguíneos e/ou linfáticos a pelo menos um campo microscópico de grande aumento de um dos limites do tumor.<sup>35</sup> A avaliação deve ser realizada nos tecidos circundantes da neoplasia com cuidado especial na diferenciação entre os artefatos da lâmina e os verdadeiros êmbolos tumorais nos espaços linfovasculares.

Barth A. et al.<sup>36</sup>, analisaram 918 pacientes com câncer de mama em Van Nuys no estado americano da Califórnia entre 1979 e 1995. O objetivo foi associar

dez fatores prognósticos e preditivos (tamanho do tumor, invasão linfovascular, grau nuclear, fração de tumores em fase S, ploidia, possibilidade de palpação do tumor no exame físico, idade da paciente, receptores hormonais, HER-2 e tipo histológico) com a presença de metástases no LS. Em relação às pacientes que apresentavam o fator invasão angiolinfática presente no espécime tumoral, 46% das pacientes apresentaram LS positivo para metástases e somente 19% apresentaram este mesmo desfecho quando a invasão angiolinfática era ausente. Os autores identificaram com fator preditor de metástases no LS a presença de invasão linfovascular ( $p = 0,0001$ ).

Munzone et al.<sup>37</sup> estudaram uma amostra de 3729 pacientes com metástases na cadeia linfonodal. Os resultados identificaram que pacientes com invasão angiolinfática no exame anátomo-patológico tiveram uma correlação positiva com a presença de metástases em 4 ou mais linfonodos na cadeia linfonodal axilar ( $p < 0,0001$ ).

No estudo de Chadha M et al.<sup>42</sup>, com amostra de 263 pacientes, também houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de invasão angiolinfática e a probabilidade de metástases nos linfonodos axilares ( $p < 0,001$ ).

## 1.8. Subtipos moleculares

Uma nova classificação se baseia no perfil molecular do tumor.<sup>38,39</sup> A amplificação do DNA dos principais genes do tumor pela técnica de *microarrays* pode fornecer uma informação adicional sobre o comportamento tumoral. Pesquisas com amostras cirúrgicas foram capazes de detectar quatro perfis de expressão

gênica que transcrevem proteínas específicas do câncer de mama.<sup>39,40</sup> Algumas pacientes apresentavam amplificação de genes que transcrevem proteínas típicas das células epiteliais dos ductos mamários e, portanto, superexpressam os receptores hormonais. Estas pacientes foram classificadas como apresentando o subtipo molecular luminal.<sup>39</sup> Já as pacientes que superexpressavam genes relacionados ao c-*erb*-B2 foram classificadas como subtipo HER-2. As pacientes que apresentavam tumores que expressavam genes típicos das células mioepiteliais, como as citoqueratinas 5 e 6 por exemplo, foram classificadas como subtipo basal. Já as pacientes que apresentavam genes que codificam proteínas típicas do parênquima mamário foram classificadas como subtipo normal.<sup>40</sup> Estudos posteriores confirmaram que pacientes com subtipo molecular luminal tiveram maior sobrevida global e tempo de sobrevida livre de doença.<sup>41</sup> Já as pacientes com o subtipo HER-2 tiveram um prognóstico inferior ao luminal mas apresentavam um fator preditivo de resposta à terapia alvo com trastuzumab. O subtipo basal teve o pior prognóstico com altos índices de recidivas locais e sistêmicas e sem resposta a nenhuma terapia-alvo. O subtipo normal persiste com um curso clínico heterogêneo e com desfechos variáveis.

A descoberta desta nova classificação teve grande importância científica na categorização de risco da paciente com câncer de mama. No entanto, a técnica de *microarrays* envolve custos mais elevados e técnicas apropriadas de biologia molecular. Portanto, uma possibilidade de suposição do subtipo molecular é pela realização da imuno-histoquímica.<sup>41</sup> O painel imuno-histoquímico avalia basicamente a expressão de antígenos nas células tumorais. Portanto, a superexpressão de receptores hormonais na poderia classificar o tumor como subtipo luminal. Pacientes com subtipo luminal e expressão reduzida do índice de proliferação celular Ki67

(menor de 14%) são classificadas como luminal-A. Pacientes com receptores hormonais positivos e expressão do Ki67 em 14% ou mais são classificadas como luminal-B. A superexpressão de *c-erb-B2* com negatividade dos receptores hormonais classificam como subtipo HER-2. A positividade para os receptores hormonais assim como a concomitante presença de superexpressão do *c-erb-B2* classifica o tumor como subtipo luminal-HER-2. A negatividade para receptores hormonais e para o *c-erb-B2* bem como a positividade para as citoqueratinas basais 5 e 6 classifica o tumor como subtipo basal. A expressão de proteínas típicas do parênquima mamário classifica como subtipo mama normal. Estudos subsequentes confirmaram que a imuno-histoquímica é uma boa ferramenta para estimar o perfil molecular da neoplasia maligna da mama.<sup>41</sup>

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Instituto nacional do câncer (INCA). Estimativas de incidência 2014. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=RS>.
2. UNITED STATES OF AMERICA. The University of Texas. Md Anderson Cancer Center 2014. Houston: Md Anderson Cancer Center. Disponível em <http://www3.mdanderson.org/library/databases/statistics.html#>.
3. Vivian F, Torre G.. *Screening* mamográfico. "In": Boff R.. Manual de Mastologia: 1ª. Edição. Lorigraf; 2012. 85-87.
4. Sickles, EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, et al. ACR BI-RADS Mammography. "In": ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013. 62-84.
5. Vivian F., Torre G.. Cirurgia conservadora no câncer de mama. "In": Boff R. Manual de Mastologia: 1ª. Edição. Lorigraf; 2012. 381-384.
6. Viegas J., Vollbrecht B., Zerwes F.. Mastectomias. "In": Boff R. Manual de Mastologia: 1ª. Edição. Lorigraf; 2012. 375-380.
7. Piato J, Carvalho F., Costa P, Barros A.. Biópsia do linfonodo sentinela. "In": Câncer de Mama – Tratamento Multidisciplinar: 2ª. Edição. Dendrix; 2007. 98-117.

8. Pinotti J., Barros A., Piato J.. Linfonodo sentinela na predição do estado axilar. "In": Boff R.. Mastologia Aplicada: 1ª. Edição. Educ; 2001. 347-351.
9. Morrow M., Harris J.. Tratamento primário do câncer de mama invasivo. "In": Harris J. et. al. Doenças da mama. 2ª. Edição. Medsi; 2002. 621-676.
10. Giuliano A. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA.2011;305(6):569-75.
11. Ashikaga T, Krag DN, Land SR. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. J Surg Oncol 2010; 102:111
12. Andersson Y, de Boniface J, Jönsson PE. Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer. Br J Surg 2012; 99:226
13. Barros A., Buzaid A., Nimir C.. Fatores Prognósticos e Preditivos de Resposta. "In": Câncer de Mama – Tratamento Multidisciplinar: 2ª. Edição. Dendrix; 2007. 43-60.
14. Clark G.. Fatores prognósticos e preditivos. "In": Harris J. et al. Doenças da Mama. 2ª. Edição. Medsi; 2002. 587-620.

15. Nixon A., Neuberger D., Hayes D et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:888.
16. Albain K., Allred D, Clark G.. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there any differentials? *Journal of the National Cancer Institute Monograph*. 1994; 16:35.
17. Love R. et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002 Jan;2(4):294-8.
18. Ibrahim A; Salem MA; Hassan R.. Outcome of young age at diagnosis of breast cancer in South Egypt. *Gulf Journal Oncology*, Cairo, 2014 Jan, 1(15):76-83, Jan. 2014.
19. Yuan NA et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of triple-negative breast cancer patients. *Molecular and clinical oncology*, Urbana, USA, 2: 245-251, Feb. 2014.
20. McGuire W, Clark G.. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node negative breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 1756.
21. Abner A et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*. 1998 Dec 15;83(12):2502-8.

22. BRASIL. Instituto nacional do câncer (INCA). TNM – Classificação dos Tumores Malignos 2014. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/tratamento/tnm/exibe.asp?ID=6>

23. Boff R, Coelho C., Coelho G.. Anatomia patológica e citopatologia. "In": Boff R., Wisintainer F., Amorim G.. Manual de diagnóstico e terapêutica em Mastologia. 2ª. Edição. Mesa redonda; 2008. 45-52.

24. Schnitt S., Guidi A.. Patologia do Câncer de Mama Invasivo. "In": Harris J. et al. Doenças da Mama. 2ª. Edição. Medsi; 2002. 509-564.

25. Arpino G., Bardou V., Clark G.. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast 2004; 6: 149-156.

26. Elston C., Ellis I.. Pathological prognostic factors in breast cancer: The value of histologic grade in breast cancer – experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19:403-410.

27. Frkovic-Grazio S., Bracko M.. Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early pT1N0MO breast carcinoma. Journal of Clinical Pathology 2002; 55:88-92.

28. Harvey J., Clark G. Osborne C.. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 1474-1481.

29. Altman D, Lyman G.. Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998; 52: 298-303.

30. Shymala G et al. Impact of progesterone receptor on cell-rate decisions during mammary gland development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97:3044-3049.

31. Horwitz K et al.. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. *Science* 1975; 189:726.

32. Osborne C. et al.. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980; 46:2884.

33. Wisintainer F, Amorim G., Schuh F.. Imunoistoquímica. "In": Boff R., Wisintainer F., Amorim G.. *Manual de diagnóstico e terapêutica em Mastologia*. 2ª. Edição. Mesa redonda; 2008. 103-106.

34. Ross J, Fletcher J.. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor and target for therapy stem cells. *Oncologist* 1998; 3:237-252.
35. Carvalho F.. Carcinomas de mama – anatomia patológica. "In": Piato S., Piato J. – *Doenças da Mama*. Revinter, 2006. 124-144.
36. Barth A., Craig P., Silverstein M.. Predictors of axillary involvement by lymph node metastasis in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79:1918.
37. Munzone E. et al. Prognostic relevance of peritumoral vascular invasion in immunohistochemically defined subtypes of node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Aug;146(3):573-82.
38. Quackenbush, J. Microarray Analysis and Tumor Classification. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 354:2463-72.
39. Perou C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747–752.
40. Sotiriou C. et al. Gene-expression signatures in Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2009; 360:790-800.
41. Wirapati P., Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast*

Cancer Research, 2008; 10:65.

42. Chadha M. et al.. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer*. 1994 Jan 15;73(2):350–353.

43. Wisintainer F, Amorim G., Ruaro S.. Terapia-alvo para câncer de mama. "In": Boff R., Wisintainer F., Amorim G.. *Manual de diagnóstico e terapêutica em Mastologia*. 2ª. Edição. Mesa redonda; 2008. 135-141

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Principal**

O estudo teve como objetivo principal correlacionar fatores clínicos, patológicos e imuno-histoquímicos que possam ser preditores do *status* do linfonodo sentinela.

#### **3.2. Secundários**

Os objetivos secundários foram relacionar os fatores prognósticos idade da paciente, tamanho do tumor, tipo histológico, grau histológico e invasão angiolinfática com a probabilidade de metástases no LS. Além dos fatores prognósticos, também foram objetivos secundários relacionar fatores preditivos como receptores hormonais, HER-2 e subtipos moleculares com a probabilidade de metástases no LS.

#### **4. ARTIGO CIENTÍFICO**

### **FATORES PREDITORES DE POSITIVIDADE DO LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES COM NEOPLASIA MALIGNA DA MAMA**

**Burtet J, Zettler CG, Dorr DC, Rosa RF**

#### **Resumo**

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente na população feminina no estado do Rio Grande do Sul. Diversos fatores podem estar associados ao prognóstico desta neoplasia. Esta dissertação visa determinar os fatores preditores de metástases no linfonodo sentinela de pacientes com neoplasia maligna da mama. Trata-se de um estudo transversal que relaciona características clínicas, patológicas e imuno-histoquímicas do tumor com a probabilidade de metástases no linfonodo sentinela no exame transoperatório de congelação. Foram incluídas no estudo 133 pacientes atendidas no hospital materno infantil Presidente Vargas de Porto Alegre de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2013. A média de idade das pacientes com linfonodo sentinela positivo foi de 56,6 anos e com linfonodo sentinela negativo foi de 58,8 anos. Não houve diferença estatística entre o tamanho do tumor e a probabilidade de metástases no linfonodo sentinela. O tipo histológico do tumor, o grau de diferenciação histológica, os receptores hormonais, a presença do HER-2 e o subtipo molecular também não apresentaram correlação com a presença de metástases no linfonodo sentinela. A presença de invasão angiolinfática no espécime do tumor aumenta significativamente a probabilidade de positividade no linfonodo sentinela. Pacientes com invasão angiolinfática têm 80% a mais de probabilidade de apresentar metástases no linfonodo sentinela em relação às pacientes que não apresentaram este achado ( $p = 0,001$ ). A conclusão do estudo é

que o único fator que apresenta correlação positiva com a ocorrência de metástases no linfonodo sentinela é a invasão angiolinfática.

### **Palavras-chave**

Câncer de mama. Linfonodo sentinela. Metástases. Tamanho tumoral. Receptores hormonais. Tipo histológico ductal. Tipo histológico lobular. Invasão angiolinfática. Fatores prognósticos. Fatores preditivos.

## **Abstract**

*Breast cancer is the most frequent malignant neoplasm in female women in Rio Grande do Sul. Many factors can be associated with this neoplasm's prognosis. This dissertation aims to set the metastasis's predictive factors in sentinel node in patients with breast cancer. It's a transversal study that connect the tumor clinical, pathological and imunoistochemistry features with metastasis's probability in sentinel node during the frozen biopsy. We included in this study 133 patients attending the Presidente Vargas Hospital in Porto Alegre from 2008 to 2013. The patients with positive sentinel node mean age was 56,6 years and the negative sentinel node was 58,8. There was no significant statistic difference between tumor size and the probability of metastasis in sentinel node. The histological variant, the differentiation degree, the tumor hormone receptors status, the HER-2 status and the molecular subtype didn't have correlation with the presence of metastasis in sentinel node. The angyolymphatic invasion significantly increases the probability of metastasis in sentinel node. Patients with angyolymphatic invasion have 80% more chance to have sentinel node metastasis than patients without this condition ( $p = 0,001$ ). This study's conclusion is that the only factor associated with the probability of metastasis in sentinel node is the angyolymphatic invasion.*

## **Key-words**

*Breast cancer. Sentinel node. Metastasis. Tumor size. Hormonal receptors. Ductal histological variant. Lobular histological variant. Angyolymphatic invasion. Prognostic factors. Predictive factors.*

## INTRODUÇÃO

O Rio Grande do Sul representa o segundo estado com a maior incidência de câncer de mama no Brasil segundo as estimativas recentes do Instituto Nacional do Câncer (INCA).<sup>1</sup> Tendo em vista a elevada incidência desta neoplasia, esforços contínuos das equipes de saúde têm sido desenvolvidos para estimular a sua prevenção e o seu diagnóstico precoce. Quando o diagnóstico for realizado, o tratamento deve ser instituído de forma a oferecer o máximo de segurança oncológica com o mínimo possível de toxicidade e de sequelas.

Na grande maioria dos casos, a abordagem terapêutica inicial do câncer de mama ainda é cirúrgica.<sup>2,3</sup> Uma das técnicas cirúrgicas atuais consiste na ressecção da porção da mama acometida pelo tumor, denominada cirurgia conservadora ou setorectomia.<sup>2</sup> A outra técnica cirúrgica consiste na exérese completa da mama, denominada mastectomia ou tratamento radical.<sup>3</sup> Ambas as técnicas são acompanhadas da linfadenectomia axilar total ou da biópsia transoperatória do linfonodo sentinela (LS).<sup>4</sup>

O LS é o primeiro a receber a drenagem linfática da mama. A maioria dos LS localiza-se na topografia da axila, uma vez que 97% da drenagem linfática mamária ocorre pelos linfonodos axilares ipsilaterais.<sup>4</sup> Dessa forma, dispensa-se a linfadenectomia axilar nos casos em que o LS é negativo e indica-se este procedimento nos casos em que a biópsia é positiva para metástases.<sup>4</sup> A ocorrência de metástases no LS está associada à doença sistêmica e à diminuição da sobrevida global.<sup>5,6</sup> O *status* axilar é o fator prognóstico de maior importância no risco de doença sistêmica.<sup>6</sup>

Alguns fatores prognósticos podem estar relacionados à presença de

metástases na cadeia linfonodal axilar. Conceitualmente, os fatores prognósticos são características inerentes à paciente ou ao tumor relacionados ao tempo de sobrevida global e ao tempo de sobrevida livre de doença.<sup>7</sup> Dessa forma, são importantes para antever a história natural da doença. Como exemplo podem ser citados a idade da paciente, o tamanho do tumor, o tipo histológico, o grau de diferenciação histológica e a presença de invasão angiolinfática.<sup>7</sup>

Os fatores preditivos também podem estar relacionados à presença de metástases na cadeia linfonodal axilar. São denominados fatores preditivos todas as características tumorais que auxiliam na previsão de sucesso com determinada modalidade terapêutica.<sup>7</sup> São considerados fatores preditivos os receptores hormonais, a presença do HER-2 e os subtipos moleculares.<sup>7</sup> Os fatores preditivos servem de alicerce para o desenvolvimento constante de terapias-alvo.<sup>8</sup>

A idade da paciente no momento do diagnóstico do câncer de mama é considerado um fator prognóstico.<sup>9</sup> Albain et al.<sup>10</sup> realizaram um estudo de coorte histórica com 8738 pacientes do banco de dados de San Antonio. Os desfechos foram estudados em dois grupos: pacientes com 35 anos ou mais e pacientes com menos de 35 anos. Os resultados evidenciaram que as pacientes com 35 anos ou menos tiveram maior incidência de metástases linfonodais. A conclusão dos autores foi que a idade jovem da paciente (35 anos ou menos) é um fator prognóstico isolado, estatisticamente significativo, para risco de recidiva e morte por câncer de mama. Love R. et al.<sup>11</sup> publicaram um estudo com uma amostra de 696 mulheres pré-menopáusicas separadas em dois grupos (35 anos ou mais e menos de 35 anos). Os resultados não mostraram diferença no risco de metástases linfonodais em pacientes jovens e com 35 anos ou mais. Também não houve diferença estatística no tamanho do tumor quando correlacionado com a idade. Entretanto,

mulheres com menos de 35 anos tiveram um número maior de tumores indiferenciados (grau 3), maior número de tumores com receptores hormonais negativos e um aumento significativo de pacientes com tumores com superexpressão do HER-2 ou c-erb-B2. O estudo também concluiu que o desfecho mortalidade foi maior em pacientes com menos de 35 anos quando comparado às pacientes pré-menopausa com 35 anos ou mais.

O tamanho do tumor persiste um importante fator prognóstico.<sup>9</sup> Quanto maior o tamanho tumoral, maior o risco de recidiva local após o tratamento. A probabilidade de metástases no LS e o risco de doença sistêmica também são maiores. *Yuan N. et al*<sup>12</sup> conduziram um estudo de caso-controle de janeiro de 2004 a janeiro de 2007 com o intuito de avaliar a sobrevida livre de doença em pacientes tratadas de câncer de mama e seguidas por 7 anos. As pacientes foram estratificadas de acordo com as variáveis tamanho do tumor, *status* linfonodal, tipo histológico e receptores hormonais. As variáveis tamanho do tumor e a presença de metástases no linfonodos axilares tiveram menor sobrevida livre de doença em 7 anos. *Abner A. et al*.<sup>13</sup> estudaram uma coorte de 118 pacientes por um período de 134 meses. A sobrevida livre de doença em 10 anos foi 96% em pacientes com tumores com 1 cm ou menos e 72% para pacientes com tumores maiores de 1 cm ( $p = 0,001$ ). *Chada M. et al*.<sup>14</sup> realizaram um estudo com 263 pacientes e analisaram fatores relacionados à probabilidade de metástases na cadeia linfonodal axilar. Os resultados mostraram uma maior probabilidade de metástases axilares em pacientes com tumores de 1 cm ou mais ( $p = 0,01$ ).<sup>14</sup>

Os tipos histológicos principais são o ductal e o lobular. *Arpino et al*.<sup>14</sup> compararam 4.140 casos de carcinoma lobular infiltrativo com 45.169 de ductal infiltrativo. Os autores concluíram que o padrão lobular está associado com idade

mais avançada, tamanhos tumorais maiores e tem maior probabilidade de metástases para ovários e sistema gastrointestinal. Entretanto, a sobrevida livre de doença em 5 anos foi 85,7% para o lobular e 83,5% para o ductal, ou seja, praticamente a mesma. Também não houve diferença no risco de comprometimento linfonodal.

O grau de diferenciação histológica mais utilizado pelos patologistas no mundo é chamado NCHC (*Nottingham Combined Histologic Grade*), proposta por Elston e Ellis.<sup>15</sup> Trata-se de uma avaliação objetiva da formação tubular, características nucleares e índice mitótico do tumor. Os resultados publicados por Chada M. et al.<sup>14</sup> mostraram uma maior probabilidade de metástases axilares em pacientes com tumores indiferenciados ( $p = 0,005$ ).<sup>14</sup> Elston e Ellis aplicaram estes critérios em 1.831 pacientes e verificaram que pacientes com tumores grau 1 têm sobrevida livre de doença maior do que os de graus 2 e 3.<sup>16</sup> Frkovic-Grazio e Bracko<sup>17</sup> estudaram uma amostra de 270 pacientes com seguimento de 13 anos, verificaram as seguintes percentagens de sobrevida livre de doença: grau 1 – 96%, grau 2 – 70% e grau 3 – 78%.

Os receptores hormonais são, tradicionalmente, um importante fator preditivo de resposta à endocrinoterapia.<sup>8</sup> São reconhecidos dois tipos de receptores de estrogênio (RE): RE alfa e RE beta. Ambos são transcritos por diferentes genes, localizados nos cromossomos 6 e 14, respectivamente.<sup>7</sup> A avaliação dos RE no câncer de mama é preferencialmente feita pela imuno-histoquímica.<sup>18</sup> Normalmente, se avalia somente a presença do RE alfa, o qual é considerado positivo quando a percentagem de células que o apresentam for superior a 1%. Estudos observacionais evidenciaram que casos com RE positivos costumam apresentar evolução mais favorável, com melhor sobrevida livre de doença do que os com RE

negativos. Alguns estudos chegam a inferir que a presença dos RE seja, na verdade, um indicador de crescimento tumoral mais lento.<sup>19</sup>

O HER-2 é um proto-oncogene localizado no braço longo do cromossomo 17. Ele codifica uma proteína transmembrana com atividade intrínseca de tirosina quinase homóloga ao receptor de crescimento epidérmico.<sup>20</sup> As formas de detecção do HER-2 podem ser através da detecção da proteína de membrana pela imunohistoquímica através da análise qualitativa por coloração. Os tumores podem ser classificados como 0 (ausência de coloração de membrana), +1 (fracamente positivo), +2 (positividade intermediária) e +3 (fortemente positivo).<sup>20</sup> A expressão do HER-2 está associada a uma maior agressividade tumoral, taxas de recidiva mais altas e maior mortalidade.<sup>20</sup> Ross et al.<sup>21</sup> identificaram redução importante da sobrevida global em pacientes com superexpressão do HER-2 quando comparadas a pacientes sem expressão deste gene.

A invasão angiolinfática é definida pelo achado de êmbolos tumorais em vasos sanguíneos e/ou linfáticos a pelo menos um campo microscópico de grande aumento de um dos limites do tumor.<sup>22</sup> A avaliação deve ser realizada nos tecidos circundantes da neoplasia com cuidado especial na diferenciação entre os artefatos da lâmina e os verdadeiros êmbolos tumorais nos espaços linfovasculares. Barth et al.<sup>23</sup> identificaram como fator preditor de metástases no LS a presença de invasão linfovascular ( $p = 0,0001$ ).

Uma nova classificação se baseia no perfil molecular do tumor.<sup>24,25</sup> A amplificação do DNA dos principais genes do tumor pela técnica de *microarrays* pode fornecer uma informação adicional sobre o comportamento tumoral. Pesquisas com amostras cirúrgicas foram capazes de detectar quatro perfis de expressão gênica que transcrevem proteínas específicas do câncer de mama.<sup>25,26</sup> Algumas

pacientes apresentavam amplificação de genes que transcrevem proteínas típicas das células epiteliais dos ductos mamários e, portanto, superexpressam os receptores hormonais. Estas pacientes foram classificadas como apresentando o subtipo molecular luminal. Já as pacientes que superexpressavam genes relacionados ao *c-erb-B2* foram classificadas como subtipo HER-2. As pacientes que apresentavam tumores que expressavam genes típicos das células mioepiteliais, como as citoqueratinas 5 e 6 por exemplo, foram classificadas como subtipo basal. Já as pacientes que apresentavam genes que codificam proteínas típicas do parênquima mamário foram classificadas como subtipo mama normal.<sup>26</sup> Estudos posteriores confirmaram que pacientes com o subtipo molecular luminal tiveram melhor sobrevida global, tempo livre de doença e resposta à terapia alvo com tamoxifeno.<sup>27</sup> Já as pacientes com o subtipo HER-2 tiveram um prognóstico inferior ao luminal mas apresentavam um fator preditivo de resposta à terapia alvo com trastuzumab. O subtipo basal teve o pior prognóstico com altos índices de recidivas locais e sistêmicas e sem resposta a nenhuma terapia-alvo. O subtipo normal persiste com um curso clínico heterogêneo e com desfechos variáveis.

A descoberta desta nova classificação teve grande importância científica na categorização de risco da paciente com câncer de mama. No entanto, a técnica de *microarrays* envolve custos mais elevados e técnicas apropriadas de biologia molecular. Portanto, uma possibilidade de suposição do subtipo molecular é pela realização da imuno-histoquímica.<sup>27</sup> O painel imuno-histoquímico avalia basicamente a expressão de antígenos nas células tumorais. Portanto, a superexpressão de receptores hormonais na poderia classificar o tumor como subtipo luminal. Pacientes com subtipo luminal e expressão reduzida do índice de proliferação celular Ki67 (menor de 14%) são classificadas como luminal-A. Pacientes com receptores

hormonais positivos e expressão do Ki67 em 14% ou mais são classificadas como luminal-B. A superexpressão de *c-erb-B2* com negatividade dos receptores hormonais classificam como subtipo HER-2. A positividade para os receptores hormonais assim como a concomitante presença de superexpressão do *c-erb-B2* classifica o tumor como subtipo luminal-HER-2. A negatividade para receptores hormonais e para o *c-erb-B2* bem como a positividade para as citoqueratinas basais 5 e 6 classifica o tumor como subtipo basal. A expressão de proteínas típicas do parênquima mamário classifica como subtipo mama normal. Estudos subsequentes confirmaram que a imuno-histoquímica é uma boa ferramenta para estimar o perfil molecular da neoplasia maligna da mama.<sup>27</sup>

## **MATERIAIS E MÉTODO**

### **Delineamento do Estudo**

Este é um estudo transversal, portanto, a medida de associação utilizada foi a razão de prevalências.

### **População em estudo**

Todas as pacientes que tiveram diagnóstico de câncer de mama e que foram submetidas à biópsia do LS no período de 01 de Janeiro de 2008 a 31 de Dezembro de 2013 no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas de Porto Alegre, RS. Ao total, 133 pacientes foram tratadas nesta instituição no intervalo de tempo discriminado. O cálculo da amostra foi baseado em trabalhos que encontraram significância estatística com número semelhante de pacientes.<sup>13,14</sup>

## **Crêterios de inclusão**

Foram incluídas na pesquisa todas as pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante (componente invasor) de mama que foram submetidas à biópsia do LS, no período de 01 de Janeiro de 2008 a 31 de Dezembro de 2013.

## **Crêterios de exclusão**

- Pacientes com diagnóstico de carcinoma *in situ* (ausência do componente invasor na biópsia);
- Pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante;
- Pacientes com prontuários incompletos;
- Pacientes masculinos.

## **Coleta de Dados**

A coleta dos dados foi realizada através de revisão de prontuário. Foram coletados dados referentes às características clínicas das pacientes e aos resultados da avalia o anatomopatológica e imunoistoquímica do tumor primário e do LS. São eles: idade da paciente; tamanho do tumor; tipo histológico; grau de diferencia o histológica; positividade para os receptores hormonais; positividade para o HER-2; invasão angiolinfática e subtipo molecular. Além destas características, foram coletados dados referentes ao *status* do LS no exame transoperatório de congela o.

## **ASPECTOS  TICOS**

Este trabalho foi moldado mediante os cr terios da resolu o 196/96 do CNS que integra ao ordenamento jurídico brasileiro os princípios bioéticos

internacionalmente consagrados para pesquisa em humanos. O projeto da pesquisa foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas e aprovado na sua íntegra.

## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foram construídos bancos de dados nos programas Excel 6.0 e SPSS versão 12.0 para Windows. As variáveis idade da paciente, tipo e grau histológico do tumor, tamanho tumoral, invasão angiolímfática, subtipo molecular, presença do HER-2 e tipo de receptor hormonal foram cruzadas com a variável *status* do LS. O teste estatístico aplicado foi o teste *t* de *Student* nas variáveis idade *versus status* do LS e o teste qui-quadrado nas demais variáveis categóricas *versus status* do LS.

## **RESULTADOS**

Ao total, 133 pacientes foram incluídas no estudo. A amostra foi dividida em dois grupos: 57 (42,9%) tiveram o diagnóstico de positividade para metástases no LS e 76 (57,1%) apresentaram LS livre de metástases no momento da cirurgia. Os grupos foram avaliados e comparados em relação aos fatores prognósticos: idade da paciente, tamanho do tumor, tipo histológico, receptores hormonais, presença do HER-2, invasão angiolímfática e subtipo molecular.

### **Idade da paciente**

Foram relacionadas as variáveis idade da paciente e *status* do LS. A média de idade encontrada nas pacientes com LS positivo para metástases foi 56,6 anos

(d.p. 13,02). Já a média de idade das pacientes com LS negativo para metástases foi 58,8 anos (d.p. 10,59). Os resultados não alcançaram significância estatística ( $p = 0,289$ ). Desta forma, o fator idade da paciente não foi considerado um fator preditor de positividade para metástases no LS.

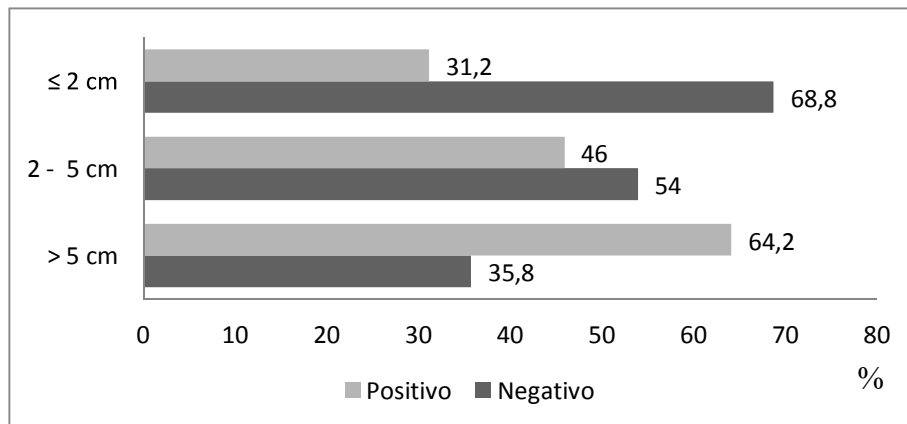
### **Tamanho do tumor**

Das 133 pacientes incluídas no estudo, 45 apresentavam tumores de tamanho menor ou igual a 2 cm. Destas, 31 (68,8%) apresentaram LS negativo para metástases e 14 (31,2%) apresentaram positividade para metástase no LS (gráfico 1). A razão de prevalências entre LS positivo e LS negativo em pacientes com tumores de tamanho menor ou igual a 2 cm foi 0,46 ( $p = 0,066$ ).

Do total de pacientes, 74 apresentavam tumores de tamanhos variando entre 2 e 5 cm. Destas, 34 (46%) apresentaram metástases no LS e 40 (54%) não apresentavam metástases no LS.

As 14 pacientes restantes tinham tumores maiores de 5 cm no momento do diagnóstico. Destas, 9 (64,2%) apresentavam metástases no LS e 5 (35,8%) apresentaram LS negativo para metástases, sendo a razão de prevalências igual a 1,8 ( $p = 0,066$ ). Desta forma, pode-se inferir que pacientes com tumores de tamanho maior de 5 cm tiveram quase duas vezes mais de chance de apresentar LS positivo para metástases do que negativo e os resultados quase alcançaram significância estatística.

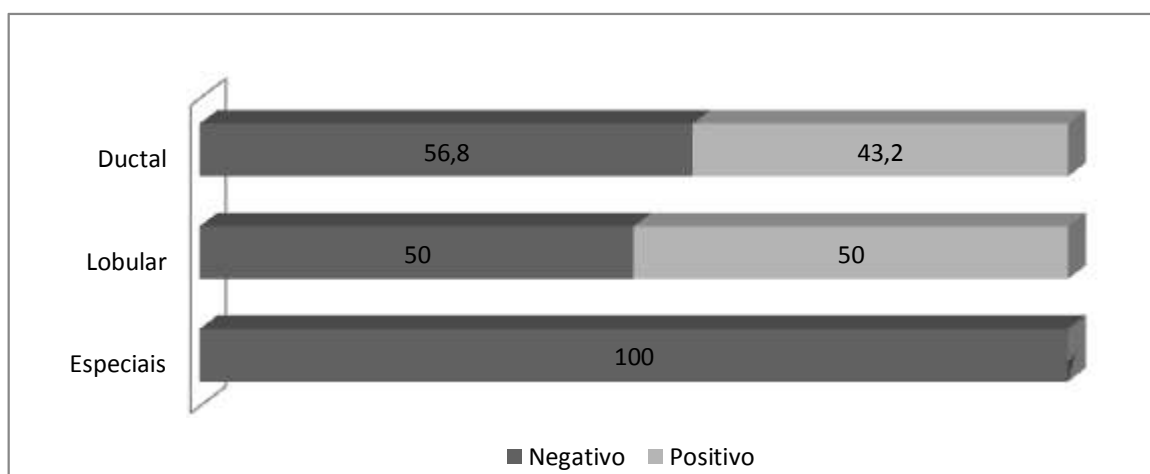
Gráfico 1 - Tamanho do tumor *versus status* do LS.



### Tipo histológico

Do total da amostra, 118 apresentaram o subtipo histológico ductal. Destas, 51 (43,2%) apresentaram LS positivo e 67 (56,8%) apresentaram LS negativo (gráfico 2), alcançando uma razão de prevalências de 0,76 ( $p = 0,286$ ). O subtipo lobular foi encontrado em 12 pacientes, sendo que 6 (50%) apresentaram LS positivo e 6 (50%) LS negativo. Somente 3 pacientes apresentaram subtipos histológicos especiais e todas elas tiveram LS negativo (100%).

Gráfico 2 – Tipo histológico do tumor *versus status* do LS.



## Grau histológico

O grau de diferenciação histológica é dividido em três categorias de acordo com achados anátomo-patológicos. Os tumores bem diferenciados são classificados como grau 1, os moderadamente diferenciados são alocados como grau 2 e os tumores indiferenciados são classificados como grau 3. Na amostra deste estudo, 14 pacientes apresentaram tumores bem diferenciados (grau 1). Destas, 4 (28,6%) tiveram LS positivo e 10 (71,4%) tiveram LS negativo (Tabela 1). Foram encontradas 60 pacientes com tumores moderadamente diferenciados (grau 2). Destas, 30 (50%) apresentaram LS positivo e 30 (50%) apresentaram LS negativo. 46 pacientes apresentaram tumores indiferenciados (grau 3), sendo que 21 (45,7%) apresentaram LS positivo e 25 (54,3%) tiveram LS negativo. Em 13 pacientes não foi encontrado o grau de diferenciação histológica.

Tabela 1 – Grau de diferenciação histológica *versus status* do LS.

	LS positivo	LS negativo
<b>Grau 1</b>	28,6%	71,4%
<b>Grau 2</b>	50%	50%
<b>Grau 3</b>	45,7%	54,3%
<b>Sem informação</b>	15,4%	84,6%

A análise estatística evidencia que não houve diferença significativa ( $p = 0,87$ ) entre tumores indiferenciados e a presença de metástases no LS.

## Receptores hormonais

Os receptores hormonais (estrogênio e progesterona) do espécime tumoral foram obtidos através de análise imuno-histoquímica. Ao total, 104 pacientes tiveram

positividade para os receptores hormonais, sendo que 45 (43,3%) tiveram LS positivo e 59 (56,7%) LS negativo. 20 pacientes tinham receptores hormonais negativos, sendo que o LS foi positivo em 8 (40%) delas e negativo em 12 (60%).

## **HER-2**

Das 133 pacientes incluídas no estudo, 25 apresentaram positividade para o HER-2. Destas, 15 (60%) tiveram LS positivo e 10 (40%) LS negativo. Ao total, 99 pacientes tiveram HER-2 negativo, sendo que 38 (48,4%) apresentaram LS positivo e 61 (61,6%) LS negativo. Em 9 pacientes, não havia informações registradas em prontuário sobre o status do HER-2.

Tabela 2 – HER-2 *versus status* do LS (RP = razão de prevalências).

	<b>LS positivo</b>	<b>LS negativo</b>	<b>RP</b>
<b>HER-2 positivo</b>	60%	40%	1,5
<b>HER-2 negativo</b>	48,4%	61,6%	0,62

Observando as razões de prevalência na tabela, pacientes com tumores HER-2 positivo apresentam 1,5 vezes mais chance de apresentar LS positivo. Entretanto, o resultado não alcançou significância estatística ( $p = 0,148$ ).

## **Invasão angiolinfática**

Foi identificada a presença ou a ausência de invasão dos compartimentos linfovasculares nos espécimes cirúrgicos das pacientes. Em 45 pacientes havia invasão dos espaços linfovasculares e em 68 a invasão era ausente. Das 133

pacientes incluídas no estudo, 20 não tinham informações sobre a presença de invasão linfovascular. Das 45 pacientes com invasão angiolinfática positiva, 29 (64,5%) tiveram LS positivo e 16 (35,5%) tiveram LS negativo. Das 68 com invasão angiolinfática ausente, 23 (33,8%) apresentaram LS positivo e 45 (66,2%) LS negativo.

Tabela 3 – Invasão angiolinfática *versus status* do LS (RP = razão de prevalências).

	<b>LS positivo</b>	<b>LS negativo</b>	<b>RP</b>
<b>Invasão angiolinfática presente</b>	64,5%	35,5%	1,81
<b>Invasão angiolinfática ausente</b>	33,8%	66,2%	0,51

Das pacientes com invasão angiolinfática presente, há um aumento de 1,8 vezes de taxa de positividade do LS. Os resultados mostraram significância estatística para este parâmetro ( $p = 0,001$ ).

### **Subtipo molecular**

Os perfis moleculares foram avaliados de acordo com os dados imuno-histoquímicos dos espécimes tumorais de cada paciente. Foram classificadas em luminal-A, luminal-B, luminal-HER-2, HER-2, basaloide e normal. Das 133 pacientes alocadas no estudo, 22 não tinham as informações quanto ao subtipo molecular nos prontuários. Das pacientes que apresentavam o subtipo molecular na imuno-histoquímica, 57 eram classificadas como luminal-A, sendo que 25 (43,9%) tiveram LS positivo e 32 (56,1%) negativo (Tabela 4). 27 pacientes apresentavam o subtipo molecular luminal-B na imuno-histoquímica, sendo em 14 (51,8%) pacientes o LS foi

positivo e em 13 (48,2%) o LS foi negativo. O subtipo luminal-HER-2 foi encontrado em 7 pacientes, sendo o LS positivo em 3 (42,9%) e negativo em 4 (57,1%) delas. O subtipo HER-2 foi encontrado em 6 pacientes, sendo o LS positivo em 4 (66,7%) delas e negativo em 2 (33,3%). A razão de prevalências nesta situação foi 2, o que poderia sugerir um aumento de risco em 2 vezes probabilidade de risco de positividade do LS nas pacientes com subtipo molecular HER-2. Entretanto, os resultados não atingiram significância estatística ( $p = 0,57$ ). 9 pacientes apresentaram o subtipo basaloide na imunohistoquímica, não somente pelo achado de negatividade para receptor de estrogênio, progesterona e HER-2 mas pela presença das citoqueratinas 5 e 6 no espécime. Destas, 3 (33,3%) apresentaram LS positivo e 6 (66,7%) LS negativo. O subtipo normal foi encontrado em apenas 5 pacientes, sendo que o LS foi positivo em 1 (20%) delas e negativo em 4 (80%).

Tabela 4 – Subtipo molecular *versus status* do LS.

	<b>LS positivo</b>	<b>LS negativo</b>
<b>Luminal-A</b>	43,9%	56,1%
<b>Luminal-B</b>	51,8%	48,2%
<b>Luminal-HER-2</b>	42,9%	57,1%
<b>HER-2</b>	66,7%	33,3%
<b>Basaloide</b>	33,3%	66,7%
<b>Normal-like</b>	20%	80%
<b>Sem informação</b>	15,4%	84,6%

## **DISCUSSÃO**

A amostragem das pacientes foi obtida por conveniência de acordo com os

registros em prontuários médicos das pacientes atendidas no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas de Porto Alegre. O cálculo do tamanho amostral previa inicialmente 200 pacientes. Entretanto, foram incluídas 133 pacientes no estudo por ausência de registros de mais pacientes no referido hospital. O tamanho amostral de 200 havia sido calculado de acordo estudos prévios que evidenciaram resultados estatisticamente significativos com inclusão deste número de pacientes. Acreditamos que pelo tamanho amostral não ter alcançado um número previsto, podemos ter tido vieses nos resultados do estudo.

A presença de invasão angiolinfática provou ser um fator preditor importante de positividade do LS neste estudo. A presença de invasão dos espaços linfovasculares aumenta em 1,8 vezes o risco de metástases no LS ( $p = 0,001$ ). Este resultado ratifica as conclusões de Barth A. *et al.* e de outros autores previamente citadas na introdução deste artigo.

A ausência de correlação positiva entre o tipo histológico e a probabilidade de metástases no LS também é compatível com a literatura. Não houve maior probabilidade estatisticamente significativa de metástases no LS em pacientes com tipo ductal ou lobular.

Diferentemente dos estudos encontrados na literatura, a idade da paciente não apresentou correlação com a probabilidade de metástases no LS. Uma hipótese para este achado ser divergente pode ser a demora e a dificuldade de acesso à rede terciária de atendimento no Brasil. Dessa forma, pacientes com 35 anos ou mais poderiam também ter maior chance de metástases no LS por piora no prognóstico associada ao tempo de espera na rede básica de saúde.

O tamanho do tumor, um dos reconhecidos fatores de impacto no prognóstico, também não teve significância estatística no presente estudo. O mesmo se aplica para o grau de diferenciação histológica. A justificativa para estes achados também pode estar relacionada ao tempo de espera para o acesso da paciente ao hospital. Outro possível fator que possa estar relacionado a estes resultados divergentes é a variabilidade de interpretação interpatologistas. Tendo em vista a ausência de serviço de anatomia patológica no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, os espécimes tumorais são enviados aleatoriamente a, pelo menos, dois serviços diferentes. Muitas vezes a variação interpatologista na mensuração e interpretação do grau de diferenciação histológica pode contribuir para as divergências nos resultados. De fato, a interpretação do pleomorfismo nuclear, especialmente a diferenciação entre o aumento moderado do tamanho /variabilidade das células e marcada variação pode ter subjetividade na análise. O mesmo é válido para a diferenciação entre a análise percentual de formações tubulares do tumor.

Os fatores preditivos receptores hormonais e HER-2 também não tiveram correção com a presença de metástases no LS. Esta divergência em relação aos estudos descritos previamente talvez se devam às diferenças nas análises imunohistoquímicas entre os laboratórios de anatomia patológica em que os espécimes são enviados. Esta diferença pode ser mais pronunciada na análise do HER-2, visto que a interpretação por análise qualitativa da coloração pode ser subjetiva. A classificação da coloração para o HER-2 em 0 (ausência de coloração de membrana), +1 (fracamente positivo), +2 (positividade intermediária) e +3 (fortemente positivo) pode variar interexaminador.

Os subtipos moleculares não foram comprovados como fatores preditores de

positividade do LS no presente estudo. Os achados também são divergentes da literatura. A justificativa pode estar relacionada ao método que foi empregado para a análise das assinaturas genéticas. Conforme os trabalhos de Perou et al., a forma indicada de detecção do subtipo molecular do tumor deve ser pela técnica de microarrays. Em todas as pacientes amostradas a técnica utilizada foi a imunohistoquímica, método que não é considerado padrão-ouro para esta avaliação. Talvez a diferença encontrada seja relacionada ao método empregado.

## **CONCLUSÕES**

O câncer de mama persiste um problema grave de saúde pública pela alta prevalência e pela morbidade associada ao seu tratamento. O principal parâmetro relacionado ao mau prognóstico é a presença de metástases no LS da cadeia linfonodal axilar. Alguns fatores clínicos e patológicos podem estar relacionados com a positividade do LS. Na amostra de 133 pacientes incluídas neste estudo, não houve associação entre fatores clínicos e imunohistoquímicos com a probabilidade de metástases no LS. Entretanto, um dos fatores patológicos aumenta significativamente a probabilidade de metástases no LS. Trata-se da presença de invasão angiolinfática.

Em relação aos objetivos secundários, os fatores prognósticos idade da paciente, tamanho do tumor, tipo histológico e grau de diferenciação histológica não tiveram relação com a probabilidade de metástases no LS. O único fator prognóstico que demonstrou significância estatística foi a presença de invasão angiolinfática no exame anátomo-patológico do tumor. A presença de invasão angiolinfática aumenta

em 1,8 vezes a probabilidade de metástases no LS. Os fatores preditivos receptores hormonais, presença do HER-2 e subtipo molecular não apresentaram significância estatística com a probabilidade de metástases no LS no presente estudo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Instituto nacional do câncer (INCA). Estimativas de incidência 2014. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=RS>.
2. Vivan F., Torre G.. Cirurgia conservadora no câncer de mama. "In": Boff R. Manual de Mastologia: 1ª. Edição. Lorigraf; 2012. 381-384.
3. Viegas J., Vollbrecht B., Zerwes F.. Mastectomias. "In": Boff R. Manual de Mastologia: 1ª. Edição. Lorigraf; 2012. 375-380.
4. Piatto J, Carvalho F., Costa P, Barros A.. Biópsia do linfonodo sentinela. "In": Câncer de Mama – Tratamento Multidisciplinar: 2ª. Edição. Dendrix; 2007. 98-117.
5. Pinotti J., Barros A., Piatto J.. Linfonodo sentinela na predição do estado axilar. "In": Boff R.. Mastologia Aplicada: 1ª. Edição. Educs; 2001. 347-351.
6. Morrow M., Harris J.. Tratamento primário do câncer de mama invasivo. "In": Harris J. et. al. Doenças da mama. 2ª. Edição. Medsi; 2002. 621-676.
7. Barros A., Buzaid A., Nimir C.. Fatores Prognósticos e Preditivos de Resposta. "In": Câncer de Mama – Tratamento Multidisciplinar: 2ª. Edição. Dendrix; 2007. 43-60.
8. Wisintainer F, Amorim G., Ruaro S.. Terapia-alvo para câncer de mama. "In": Boff

R., Wisintainer F., Amorim G.. Manual de diagnóstico e terapêutica em Mastologia.

2ª. Edição. Mesa redonda; 2008. 135-141

9. Clark G.. Fatores prognósticos e preditivos. "In": Harris J. et al. Doenças da Mama. 2ª. Edição. Medsi; 2002. 587-620.

10. Albain K., Allred D, Clark G.. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there any differentials? Journal of the National Cancer Institute Monograph. 1994; 16:35.

11. Love R. et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. Clin Breast Cancer. 2002 Jan;2(4):294-8.

12. Yuan NA et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of triple-negative breast cancer patients. Molecular and clinical oncology, Urbana, USA, 2: 245-251, Feb. 2014.

13. Abner A et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. Cancer. 1998 Dec 15;83(12):2502-8.

14. Chadha M. et al.. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. Cancer. 1994 Jan 15;73(2):350–353.

15. Boff R, Coelho C., Coelho G.. Anatomia patológica e citopatologia. "In": Boff R.,

Wisintainer F., Amorim G.. Manual de diagnóstico e terapêutica em Mastologia. 2ª. Edição. Mesa redonda; 2008. 45-52.

16. Elston C., Ellis I.. Pathological prognostic factors in breast cancer: The value of histologic grade in breast cancer – experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-410.

17. Frkovic-Grazio S., Bracko M.. Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early pT1N0MO breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55:88-92.

18. Harvey J., Clark G. Osborne C.. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 1474-1481.

19. Altman D, Lyman G.. Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998; 52: 298-303.

20. Wisintainer F, Amorim G., Schuh F.. Imunoistoquímica. "In": Boff R., Wisintainer F., Amorim G.. Manual de diagnóstico e terapêutica em Mastologia. 2ª. Edição. Mesa redonda; 2008. 103-106.

21. Ross J, Fletcher J.. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor and target for therapy stem cells. *Oncologist* 1998; 3:237-252.
  
22. Carvalho F.. Carcinomas de mama – anatomia patológica. "In": Piatto S., Piatto J. – *Doenças da Mama*. Revinter, 2006. 124-144.
  
23. Barth A., Craig P., Silverstein M.. Predictors of axillary involvement by lymph node metastasis in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79:1918.
  
24. Quackenbush, J. Microarray Analysis and Tumor Classification. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 354:2463-72.
  
25. Perou C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, 2000; 406
  
26. Sotiriou C. et al. Gene-expression signatures in Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2009; 360:790-800.
  
27. Wirapati P., Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Research*, 2008; 10:65.

## 5. ANEXOS

### 5.1. FICHA DE COLETA DE DADOS

Nº prontuário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

#### 1. Tamanho do tumor:

(1)  $\leq 2$  cm

(2) 2-5cm

(3)  $> 5$  cm

#### 2. Tipo histológico:

(1) Carcinoma ductal invasor

(2) Carcinoma lobular invasor

(3) Outros

#### 3. Grau histológico:

(1) grau 1

(2) grau 2

(3) grau 3

(4) Sem informação

#### 4. Receptores hormonais:

(1) Positivos

(2) Negativos

(3) Sem informação

#### 5. Her-2:

(1) Positivo

(2) Negativo

(3) Sem informação

#### 6. Invasão angiolinfática:

(1) Presente

(2) Ausente

(3) Sem informação

#### 7. Subtipo molecular:

(1) Luminal A

(2) Luminal B

(3) Luminal-HER-2

(4) HER-2

(5) Basaloide

(6) Normal

(7) Sem informação

#### 8. Linfonodo sentinela:

(1) Negativo

(2) Positivo

## **5.2. REVISTAS PARA AS QUAIS SERÁ ENVIADO O TRABALHO:**

- Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO).
- Revista Brasileira de Mastologia.