

Associação clinicopatológica em diferentes imunofenótipos (status dos receptores hormonais e do Her-2) no carcinoma invasivo da mama

Clinic-pathologic association in different immunophenotypes (receptor hormonal and Her-2 status) in invasive breast cancer

Darley de Lima Ferreira Filho¹, Guacyra M. Pires², Nancy Cristina Ferraz de Lucena Ferreira³, Maria do Carmo Abreu e Lima⁴, Ricardo Costa⁵

Descritores

Câncer de mama
Imunoistoquímica
Prognóstico

RESUMO

Objetivos: Associar as características clinicopatológicas e a evolução clínica, com os diferentes imunofenótipos (receptores de estrogênio – RE, receptores de progesterona – RP e *status* do receptor de fator de crescimento epidérmico humano – Her-2) em pacientes com câncer de mama. **Material e Método:** Foram estudadas 211 pacientes do sexo feminino em tratamento no Serviço de Mastologia do Hospital Barão de Lucena, Recife (PE), no período de julho de 2009 até julho de 2010. As pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com imunofenótipos: o grupo 1 (alto risco): RE⁺/RP⁺/Her-2⁻; RE⁺/RP⁺/Her-2⁺; RE⁺/RP⁻/Her-2⁺; e RE⁻/RP⁻/Her-2⁺, e o grupo 2 (baixo risco): RE⁺/RP⁻/Her-2⁻ e RE⁻/RP⁻/Her-2⁻. Em toda a análise foi considerado nível de significância de 5%. **Resultados:** A faixa etária dominante foi de 41 a 60 anos com 116 (55,2%) casos, com idade média de 49,77 anos. Com relação à cor da pele, cor negra foi observada em 91 (51,7%) pacientes e 85 (48,3%) eram de cor branca. A mamografia de 121 (57,9%) pacientes foram diagnosticadas na categoria BI-RADS[®] 4 e 72 (35,2%) na BI-RADS[®] 5. O tipo histológico dominante foi o carcinoma ductal invasivo em 194 (94,6%) pacientes. A maior parte das pacientes (73,4%) estavam no estágio I/II. Quanto ao comprometimento de linfonodos axilares foi verificado: ausência de metástase em 111 (52,1%) pacientes; verificado em 1 a 3 linfonodos em 51 (24,0%) pacientes; de 4 a 9 linfonodos em 31 (15,3%) pacientes e acima de 10 linfonodos em 18 (8,6%) pacientes. Foi realizada cirurgia conservadora em 105 (48,0%) pacientes e mastectomia em 81 (38,5%). Metástase a distância foi verificada em 34 (16,2%) pacientes, sendo mais frequente a metástase óssea. Em relação aos imunofenótipos, 107 (51,3%) pacientes enquadraram-se no grupo 1/alto risco e 104 (48,7%) no grupo 2/baixo risco. **Conclusão:** Houve associação significativa entre o imunofenótipo de alto risco/grupo 1 com idade mais jovem (≤ 40 anos), raça negra, e maior comprometimento de linfonodos axilares (≥ 10 linfonodos positivos).

Trabalho realizado no Hospital Barão de Lucena – Recife (PE), Brasil.

¹Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil; Chefe do Serviço de Mastologia do Hospital Barão de Lucena – Recife (PE), Brasil.

²Mestre em Patologia pela UFPE – Recife (PE), Brasil; Oncologista Clínica do Centro Pernambucano de Oncologia – Recife (PE), Brasil.

³Supervisora da Residência Médica de Mastologia do Hospital Barão de Lucena – Recife (PE), Brasil.

⁴Professora Associada do Departamento de Patologia da UFPE – Recife (PE), Brasil.

⁵Masters of Science in Clinical Research, University of Pittsburgh – Pensilvânia, Estados Unidos da América (EUA); American Boards of Medical Oncology (ABIM), Medical Oncology – Pensilvânia, EUA.

Endereço para correspondência: Darley de Lima Ferreira Filho – Avenida Rosa e Silva, 707/2502 – Afritos – CEP 52020-220 – Recife (PE), Brasil – E-mail: darleyferreira@oi.com.br

Recebido em: 03/04/2012. Aceito em: 23/10/2012

Keywords

Breast neoplasms
Immunohistochemistry
Prognosis

ABSTRACT

Objectives: To associate the clinic-pathologic characteristics and clinical course of breast cancer patients, with different immunophenotypes (estrogen receptor – RE, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor – Her-2 status). **Material and Method:** Two hundred and eleven women treated at the Mastology Service, Barão de Lucena Hospital, Recife (PE), from July 2009 to July 2010, were selected. They were separated into two groups according to the tumor immunophenotype: group 1 (high-risk): RE⁺/RP⁺/Her-2⁻; RE⁺/RP⁺/Her-2⁺; RE⁺/RP⁻/Her-2⁻; and RE⁺/RP⁻/Her-2⁺, and group 2 (low-risk): RE⁺/RP⁺/Her-2⁻ e RE⁺/RP⁻/Her-2⁻. Throughout the analysis was considered a significance level of 5%. **Results:** The predominant age range was 41 to 60 years old, representing 116 (55.2%) cases, with a mean age of 49.77. Ninety-one patients (51.7%) were Afro-descendants, and 85 (48.3%) were Hispanic-whites. One-hundred and twenty-two (57.9%) patients had mammographic lesions classified as BI-RADS[®] 4 and 72 (35.2%) as BI-RADS[®] 5. The most common histological subtype was invasive ductal carcinoma, which corresponded to 94.6% of the cases. The majority of patients (73.4%) had Stage I/II disease. Regarding lymph node involvement: 111 (52.1%) patients had no metastases; 51 (24.0%) had 1 to 3 positive nodes; 31 (15.3%) had 4 to 9 positive nodes and 18 (8.6%) had 10 or more positive nodes. Conservative surgery and mastectomy were performed in 105 (48.0%) and 81 (38.5%) patients, respectively. Thirty four (16.2%) patients had distant metastases, most commonly to bones. One-hundred and seven patients (51.3%) had tumors classified as group 1/high-risk immunophenotype and 104 (48.7%) as group 2/low-risk immunophenotype. **Conclusion:** Tumors classified as group 1/high-risk immunophenotype were significantly associated with black and younger patients (≤40 years old), and more extensive lymph node involvement (≥10 positive nodes).

Introdução

O câncer de mama é uma doença prevalente em nosso país e, apesar da diminuição na taxa de mortalidade, este tumor tem curva de incidência ascendente. Mesmo com os grandes avanços em diagnóstico precoce, na compreensão biológica e no tratamento do câncer de mama, esta doença é a principal causa de morte por câncer em mulheres brasileiras¹.

Nos últimos anos, estima-se a ocorrência de 1 milhão de casos de câncer de mama e que mais de 9% das mulheres desenvolverão a doença durante suas vidas. A maior incidência de casos ocorre em países desenvolvidos, tendo a Holanda maior incidência (90,2/100.000), seguido pelos Estados Unidos com taxa de (86,9/100.000). Conforme relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), a mortalidade global no ano de 2007 foi estimada em 548.000 óbitos, dos quais, 72% ocorreram em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento². Diante de taxas de mortalidade elevadas em países em desenvolvimento, se faz necessário o estudo epidemiológico desta doença no Brasil e em especial na região Nordeste, para averiguar potenciais causas de oposição entre as frequências de incidência e mortalidade de câncer de mama em áreas em desenvolvimento.

Os tumores de mama são neoplasias heterogêneas, com vários subtipos histopatológicos, além de apresentações clínicas diferentes com diversas variações de resposta ao tratamento. A atual classificação histológica dos carcinomas invasivos

da mama pela OMS representa uma extensa lista de diferentes tipos histológicos³⁻⁵. Porém, nos últimos anos, receptores transmembrana (receptores de estrógeno – RE, de progesterona – RP e receptor do fator de crescimento epidérmico humano – Her2) têm sido utilizados como biomarcadores de prognóstico e preditivos de benefício de tratamento em pacientes com neoplasias de mama. Essas moléculas são utilizadas na prática médica em associação a outras características tumorais, como o tamanho, o tipo e grau histológico, presença ou ausência de invasão vascular, o comprometimento dos gânglios linfáticos, índice de proliferação celular para estimar o padrão evolutivo de tumores de mama de estágio precoce e definir tratamento adjuvante após ressecção tumoral^{6,7}.

O objetivo deste estudo é de avaliar as características dos tumores de mama diagnosticados em um hospital público na região Nordeste do Brasil (população carente de país em desenvolvimento), descrever associações entre variáveis patológicas e clínicas no momento do diagnóstico, e, por fim, definir subtipos fenotípicos de diferente risco de recorrência tumoral local e/ou a distância após tratamento curativo de câncer de mama.

Metodologia

O estudo foi realizado com informações clínicas, patológicas e radiológicas de 211 pacientes do sexo feminino portadoras de tumores primários de câncer mamário e que foram submetidas

a tratamento cirúrgico no Serviço de Mastologia do Hospital Barão de Lucena no período de julho de 2009 até julho de 2010. Por meio de análise retrospectiva de prontuários, foram coletadas as seguintes características demográficas: idade em anos no momento do diagnóstico, raça definida pelo médico assistente no momento de primeiro contato com a paciente: branca ou negra. Os blocos de parafina contendo amostras tumorais de 211 pacientes, advindo de material de ressecção terapêutica de seus tumores, foram coletados e seus tumores analisados no laboratório de patologia Imunopat, conveniado com o Sistema Único de Saúde (SUS) e o Hospital Barão de Lucena. As seguintes características correspondentes foram documentadas: tipo histológico (de acordo com classificação da OMS), tamanho dos tumores (aferido em centímetro). Ainda, laudos de mamografia, que foram avaliados pela categoria mamográfica BI-RADS® das imagens precedentes ao diagnóstico das lesões primárias, foram documentados. Ainda, foi documentado o tipo de procedimento cirúrgico terapêutico oferecido a essas pacientes (mastectomia ou setorectomia com esvaziamento axilar ou com linfonodo sentinela, seguida ou não de reconstrução mamária e técnicas de oncoplastia). Por fim, os prontuários das 211 pacientes foram revisados para estabelecer se as pacientes haviam tido recorrência tumoral ou não, desde julho de 2009 até o momento do início desta pesquisa (recorrência tumoral foi definida pela presença de estudo anatomopatológico de biópsia compatível com foco tumoral mamário em mama contra/ipsilateral ou a distância após ressecção de tumor primário).

Após análise de biomarcadores por imunoistoquímica, definimos dois subgrupos de pacientes de acordo com o potencial risco de recorrência tumoral locorregional e/ou a distância: Grupo 1 para o perfil com alto risco com os imunofenótipos RE \ominus /RP \ominus /Her-2 \ominus ; (RE \ominus /RP \ominus /Her-2 \oplus); (RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \oplus); e RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \ominus e Grupo 2 com baixo risco, onde as pacientes tinham os imunofenótipos RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \ominus e RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \oplus (Tabela 1).

Foram considerados Her-2 positivos os tumores que apresentam coloração intensa (3+) em toda membrana celular, em mais de 30% das células avaliadas⁸. A interpretação dos receptores hormonais baseou-se no consenso *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists* (ASCO/CAP) de 2010. Foram considerados positivos os casos com positividade nuclear $\geq 1\%$, foi estabelecida a extensão da positividade (%) e a intensidade (forte, moderada e fraca). Não utilizamos o sistema de escores (ex: *Allred score*), pois isto foi colocado como opcional pelo consenso da ASCO/CAP⁹. Ainda exploramos possíveis associações desses subgrupos fenotípicos e variáveis clinicopatológicas. Por fim, para elucidar o terceiro objetivo deste estudo observacional comparamos as proporções de recorrência tumoral entre pacientes pertencentes ao grupo de alto e de baixo risco acima definidos.

A análise descritiva dos dados foi feita por meio de tabelas e/ou gráficos para variáveis qualitativas. Para análise de

associação, foi utilizado o teste χ para independência. Nas tabelas que apresentaram frequência esperada menor do que 5, em mais de 20% das caselas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Além disso, foi calculada a razão de chance (*odds ratio* – OR) e o intervalo de confiança para OR. Em toda a análise foi considerado o nível de significância de 5%.

Resultados

Após a análise de amostras de tumores de mama de 211 pacientes e suas informações clínicas, epidemiológicas e radiológicas chegamos aos seguintes achados: quanto a cor da pele observamos que 85 (48,3%) pacientes tinham pele branca e 91 (51,7%) pacientes da cor negra. Os tipos histológicos foram assim distribuídos: carcinoma ductal invasivo (CDI) que ocorreu em 195 (92,5%) pacientes, seguido do carcinoma lobular invasivo (CLI) em 11 (5,2%) pacientes. Os outros tipos de carcinomas verificados foram o medular, tubular e mucinoso que ocorreram em apenas 5 (2,3%) pacientes. O tipo histológico não apresentou qualquer tipo de correlação com o perfil imunoistoquímico de baixo ou alto risco. A distribuição das pacientes quanto à faixa etária foi: até 40 anos, 38 (18,5%) pacientes, entre 41 e 60 anos, 116 (54,2%) pacientes, e acima de 61 anos, 57 (27,5%).

Com relação ao estágio patológico, o estágio II foi o mais encontrado, correspondendo a 97 (46,2%) pacientes, seguido do estágio I em 58 (27,2%) pacientes e o estágio III em 52 (25,5%) pacientes. O diâmetro tumoral variou de 0,5 a 6 cm e mostrou a seguinte distribuição, T1 em 55 (26,3%) pacientes, T2 em 98 (46,8%) pacientes e T3 em 52 (24,7%) pacientes. Quanto à categoria da mamografia BI-RADS®, foi observado que 121 (57,3%) pacientes foram enquadradas na categoria BI-RADS® 4, 72 (34,1%) na BI-RADS® 5, 9 (4,3%) pacientes na BI-RADS® 3 e 9 (4,3%) pacientes no BI-RADS® 0. Nas 211 pacientes, o tipo de cirurgia mais realizado foi a cirurgia conservadora com setorectomia com estudo do linfonodo sentinela, setorectomia com esvaziamento axilar e oncoplastia em 105 (49,5%) pacientes, em outras 81 (38,5%) pacientes foi realizado mastectomia radical e mastectomia radical com reconstrução mamária imediata em 25 (11,9%) pacientes. A presença de metástase foi detectada em 34 (16,3%) pacientes e ausência em 177 (83,7%) pacientes.

Quanto à distribuição das pacientes em relação aos imunofenótipos, 107 (51,3%) enquadraram-se no grupo 1 (alto risco); 104 (48,7%) no grupo 2 (baixo risco), com a seguinte distribuição: grupo 1 RE \ominus /RP \ominus /Her-2 \ominus 38 (18,0%); RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \oplus 34 (16,2%); RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \oplus 26 (12,7%); e RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \ominus 9 (4,3%); grupo 2 RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \ominus 83 (39,5%) e RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \oplus 21 (9,3%). As Figuras 1, 2 e 3 ilustram outros padrões de expressão ou ausência de expressão de outros receptores estudados.

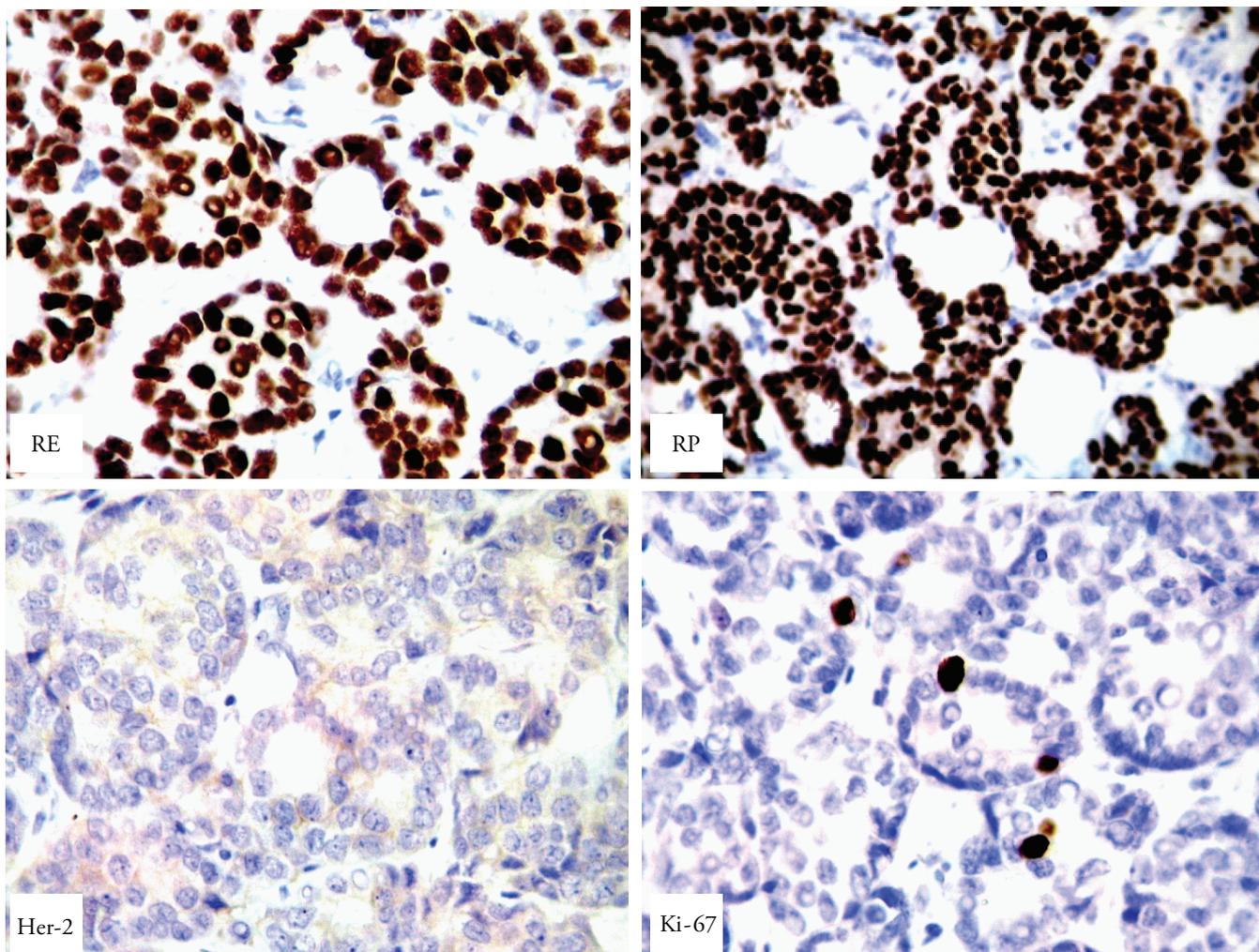


Figura 1. Carcinoma ductal invasivo bem diferenciado, grau 1. O tumor é positivo para ambos os receptores hormonais (de estrogênio – RE e de progesterona – RP); negativo para o Her-2 (escore 1+) com baixo índice proliferativo ($Ki-67 < 5\%$). Original 400x. Cortesia do IMUNOPAT (Laboratório de Imunoistoquímica, Recife – PE)

Várias correlações entre os dois subgrupos de risco foram analisadas e observamos que houve correlação significativa no perfil de alto risco (grupo 1) e a cor da pele negra ($p=0,002$; $OR=2,95$), porém o mesmo não se evidenciou quanto a categoria do BI-RADS®, tipo de procedimento cirúrgico e outras variáveis (Tabela 1).

Ainda, houve associação em direção oposta entre a presença de perfil imunoistoquímico de alto risco (grupo 1) com idade inferior a 40 anos ($p=0,010$ e $OR=6,20$). Ainda, não foi verificada correlação significativa entre o estadiamento patológico e o perfil imunoistoquímico de baixo e alto risco. Porém, o fenótipo do grupo 1 teve um maior acometimento nas pacientes que tinham um número de linfonodos comprometidos acima de 10 ($p=0,041$ e $OR=5,00$).

Entre os 107 pacientes classificadas como de fenótipo risco 1, houve recorrências tumorais em 20 (50,8%), enquanto que entre os 104 pacientes com fenótipo de risco 2, houve 14 (49,2%) recorrências. As probabilidades de recorrência tumoral entre os dois grupos analisadas como variável categórica não mostraram diferença significativa entres os dois grupos para o tempo de seguimento de julho de 2009 até a data de realização

desta pesquisa. A distribuição das recorrências estratificada por grupo de risco está detalhada na Tabela 1.

Discussão

A identificação apropriada de fatores de prognósticos e parâmetros preditivos de benefício a tratamento continua a ser um desafio na individualização da melhor terapêutica para pacientes com câncer de mama^{10,11}.

Nosso estudo tem por objetivo avaliar a distribuição de variáveis epidemiológicas, clínicas, patológicas e radiológicas em tumores de mama diagnosticados em Hospital pertencente ao SUS em Recife (PE) e ainda explorar possíveis associações entre essas variáveis e definir subgrupos fenotípicos de risco aumentado de recorrência tumoral após tratamento curativo.

No presente estudo, observou-se que a idade média de diagnóstico de câncer mama foi de 49 anos, abaixo da média encontrada na literatura. Van Belle et al.¹² no seu levantamento mostraram uma média de 57 anos de idade.

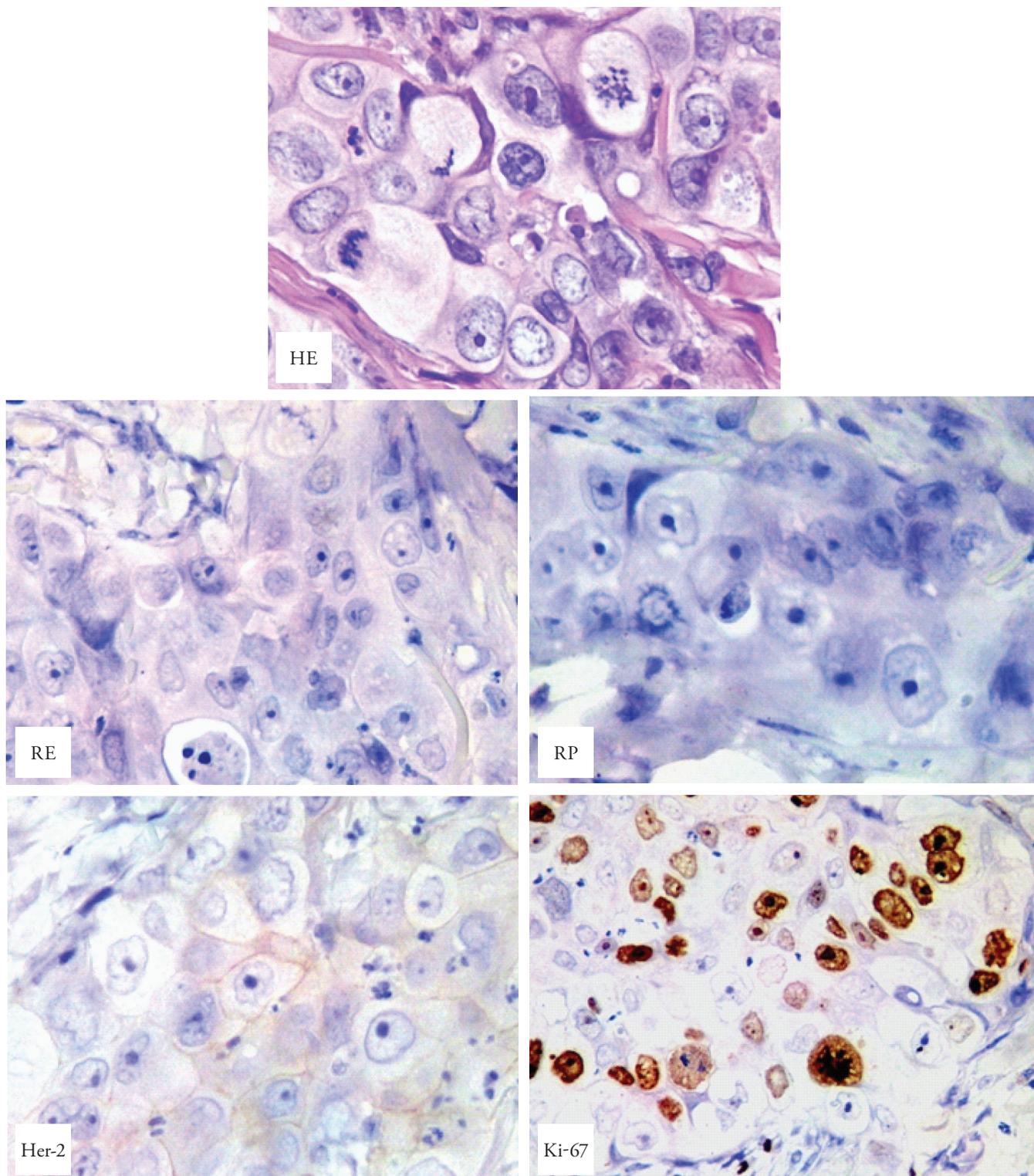


Figura 2. Carcinoma ductal invasivo, grau 3 (Scarff-Bloom-Ricardson modificado por Elston-Ellis), triplo negativo. O tumor é negativo para ambos os receptores hormonais (de estrógeno – RE e de progesterona – RP); negativo para o Her-2 (escore 1+) e com alto índice proliferativo (Ki-67=70%). Original 400x. Cortesia do IMUNOPAT (Laboratório de Imunoistoquímica, Recife – PE)

Estudos demonstraram que mulheres jovens, principalmente antes dos 35 anos, têm um pior prognóstico em relação a mulheres mais velhas, na pós-menopausa^{13,14}. Na casuística atual, 38 pacientes tinham abaixo de 40 anos, representando 18,4%, ainda na presente amostra houve associação do grupo de alto risco (grupo 1) com pacientes mais jovens, abaixo de 40 anos ($p=0,010$).

Neste estudo, a raça negra representou 91 (51,7%) casos avaliados (176). Nessas pacientes houve associação entre raça negra e fenótipo imunoistoquímico de alto risco/grupo 1 ($p=0,002$). Nossos achados são simétricos aos demonstrados por outros estudos observacionais que mostram associação entre raça negra e diagnóstico de tumores mamários com

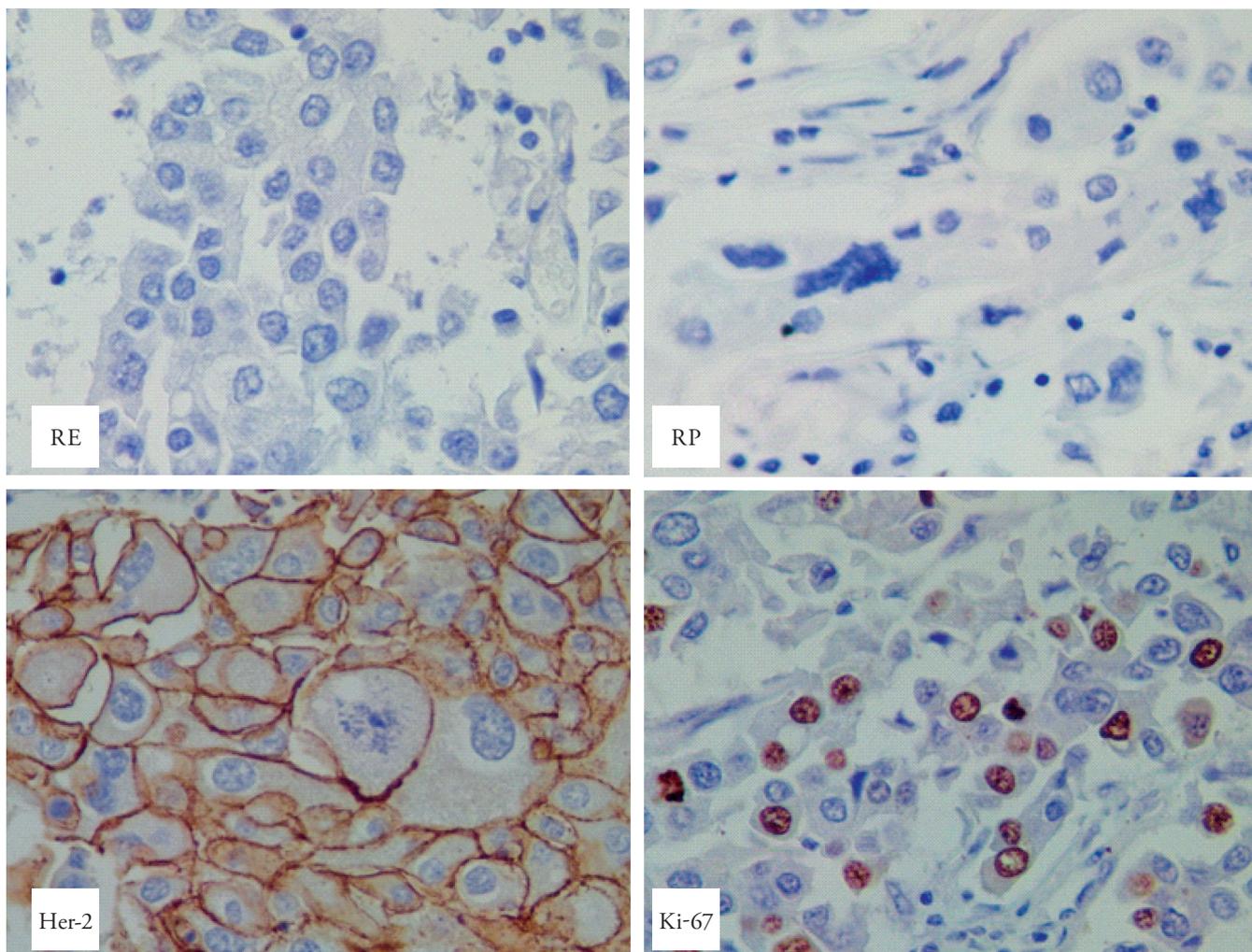


Figura 3. Carcinoma ductal invasivo, grau 3. O tumor é negativo para ambos os receptores hormonais (de estrogênio – RE e de progesterona – RP); positivo para o Her-2 (escore 3+) e com alto índice proliferativo (Ki-67=50%). Original 400x. Cortesia do IMUNOPAT (Laboratório de Imunoistoquímica, Recife – PE)

fenótipos mais agressivos¹⁵⁻¹⁹. Percebemos que, apesar da alta prevalência de miscigenação racial na região nordeste do Brasil, não é rotina dos serviços públicos utilizar escalas capazes de capturar indivíduos, como mestiços. Nossos achados corroboraram a necessidade de aplicação de escalas de maior precisão na classificação de nossas pacientes no intuito da utilização válida dessa variável categórica em estudos observacionais.

Na nossa casuística, o tipo histológico ductal foi encontrado em 195 (92,4%) pacientes, este percentual é bem maior quando comparado à frequência de incidência de 80% encontrada na literatura²⁰. Ainda, carcinoma ductal invasivo representa subtipo histológico de pior prognóstico quando comparado a outros subtipos invasivos de câncer de mama^{21,22}.

O tamanho médio tumoral encontrado no estudo atual foi de 3,79 cm, semelhante ao encontrado por Uemura et al., que foi de 3,42 cm²³. Os tumores estágio T2 foram encontrados em 96 (46,2%) pacientes e aqueles tidos como T1, em 62 (29,1%) pacientes. Pode-se observar que mais de 70% dos tumores foram encontrados em estágios iniciais, o que possibilitou cirurgias conservadoras, menos mutilantes²⁴⁻²⁶. Não foi evidenciada

qualquer relação do tamanho tumoral com grupo 1 de alto risco e grupo 2 de baixo risco, o que nos surpreendeu, já que tumores com fenótipos mais agressivos tendem a serem diagnosticados com tamanho maior. O mesmo foi evidenciado durante análise estratificada de tumores por estágio I, II e III.

Em relação à categoria mamográfica BI-RADS®, a grande maioria das pacientes enquadraram-se no BI-RADS® 4 com 121 (57,9%) pacientes, seguidas pela categoria BI-RADS® 5, com 72 (35,3%) pacientes. No presente estudo, na associação do BI-RADS® com o grupo 1 (alto risco) e o grupo 2 (baixo risco) não foi evidenciada diferença significativa. No levantamento atual, não foi verificada uma associação da presença ou ausência de metástase com o grupo 1 de alto risco ou grupo 2 de baixo risco. Porém, fenótipo compatível com grupo 1 de alto risco foi preditivo de metástase para linfonodos de alta carga tumoral com dez ou mais linfonodos acometidos.

No tocante ao resultado da imunoistoquímica relacionado às pacientes de alto risco (grupo 1), tivemos um imunofenótipo RE \ominus /RP \ominus /Her-2 \ominus em 38 (18,0%) pacientes, seguido pela imuno RE \ominus /RP \ominus e Her-2 \oplus em 34 (16,2%) pacientes, e pelo

Tabela 1. Análise descritiva e de associação do resultado do exame imunoistoquímico segundo idade, cor da pele, tipo histológico, estadiamento patológico, linfonodos, BI-RADS®, tipo de procedimento e recorrência realizada em 211 pacientes

Variável	Imunoistoquímica		Total	OR	IC95%	Valor p
	Alto risco Grupo1	Baixo risco Grupo2				
Idade (anos completos)						
20 a 30	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (2,8%)	1,24	0,00–16,40	0,010*
31 a 40	16 (50,0%)	16 (50,0%)	32 (15,6%)	6,20	1,70–23,91	
41 a 50	13 (21,0%)	45 (79,0%)	58 (27,4%)	1,64	0,48–5,92	
51 a 60	19 (32,7%)	39 (67,3%)	58 (26,5%)	3,02	0,91–10,57	
61 a 70	6 (13,9%)	31 (86,1%)	37 (17,5%)	–	–	
Acima de 70	8 (42,1%)	12 (57,9%)	20 (9,0%)	4,51	1,03–20,70	
Cor da pele						
Branca	16 (18,8%)	69 (81,2%)	85 (48,3%)	–	–	0,002*
Escura	37 (40,7%)	54 (59,3%)	91 (51,7%)	2,95	1,41–6,23	
Tipo histológico						
Ductal	57 (29,4%)	138 (70,6%)	195 (92,6%)	–	–	1,000*
Lobular	3 (27,3%)	8 (72,7%)	11 (5,4%)	–	–	
Estadiamento						
0	0 (0,0%)	4 (100,0%)	4 (1,9%)	–	–	0,411**
1	13 (23,6%)	45 (76,4%)	58 (27,3%)	–	–	
2	30 (30,6%)	67 (69,4%)	97 (45,9%)	–	–	
3	18 (34,6%)	34 (65,4%)	52 (24,9%)	–	–	
Linfonodos						
Ausência de metástase	36 (32,4%)	75 (67,6%)	111 (52,0%)	2,40	0,95–6,21	0,041*
1 a 3	8 (16,7%)	43 (83,3%)	51 (24,0%)	–	–	
4 a 9	8 (25,0%)	23 (75,0%)	31 (15,4%)	1,67	0,49–5,74	
Acima de 10	9 (50,0%)	9 (50,0%)	18 (8,6%)	5,00	1,31–19,81	
BI-RADS®						
0	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (4,3%)	–	–	0,126**
3	4 (57,1%)	5 (42,9%)	9 (4,3%)	–	–	
4	39 (32,2%)	82 (67,8%)	121 (57,4%)	–	–	
5	16 (21,1%)	56 (78,9%)	72 (34,0%)	–	–	
Tipo de procedimento						
Mastectomia	28 (30,3%)	63 (69,7%)	81 (38,4%)	–	–	0,840*
Oncoplastia	4 (23,5%)	15 (76,5%)	20 (9,5%)	–	–	
Quadrectomia + LS	17 (27,3%)	41 (72,7%)	58 (27,4%)	–	–	
Quadrectomia + EA	6 (23,1%)	21 (76,9%)	27 (12,8%)	–	–	
Mastect+reconst	9 (36,4%)	16 (63,6%)	25 (11,9%)	–	–	
Recorrência						
Presente	12 (37,5%)	22 (62,5%)	34 (16,2%)	–	–	0,157*
Ausente	42 (25,3%)	135 (74,7%)	177 (83,8%)	–	–	

*Teste χ^2 ; **Teste Exato de Fisher; OR: razão de chance; IC: intervalo de confiança; LS: linfonodo sentinela; EA: esvaziamento axilar; mastect: mastectomia; reconst: reconstrução mamária. Grupo 1 para o perfil com alto risco com os imunofenótipos RE \ominus /RP \ominus /Her-2 \ominus ; RE \ominus /RP \ominus /Her-2 \oplus ; RE \oplus /RP \ominus /Her-2 \oplus ; e RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \oplus . Grupo 2 com baixo risco, onde as pacientes tinham os imunofenótipos RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \ominus e RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \oplus .

imunofenótipo RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \oplus que foi encontrado em 26 (12,7%) pacientes e, finalmente, o RE \oplus /RP \oplus /Her-2 \oplus em 9 (4,28%) pacientes com um total de 107 (51,3%). Os tumores triplo negativos representam cerca de 15% do total dos tumores da mama e acometem com maior frequência pacientes jovens, habitualmente antes da menopausa²⁷⁻³⁰.

Apesar de não termos encontrado diferença significativa entre as taxas de recorrência tumoral dos fenótipos de alto e baixo risco, reconhecemos que tanto o curto tempo de seguimento, quanto o pequeno número de pacientes, provavelmente não teria como provar através de dados estatísticos suficientes para atingir as possíveis recorrências encontradas. Nossa

hipótese deve ser testada em estudo com amostra de pacientes maior e com seguimento mais longo. Análise atualizada dos dados será conduzida em futuro próximo para elucidar a hipótese de pior prognóstico em pacientes classificadas como de grupo 1 de alto risco.

O estudo atual foi conduzido em um hospital da rede do SUS e, portanto, mostra dados epidemiológicos importantes de câncer de mama representativos da população brasileira. Percebemos, em nossa amostra, que os tumores de mama diagnosticados mostraram correlação entre a presença de fenótipo de alto risco de recorrência tumoral, como menor idade de diagnóstico de pacientes, maior tamanho de tumores no momento da ressecção tumoral, cor negra. Assim, percebemos que o perfil imunoistoquímico é preditivo de características clínicas e patológicas associadas a maior risco de recorrência. Ainda, os tumores das pacientes diagnosticadas em nosso serviço, nessa amostra tiveram maior prevalência de características de maior risco de recorrência do que as descritas na literatura. Os nossos achados geram a hipótese de uma distribuição de incidência diferenciada do padrão clínico e patológico dos cânceres de mama dependente de aspectos epidemiológicos populacionais, como fatores de risco dietéticos, hábitos sociais, raça, genética, entre outros.

Conclusões

O presente trabalho mostrou que mulheres brasileiras diagnosticadas em nosso hospital do SUS, no Serviço de Mastologia, têm menor idade no momento do diagnóstico e são majoritariamente de cor negra. Ainda houve correlação significativa entre o imunofenótipo de alto risco/grupo 1 definido por imunoistoquímica com idade mais jovem (≤ 40 anos), a cor da pele negra e maior comprometimento de linfonodos axilares (≥ 10 linfonodos positivos). Além disso, observamos que 73% das nossas pacientes apresentavam câncer de mama em estágio I e II e, conseqüentemente, tivemos mais cirurgia conservadora do que mastectomia. Nossos achados geram a hipótese de uma distribuição diferenciada do padrão clínico e patológico dos cânceres de mama dependente de aspectos epidemiológicos populacionais no momento do diagnóstico. Por fim, necessitamos de amostra maior de pacientes para testar a hipótese de prognóstico diferencial entre os grupos de alto e baixo risco definidos por imunoistoquímica.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer – INCA [cited 2011 Jul 16]. Available from: <http://www.inca.gov.br>
2. American Cancer Society. Leading sites of new cancer cases and deaths-2007 estimates [cited 2009 Jun 10]. Available from: www.cancer.org/download/stt/leading_Sites_of_New_Cancer_Cases_and_Deaths

3. Page DL, Dunpont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of cancer. *Cancer*. 1990;66(6 Suppl):1326-35.
4. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-6.
5. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;51(3):195-208.
6. Simpson JF, Page DL. Prognostic value of histopathology in the breast. *Semin Oncol*. 1992;19(3):254-62.
7. Reis-Filho JS, Westbury C, Pierga JY. The impact of expression profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2006;59(3):225-31.
8. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):118-45.
9. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-95.
10. Pascalicchio J, Fristachi C, Baracat F. Câncer da mama: fatores de risco, prognósticos e preditivos. *Rev Bras Mastol*. 2001;11(3):71-84.
11. Sales RA, Mcguire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol*. 1989;5(4):102-10.
12. Van Belle V, Van Calster B, Brouckaert O, Vanden Bempt I, Pintens S, Harvey V, et al. Qualitative assessment of the progesterone receptor and her-2 improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4129-34.
13. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: Are there age differentials? *Natl Cancer Inst Monogr*. 1994;16(3):35-42.
14. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, 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(5):888-94.
15. Newman La, Mason J, Cote D, Vin Y, Carolin K, Bouwman D, Colditz GA. African, American ethnicity, socioeconomic status and breast cancer survival: a meta-analysis of 14 studies involving over 10.000 African-American and 40.000 white American patients with carcinoma of the breast. *Cancer*. 2002;94(11):2844-54.
16. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic and black women in the United States. *J North Cancer Inst*. 1994;86(9):705-12.
17. Carey LA, Perou CM, Livasy CA. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-502.
18. Lund MJ, Trier KF, Porter PL, Coates RJ, Leyland-Jones B, Brawley OW, et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival a population based study in Atlanta, GA. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(2):357-70.
19. Stead LA, Lash TL, Sobieraj JE, Chi DD, Westrup JL, Charlott M, et al. Triple-negative breast cancer are increased in black women regardless of age or body mass index. *Breast Cancer Res*. 2009;11(2):R18.

20. Tavassoli FA, Devilee P (Eds). Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: WHO/IARC; 2003.
21. Simpson JF, Page DL. Prognostic value of histopathology in the breast. *Semin Oncol.* 1992;19(3):254-62.
22. Diab SG, Clark GM, Osborne CK. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):1442-8.
23. Uemura G, Luca L, Rodrigues JR, Vespoli HM, Carvalho LR, Traiman P. Um estudo da expressão de marcadores imunohistoquímico e fatores anatomo-clínicos de câncer de mama em pacientes axila negativas. *Rev Bras Mast.* 2003;3(3):127-32.
24. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(10):1974-81.
25. Wang SL, Li YX, Song YW, Wang WH, Jin J, Liu YP, et al. Triple-negative or Her-2 positive status predicts higher rates of locoregional recurrence in node-positive breast cancer patients after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1095-101.
26. Curigliano G, Viale G, Bagnardi U, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al. Clinical relevance of Her-2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5693-9.
27. Vallejos CS, Gomez HC, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian Hospital database. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(4):294-300.
28. Moriya T, Kozuka Y, Kanomata N, Tse GM, Tan PH. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions. *Pathology.* 2009;41(1):68-76.
29. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, epidemiology and end results database. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76(1):27-36.
30. Bacchi LM, Corpa M, Bacchi CE, Carvalho FM. Caracterização anatomopatológica e imunofenotípica de carcinoma de mama em mulheres jovens. *Rev Bras Mast.* 2009;19(3):42-6.