Associação entre metástases em linfonodos axilares e fatores prognósticos e preditivos no carcinoma ductal infiltrante de mama

Association between lymph node metastases and prognostic / predictive factors in breast invasive ductal carcinoma

Eduardo Cambruzzi[1], Cláudio Galleano Zettler[1], Karla Laís Pêgas[2], Márcia Ribeiro Duarte[3], Juliana dos Santos Candiota[4], Simone Luís Teixeira[5]

RESUMO

Introdução: O carcinoma mamário corresponde a uma das neoplasias malignas mais comuns no Brasil, sendo uma causa frequente de óbito por tumores malignos em mulheres. Determinadas características histopatológicas do tumor, como grau, tamanho e presença de metástases, podem ser correlacionadas com o tempo de sobrevida livre de doença. No presente estudo, os autores avaliam a associação entre metástases em linfonodos axilares e fatores prognósticos e preditivos no carcinoma ductal infiltrante de tipo histológico não especial. Métodos: Foram avaliados 106 espécimes de setorectomia ou mastectomia entre janeiro e dezembro de 2008, sendo determinados os seguintes dados: tamanho tumoral, grau histológico, presença de metástases em linfonodos axilares, receptores de estrogênio e progesterona e expressão imuno-histoquímica de cerbB2. Resultados: A idade média correspondeu a 59,33 anos, com 46 casos (43,4%) na categoria T1, 40 casos (37,14%) na categoria T2 e 20 casos (18,87%) no grupo T3. Houve associação estatística entre a presença de metástases em linfonodos axilares em relação à idade (p=0,0025), grau histológico (p=0,014), tamanho tumoral (p=0,0036), receptores de estrogênio (p=0,021) e expressão de cerbB2 (p=0,0043). O tamanho tumoral esteve associado à idade (p=0,0078), grau (p=0,0027), receptores de estrogênio (p=0,0017) e expressão de cerbB2 (p=0,0032). Conclusão: No presente estudo, a presença de metástases nodais esteve associada a fatores prognósticos e preditivos, como tamanho tumoral, idade, grau e receptores de estrogênio, sendo necessária a avaliação desses fatores para determinar um índice prognóstico personalizado para cada paciente.

UNITERMOS: Carcinoma Ductal, Neoplasias da Mama, Estadiamento de Neoplasias, Linfonodos, Imuno-histoquímica.

ABSTRACT

Introduction: Mammary carcinoma represents one of the most common malignant neoplasms in Brazil and is a frequent cause of death from malignant tumors. Features of the tumor, such as grade, size and presence of metastases, can be correlated with the duration of disease-free survival. The aim here was to evaluate the association between axillary lymph node metastases and prognostic and predictive factors in infiltrating ductal carcinoma of no special histological type. Methods: We analyzed 106 specimens obtained by sectorectomy or mastectomy between Jan and Dec 2008 and determined the following data: Tumor size, histological grade, presence of metastases in axillary lymph nodes, estrogen and progesterone receptor expression and cerbB2 immunohistochemistry. Results: The mean age was 59.33 years, with 46 cases (43.4%) in category T1, 40 cases (37.14%) in category T2 and 20 cases (18.87%) in category T3. There was statistical association between the presence of metastases in axillary lymph nodes and age (p = 0.0025), histological grade (p = 0.014), tumor size (p = 0.0036), estrogen receptor (p = 0.021) and cerbB2 expression (p = 0.0043). Tumor size was associated with age (p = 0.0078), grade (p = 0.0027), estrogen receptors (p = 0.0017) and cerbB2 expression (p = 0.0032). Conclusion: In this study the presence of nodal metastases was associated with prognostic and predictive factors such as tumor size, age, grade and estrogen receptors, and these factors should be assessed in determining a customized prognostic index for an individual patient.

KEYWORDS: *Ductal Carcinoma, Breast Neoplasms, Cancer Staging, Lymph Nodes, Immunohistochemistry.*

INTRODUÇÃO

O carcinoma de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequente em mulheres. A incidência estimada para a região Sul do Brasil foi estimada em 9.500 casos em 2008. Em Porto Alegre, no mesmo período, foi estimada em 950 casos (1). Os tipos histológicos mais comuns são o carcinoma ductal infiltrante de tipo histológico não especial e o

[1] Médico Patologista, Professor Adjunto de Patologia.
[2] Especialista em Patologia. Médica Patologista.
[3] Médica residente em Patologia. Grupo Hospitalar Conceição.
[4] Acadêmica de Medicina. Universidade Federal de Pelotas.
[5] Acadêmica de Medicina. Universidade Luterana do Brasil.

008-593_associação entre metástases.pmd 294 21/12/2010, 13:35

carcinoma lobular infiltrante de tipo clássico, que correspondem a 75% e 10% das neoplasias malignas da mama, respectivamente (2, 3).

Na maioria dos casos de carcinoma infiltrante de mama em que há a presença de uma massa palpável clinicamente detectável, mais da metade das pacientes apresentará metástases em linfonodos axilares. O tamanho tumoral médio no momento do diagnóstico inicial é de aproximadamente 2,4cm. Os casos de carcinoma ductal infiltrante, usualmente, exibem expressão imuno-histoquímica positiva para os receptores de estrogênio e progesterona e expressão negativa para o produto do oncogene c-erb-B2. Os carcinomas infiltrantes de alto grau tendem a exibir uma menor expressão imuno-histoquímica para os receptores de estrogênio e progesterona e uma maior expressão imuno-histoquímica de c-erb-B2 quando comparados aos tumores de baixo grau. Frequentemente, os casos de carcinoma ductal infiltrante estão acompanhados de carcinoma ductal *in situ* (2, 3, 4, 5).

O carcinoma ductal infiltrante de tipo histológico não especial compreende de 41% a 77% dos casos de carcinoma infiltrante de mama. Os grupamentos neoplásicos podem ser encontrados sob a forma de cordões, ninhos, trabéculas e ácinos, com graus variáveis de elastose do estroma. Em cerca de 33% dos casos, são encontradas áreas de necrose, e aproximademente 60% das lesões exibem focos de calcificação distrófica (2, 3, 6, 7, 8). Em virtude da variação do aspecto microscópico e macroscópico dessas lesões, de diferentes graus de diferenciação, da presença de metástases em linfonodos axilares e do tamanho tumoral, o estadiamento desses tumores pela classificação TNM (2) corresponde a um dos índices de melhor estimativa para predizer o prognóstico desse grupo de pacientes. Indicadores prognósticos, em relação ao carcinoma de mama, são os dados obtidos no momento do diagnóstico que podem ser relacionados ao tempo de sobrevida na ausência de terapia adjuvante. Indicadores preditivos são aqueles relacionados à possível resposta às modalidades terapêuticas impostas em cada caso. Os fatores prognósticos mais relevantes atualmente correspondem ao *status* dos linfonodos axilares, o tamanho tumoral e o grau de diferenciação. Já para os fatores preditivos mais importantes na atualidade, encontramos a expressão imuno-histoquímica dos receptores de estrogênio (3, 5, 6, 9, 10, 11, 12).

Com o objetivo de avaliar a associação entre presença de metástases em linfonodos axilares com tamanho tumoral, idade, grau de diferenciação e imunoexpressão de receptores de estrogênio e progesterona e c-erb-B2, os autores avaliam 106 casos distintos de carcinoma ductal infiltrante de mama, de tipo histológico não especial.

MÉTODOS

Grupo de pacientes

O presente estudo retrospectivo, transversal e analítico avaliou todos os casos de carcinoma ductal infiltrante de mama, de tipo histológico não especial, previamente submetidos ao diagnóstico histológico, no ano de 2008, no Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia do Grupo Hospitalar Conceição de Porto Alegre, RS, abrangendo um período igual a 12 meses. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição, sob número de protocolo 181-09.

Os espécimes de mama consistiam de setorectomia e mastectomia, submetidos concomitantemente a linfadenectomia axilar convencional ou avaliação do linfonodo-sentinela. As amostras foram fixadas em formalina 10% e incluídas em parafina. Foram excluídos do estudo todos os casos que acometiam pacientes do sexo masculino, amostras que consistiam apenas de biópsias, tipos histológicos especiais de carcinoma ductal infiltrante, casos de carcinoma lobular infiltrante e/ou *in situ*, amostras que apresentavam apenas lesão ductal *in situ*, espécimes cirúrgicos com margens comprometidas, lesões que correspondiam a recidiva tumoral de lesões já previamente avaliadas e pacientes submetidas à radioterapia ou quimioterapia adjuvante e/ou neoadjuvante. Dentre os casos selecionados, as pacientes apresentaram um seguimento médio de 12,8 meses, não havendo nenhum caso de recidiva tumoral entre a análise histopatológica inicial e a realização do presente estudo.

A avaliação microscópica das lesões (com cortes histológicos de 3 micrômetros de espessura e corados por hematoxilina-eosina) determinou 106 casos distintos de carcinoma ductal infiltrante de mama, de tipo histológico não especial, acometendo pacientes do sexo feminino. Todos os casos foram reavaliados por três patologistas, individualmente e em conjunto, havendo uma concordância de 100% entre o diagnóstico prévio e os dados obtidos pelo estudo (razão do teste Kappa igual a 1).

Todos os casos selecionados foram graduados pelo sistema de Elston e Ellis (2). Os autores revisaram, também, a faixa etária comprometida e dados anatomopatológicos, como tamanho tumoral (baseado no sistema TNM) e *status* dos linfonodos axilares. Os espécimes cirúrgicos englobaram esvaziamento axilar (três níveis) ou avaliação de linfonodo-sentinela, sendo que, neste último, sempre foram realizadas a avaliação transoperatória por congelação e a posterior inclusão da amostra em parafina para a realização de cortes seriados.

Técnica imuno-histoquímica

De cada espécime, foram obtidos cortes histológicos de 3 micrômetros de espessura. Para proceder à técnica de imuno-histoquímica, cada lâmina foi encaminhada à desparafinização do material com o uso de xilol e hidratação dos cortes com etanol. A recuperação antigênica era realizada em forno de micro-ondas, com solução de ácido cítrico 10 mM/pH 6,0, em dois ciclos de 9 minutos cada, em potência de 750 W. O bloqueio da peroxidase endógena foi realizado com o uso de água oxigenada a 3% (10 volumes). O

008-593_associação entre metástases.pmd 295 21/12/2010, 13:35

anticorpo primário foi diluído em solução de albumina a 1% e azida sódica a 0,1% em PBS, incubado em câmara úmida, por 30 minutos a 37ºC, e posterior permanência do material em refrigeração a 4ºC por 18 horas. O uso de anticorpo secundário biotinilado empregava uma câmara úmida a 37ºC, por 30 minutos, assim como a incubação com o complexo estreptavidina-biotina-peroxidase (Strept-ABC). O substrato cromogênico utilizado correspondia a diaminobenzidina 60 mg% em PBS, e como contracoloração foi utilizada a hematoxilina de Harrys. Os anticorpos utilizados (*Biogenex products*) foram os seguintes:
– receptor de estrogênio, clone ER88,
– receptor de progesterona, clone PR88,
– produto do oncogene c-erb-B2 (HER2/neu), clone CB11.

Testes estatísticos

A análise estatística deste estudo foi realizada através de tabelas e variáveis descritivas, sendo utilizado o teste de ANOVA para verificar a associação entre as variáveis sugeridas. Os resultados foram considerados significativos a um nível de significância máximo de 5%. Para o processamento e análise dos dados coletados foi utilizado o *software* estatístico SPSS versão 17.0.

RESULTADOS

Dentre os 106 casos da amostra, a idade média correspondeu a 59,33 anos e a idade mediana a 58,5 anos, com um desvio-padrão de 12,82 anos, sendo a idade mínima igual a 28 anos e a idade máxima igual a 89 anos. O tamanho tumoral médio foi igual a 2,75cm, com uma variação de 1,8cm.

Na avaliação dos linfonodos axilares, houve 80 casos (75,47%) de esvaziamento axilar e 26 casos de avaliação de linfonodo-sentinela (24,53%). Dos produtos de esvaziamento axilar, foram isolados 1.392 linfonodos, com uma média de 17,4 linfonodos axilares isolados em cada caso, havendo 54 casos (67,5%) com presença de metástases axilares e 26 casos (32,5%) com ausência de metástases. Nas amostras que envolveram a avaliação de linfonodo-sentinela, houve 6 casos (23,07%) positivos para a presença de metástases e 20 casos (76,93%) negativos. Avaliando os dois métodos de ressecção linfonodal, houve 60 casos (56,60%) positivos para a presença de metástases nodais e 46 casos (43,40%) negativos.

A Tabela 1 determina os dados obtidos em relação às seguintes variáveis: idade, grau de diferenciação, tamanho tumoral, receptores de estrogênio e progesterona, expressão de c-erb-B2 e presença de metástases em linfonodos axilares.

Houve associação estatística entre a presença de metástases em linfonodos axilares em relação à idade (p=0,0025), grau histológico (p=0,014), tamanho tumoral (p=0,0036), receptores de estrogênio (p=0,021) e expressão de c-erb-B2 (p=0,0043). O tamanho tumoral esteve associado a idade (p=0,0078), grau (p=0,0027), receptores de estrogênio (p=0,0017), receptores de progesterona (p=0,0052) e expressão de c-erb-B2 (p=0,0032). A expressão dos receptores de progesterona não esteve associada à presença de metástases em linfonodos axilares (p=0,09).

TABELA 1 – Carcinoma ductal infiltrante de mama: análise das variáveis

Variável	n	
Idade	Menor a 39 anos	5 – 4,71%
	40 a 49 anos	18 – 16,48%
	50 a 59 anos	33 – 31,13%
	60 a 69 anos	23 – 21,70%
	70 a 79 anos	21 – 19,81%
	Igual ou maior a 80 anos	6 – 5,66%
Grau	I	6 – 5,66%
	II	66 – 62,26%
	II	34 – 32,08%
Tamanho tumoral	T1	46 – 43,4%
	T2	40 – 37,74%
	T3	20 – 18,87%
Receptor de estrogênio	Positivo	78 – 73,58%
	Negativo	28 – 26,42%
Receptor de progesterona	Positivo	62 – 58,49%
	Negativo	44 – 41,51%
c-erb-B2	0	58 – 54,72%
	+1	27 – 25,47%
	+2	8 – 7,55%
	+3	13 – 12,26%
Metástase em linfonodos	Presente	60 – 56,60%

008-593_associação entre metástases.pmd 296 21/12/2010, 13:35

DISCUSSÃO

O carcinoma ductal infiltrante de mama compreende cerca de 75% dos tumores malignos da mama, sendo um grupo histogeneticamente heterogêneo de tumores. Neste grupo de neoplasias, também estão incluídos tumores com diferentes índices prognósticos, como o carcinoma tubular, carcinoma medular, carcinoma papilar, ou com diferenciação mucinosa. O carcinoma ductal infiltrante de tipo histológico não especial engloba todas as lesões que não apresentam características suficientes para serem classificadas como um tipo histológico específico. Em cerca de 30% dos casos de carcinoma infiltrante de tipo não especial, é identificada a presença de lesão ductal *in situ*, a qual apresenta um padrão de crescimento e grau nuclear semelhantes ao componente infiltrante (2, 3, 5, 6).

As diferenças nos índices prognósticos no câncer de mama estão associadas a fatores genéticos, como a perda de heterozigosidade e mutação no genes BRCA-1 e BRCa-2, à raça e, principalmente, a determinados critérios histopatológicos, como tamanho tumoral, presença de metástases em linfonodos axilares, grau de diferenciação e expressão imuno-histoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona (2, 3, 4). O estadiamento do carcinoma de mama apresenta várias e importantes aplicações no estudo e tratamento desta neoplasia, podendo ser utilizado para selecionar modalidades terapêuticas ou para estimar o prognóstico. A classificação TNM é empregada após a avaliação histológica das lesões, sendo o tamanho tumoral e a avaliação dos linfonodos axilares os principais fatores prognósticos atuais no carcinoma ductal infiltrante de mama. A graduação do carcinoma de mama pela classificação de Elston e Ellis é uma das maneiras de determinar a diferenciação desses tumores. Nessa classificação, o grau de diferenciação está baseado no grau nuclear, formação de túbulos e índice mitótico (6). Além desses fatores, alguns autores relacionam a presença de áreas de necrose, a presença de infiltrado linfocítico, a invasão vascular e perineural e as características da reação desmoplásica com o prognóstico (3, 6, 8, 10, 11).

O *status* dos linfonodos axilares tem sido implicado como o mais importante fator prognóstico de tempo livre de doença no carcinoma de mama. Em geral, quanto maior o número de linfonodos comprometidos por metástases, ou a presença de metástases em linfonodos axilares do terceiro nível, pior o prognóstico. A presença de metástases nodais pode ser relacionada a outro fator prognóstico, o tamanho tumoral (2, 3, 4, 12, 13). Segundo o consenso do Colégio Americano de Patologistas, o tamanho do tumor, previamente aferido na macroscopia, deve ser confirmado pelo exame microscópico. Se houver discrepância, a medida do componente infiltrante feita pela microscopia deve ser tomada como a definitiva (14).

O *status* dos receptores de estrogênio pela técnica de imuno-histoquímica é o marcador mais importante fator preditivo no carcinoma de mama, sendo que a terapia adjuvante hormonal somente é oferecida àquelas pacientes com expressão positiva dessa proteína (2, 3, 10, 15). O papel de fator preditivo da expressão do oncogene c-erb-B2 é atualmente aceito segundo a Sociedade Americana de Oncologia Clínica, que discrimina um prognóstico reservado (alto índice de recorrência e mortalidade) às pacientes com tumores exibindo superexpressão ou amplificação de HER2/neu (c-erb-B2) (16, 17).

No presente estudo, foi encontrada uma associação estatisticamente significante entre a presença de metástases em linfonodos axilares em relação a idade (p=0,0025), grau (p=0,014), tamanho tumoral (p=0,0036), receptores de estrogênio (p=0,021) e expressão de c-erb-B2 (p=0,0043). O tamanho tumoral esteve associado a idade (p=0,0078), grau (p=0,0027), receptores de estrogênio (p=0,017), receptores de progesterona (0,0052) e expressão de c-erb-B2 (p=0,0072). Resultados semelhantes ao estudo atual foram obtidos por Roger et al., os quais também descrevem que, no carcinoma ductal infiltrante de mama, a presença de metástases em linfonodos axilares está associada ao tamanho tumoral, sendo que os tumores classificados como T1a apresentaram uma prevalência de 3% de metástases em linfonodos axilares, os tumores T1b apresentaram uma prevalência de 10% de metástases axilares e os tumores medindo entre 1,6cm e 2,0cm apresentaram uma taxa de até 35% para a presença de metástases nodais (18).

Os dados obtidos no estudo corroboraram aqueles encontrados em outros. A idade média correspondeu a 59,33 anos, com 46 casos (43,4%) na categoria T1 (tumor medindo menos de 2,0cm), 40 casos (37,14%) na categoria T2 (tumor medindo entre 2,1cm e 5,0cm) e 20 casos (18,87%) no grupo T3 (tumor medindo acima de 5,1cm), havendo um tamanho tumoral médio de 2,75cm. Bolaséll e colaboradores avaliaram 50 casos de carcinoma ductal infiltrante de mama, e encontraram uma idade média de 61 anos, tamanho tumoral médio de 2,8cm e uma predominância dos tumores de grau 2. Nesse estudo, o tempo livre de doença esteve relacionado ao grau tumoral 3, exibindo expressão negativa para os receptores de estrogênio (p=0,006) e imunoexpressão positiva para c-erb-B2 (p=0,001) (19).

Gebauer et al. descrevem que o tamanho tumoral, a presença de metástases em linfonodos e a expressão imunohistoquímica dos receptores de estrogênio mostraram-se como fatores prognósticos independentes (p<0,05) na comparação com o tempo de sobrevida livre de doença (20). Em estudo semelhante, Carter et al. descrevem que a taxa de sobrevida, em cinco anos, varia de 45,5% para os tumores com diâmetro maior ou igual a 5,0cm com presença de metástases axilares, a 96,3% para tumores menores que 2,0cm sem envolvimento nodal (21). Ahmad et al. avaliaram 120 casos de mastectomia com esvaziamento axilar por carcinoma infiltrante de mama. Foram encontrados 5 casos classificados como grau 1 (4,17%), 91 casos como grau 2 (75,83%) e 24 casos como grau II (20%). Em relação ao tamanho tumoral, houve 9 casos classificados como T1 (7,5%), 53 casos como T2 (44,16%), 50 casos como T3

008-593_associação entre metástases.pmd 297 21/12/2010, 13:35

(41,66%) e 8 como T4 (6,66%). Metástases em linfonodos axilares foram encontradas em 107 casos. Nessa amostra, o tamanho tumoral não esteve associado ao número de linfonodos comprometidos (p=0,314), embora apresentasse relação com o grau histológico (p<0,05) (22).

Na atual série, a presença de metástases em linfonodos axilares esteve relacionada a grau histológico (p=0,014), tamanho tumoral (p=0,0036), receptores de estrogênio (p=0,021) e expressão de c-erb-B2 (p=0,0043). Por sua vez, o tamanho tumoral esteve também associado ao grau histológico (p=0,0027), receptores de estrogênio (p=0,017) e expressão de c-erb-B2 (p=0,0072). Dessa maneira, a determinação precisa do tamanho da neoplasia pode estimar a presença de metástases em linfonodos axilares (fator prognóstico), assim como predizer a expressão imuno-histoquímica dos receptores de estrogênio (fator preditivo) e de c-erb-B2. McCann et al. determinaram que a expressão positiva de c-erbB2 esteve associada ao grau (p=0,02), à presença de metástases em linfonodos (p=0,003) e a um tempo de sobrevida menor (p=0,002) (23). Castiglioni et al. encontraram relação positiva entre a imunoexpressão positiva de c-erbB2 com a imunoexpressão negativa dos receptores de estrogênio (p=0,0001) e um menor tempo de sobrevida nas pacientes com presença de metástases em linfonodos axilares (p<0,005) (24).

Wei et al. determinaram que, em 21 casos de metástases ósseas de carcinoma mamário e em 94 casos sem presença de metástases à distância, a expressão positiva dos receptores de estrogênio e a expressão negativa dos receptores de progesterona pode estimar a presença de metástases ósseas (p<0,0001) (25). Lee e colaboradores descreveram que a expressão de c-erbB2 esteve associada à expressão negativa dos receptores de estrogênio (p<0,01), havendo uma taxa maior de mortalidade neste grupo (RR=2,1; 95% CI, 1,1-3,8) (26).

Sharif e colegas encontraram um tamanho tumoral médio de 4,4cm e uma idade média de 48 anos. Os tumores classificados como T2 foram os mais frequentes (68% dos casos), e a presença de metástases em linfonodos axilares foi encontrada em 65% dos casos. A expressão dos receptores de estrogênio e progesterona apresentou relação inversa com a expressão de HER2/neu (p<0,05) e associação positiva com a presença de metástases em linfonodos axilares (p<0,05), embora não houvesse relação significante entre tamanho tumoral e grau histológico nesse estudo (p>0,05) (27). Já Hussein e colaboradores verificaram que a expressão de HER2/neu apresentou maior expressão imuno-histoquímica nas pacientes que apresentavam metástases em linfonodos axilares (p<0,05). Nesse estudo, a menor expressão dos receptores de estrogênio e progesterona esteve associada aos tumores de alto grau histológico (p<0,05) e à presença de metástases em linfonodos axilares (p<0,05) (28).

CONCLUSÕES

O carcinoma ductal infiltrante de mama de tipo histológico não especial representa um grupo amplo e heterogêneo de lesões que se caracterizam pela ausência de achados morfológicos que permitam enquadrá-las em um dos tipos especiais de carcinoma infiltrante de mama. Essas características morfológicas variadas podem ser implicadas como importantes fatores relacionados ao prognóstico da doença. Embora ainda não existam um ou mais critérios capazes de estimar de maneira precisa o tempo de sobrevida livre de doença, estimar a relação entre a presença de metástases em linfonodos axilares com o grau de diferenciação, tamanho tumoral e expressão imuno-histoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona parece constituir um dos fatores morfológicos fundamentais na avaliação histopatológica desta neoplasia. No atual estudo, a presença de metástases nodais esteve associada a outros fatores prognósticos e preditivos, como tamanho tumoral, idade, grau histológico e receptores de estrogênio, sendo necessária a avaliação desses fatores para determinar um índice prognóstico personalizado para cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Incidência de câncer no Brasil, estimativa 2010. Disponível em www.inca.gov.br/estimativa/2010. Acesso em: 12 de maio 2010.
2. Tavassoli FA, Eusebi V. Tumors of the Mammary Gland. Armed Force Institute of Pathology – Atlas of Tumor Pathology. Fourth Series. Washington: ARP Press; 2009.
3. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics: tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC Press, 2003, p: 9-22.
4. Sloane JP. Infiltrating carcinoma-morphological and molecular features of prognostic significance. In: Sloane JP, Trrott PA, Lakhani SR. Biopsy pathology of the breast, 2nd ed. London: Oxford Univ Press, 2001, p: 215-236.
5. Lampejo OT, Barnes DM, Smith P, Millis RR. Evaluation of infiltranting ductal carcinomas with a DCIS component: correlation of the histologic type of the in situ component with grade of the infiltranting component. Semin Diagn Pathol. 1994; 11: 215-222.
6. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991; 9: 403-410.
7. Sloane JP. Infiltranting carcinoma-pathological types. In: Sloane JP, ed. Biopsy pathology of the breast. London: Arnold; 2001, p: 170-214.
8. Hasebe T, Tsuda H, Hirohashi S, et al. Fibrotic focus in invasive ductal carcinoma: an indicator of high tumor aggressiveness. Jpn J Cancer Res. 1996; 87: 385-394.
9. Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation age. Br J Cancer. 1997; 75: 593-596.
10. Eifel P, Axelson JA, Costa J et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 979-989.
11. Millis RR, Springall RJ, Hanby AM, Ryder K, Fentiman IS. A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma is associated with poor outcome. Cancer. 2002; 94: 2307-2309.
12. Cianfrocca M, Goldstein L. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncol. 2004; 9: 606-616.
13. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (TIN0M0) and stage II (TINIMO) breast carcinoma. J Clin Oncol. 1989; 7: 355-366.

008-593_associação entre metástases.pmd 298 21/12/2010, 13:35

14. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124: 966-978.
15. Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, Bobrow LG, Miller KD. Reliability of immunohistochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems. J Clin Pathol. 2000; 53: 125-130.
16. Wolff AC, Hamond EH, Schwartz JN 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: 118-145.
17. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP et al. The Her-2/gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target therapy. Oncologist. 2003; 8: 307-325.
18. Roger V, Beito G, Jolly PC. Factors affecting the incidence of lymph node metastases in small cancer of the breast. Am J Surg. 1989; 157: 501-502.
19. Bolaséll AHT, Zettler CG, Vinholes J, Klieman C. Indicadores de prognóstico em câncer de mama com axila negativa: receptor de estrogênio e expressão de p53 e de c-erb-B2. Rev Bras Ginecol Obstet. 2000; 22: 102-109.
20. Gebauer G, Fehm t, Lang N, Jäger W. Tumor size, axillary lymph node status and steroid recptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. Brst C Res Treat. 2002; 75: 167-173.
21. Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989; 63: 187-189.
22. Ahmad Z, Khurshid A, Qureshi A, Idress R, Asghar N, Kayani N. Breast carcinom agrading, stimation of tumor size, axillary lymph nodes status, staging, and Nottingham prognostic index scoring on mastectomy specimens. Int J Pathol Microbiol. 2009; 52: 4477-4481.
23. MacCann AH, Dervan PA, O´Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BM, Craney DN. Prognostic significance of c-erbB2 and estrogen receptor status in human breast cancer. Cancer Res. 1991; 51: 3296-303.
24. Castiglioni T, Elsner B, Curuchet HP, Montesinos M, Debonis D. Análisis inmunohistochimico de p53 y c-erbB2 en el carcinoma de mama. Medicina. 1995; 55: 415-20.
25. Wei B, Wang J, Bourne P, Yang Q, Hicks D, Bu H, Tang P. Bone metastasis is strongly associated with estrogen receptor positive / progesterone negative breast carcinomas. Hum Pathol. 2008; 39: 1809-1815.
26. Lee A, Park WC, Yim Hw, Lee MA, Park G, Lee KY. Expression of c-erbB2, cyclin D1 and estrogen receptor and their clinical implications in the invasive ductal carcinoma of the breast. Jpn J Clin Oncol. 2007; 37: 708-714.
27. Shariff MA, Mamoon N, Mushtaq S, Khadim MT> Morphological profile and association of HER2/neu with prognostic markers in breast carcinoma ijn Northern Pakistan. J Coll Phys Surg Pak. 2009; 19: 99-103.
28. Hussein MR, Abd-Elwahed SR, Abdulwahed AR. Alterations of estrogen receptors, progesterone receptors and c-erb-B2 oncogene protein expression in ductal carcinomas of the breast. Cell Biol Int. 2008; 32: 698-707.

✉ Endereço para correspondência:
Eduardo Cambruzzi
Av. Francisco Trein, 596, 2º andar
91350-200 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3357-2164
dudacambruzzi@yahoo.com.br

Recebido: 13/3/2010 – Aprovado: 31/5/2010

008-593_associação entre metástases.pmd 299 21/12/2010, 13:35