



Ana Lucia Amaral Eisenberg
Sérgio Koifman

FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 2000; 10 (2): 75-87

*Serviço de Anatomia Patológica, Hospital do Câncer,
Instituto Nacional de Câncer e Departamento de
Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola
Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.*

UNITERMOS

Câncer de mama;
Fatores prognósticos.

RESUMO

Os fatores prognósticos para o câncer de mama são empregados tanto para prever o prognóstico da doença como para selecionar aquelas pacientes que provavelmente se beneficiariam da adoção de terapia adjuvante. Foi realizada uma revisão da literatura sobre os fatores prognósticos histopatológicos do câncer de mama, sendo a presença de metástases para linfonodos axilares reconhecida como o mais importante fator preditor dessa neoplasia. Além da presença de linfonodos comprometidos e do seu número, são também reconhecidos como fatores prognósticos independentes a idade da paciente (as mais jovens apresentando pior prognóstico), o tamanho do tumor, o grau histológico e a presença de invasão vascular.

Aceito para publicação em novembro de 1999

INTRODUÇÃO

No câncer de mama, os fatores prognósticos são utilizados tanto para tentar prever sua evolução quanto para selecionar as pacientes mais prováveis de virem a se beneficiar de qualquer terapia adjuvante, que são aquelas com maior risco de recidivar após a terapia local e/ou aquelas cujos tumores apresentam maior probabilidade de responder ao tratamento⁴². Essa conclusão é especialmente importante para as pacientes com baixo risco de recidiva, nas quais os benefícios de uma terapia adjuvante são realmente modestos. As complicações de um tratamento quimio-

terápico são muitas (como, por exemplo: neutropenia grave; tromboflebite e embolia pulmonar subsequente; aumento na incidência de tumores secundários; doenças cardiovasculares e osteoporose, entre outras) e também seu custo é alto, anulando, desse modo, o pequeno benefício desse tratamento em pacientes de baixo risco⁴².

O principal objetivo desse trabalho é apresentar os aspectos histopatológicos do câncer de mama que são considerados, na literatura, fatores prognósticos dessa doença. A condição dos receptores hormonais, nos tumores de mama, assim como os marcadores tumorais, serão objetos de discussões posteriores.

METÁSTASES PARA LINFONODOS AXILARES

A presença de metástases para os linfonodos axilares quando do diagnóstico do câncer de mama é o preditor mais seguro, mais preciso e também o mais universalmente aceito quanto ao prognóstico do câncer de mama, tanto em relação ao intervalo livre de doença (recidiva) quanto em relação à sobrevida geral. Numerosos estudos têm mostrado que pacientes com envolvimento de linfonodos axilares confirmados histologicamente têm um prognóstico significativamente pior que aquelas sem envolvimento^{7,15,16,25,34,36,40,43}.

A sobrevida, em 10 anos, que é de 75% nas pacientes com linfonodos negativos, cai para 25% a 30% naquelas com linfonodos positivos¹⁶.

O prognóstico também está relacionado ao número e ao nível dos linfonodos loco-regionais envolvidos^{16,34}. Segundo Osborne (1990), a recidiva em 10 anos é de 30% a 35% para as pacientes com linfonodos negativos, de 55% a 65% para as pacientes com um a três linfonodos positivos e de 80% a 90% para as pacientes com quatro ou mais linfonodos positivos³⁴.

Similarmente, o envolvimento de níveis mais altos de linfonodos axilares (principalmente os do ápice da axila), assim como o envolvimento de linfonodos da cadeia torácica (mamária) interna, significam um pior prognóstico¹⁶.

As metástases dos carcinomas de mama, primeiramente, atingem os linfonodos axilares, podendo aí permanecer quiescentes por um tempo variável, mas em algum momento atingem a circulação sistêmica. Uma das hipóteses mais recentes é a de que a maioria dos carcinomas de mama são sistêmicos desde o início, mas o estado dos linfonodos axilares ainda é o maior indicador do prognóstico da doença. Portanto, é compreensível que na avaliação do estágio clínico do carcinoma de mama e, conseqüentemente, na terapia e no seguimento, se continue a dar ênfase ao estado dos linfonodos axilares¹⁴.

No entanto, o exame clínico dos linfonodos isoladamente é insuficiente, pois resulta em muitos achados falsos-negativos ou mesmo falsos-positivos. Assim, a dissecação e subsequente exame histológico são necessários e aceitos como padrão¹⁴.

Em aproximadamente 16% das pacientes nas quais os tumores são classificados como linfonodo-negativos ao exame histopatológico, os tumores recidivam dentro de 5 anos após o tratamento inicial. Ensaios clínicos prospectivos aleatorizados têm mostrado efeitos benéficos de uma terapia adjuvante nessas pacientes.

Entretanto tais terapias, além de sua toxicidade, são de altíssimo custo, tanto para as pacientes, quanto para os hospitais. Portanto, é de imenso valor clínico que o grupo de alto risco, dentre as pacientes com linfonodos negativos, seja identificado¹⁴.

A discrepância entre o estado dos linfonodos axilares ao exame histológico de rotina e a sobrevida das pacientes tem sido atribuída a vários fatores. O carcinoma pode ser sistêmico desde o início, porém sem envolvimento dos linfonodos regionais, ou esse envolvimento não pôde ser confirmado (os linfonodos torácicos internos não são examinados de rotina); também, os linfonodos envolvidos podem ter sido removidos e examinados, porém as metástases podem não ter sido detectadas (metástases ocultas)¹⁴.

Segundo Weidner (1994), 20% a 30% dos carcinomas de mama com linfonodos negativos vão recidivar e as pacientes têm maior risco de morrer da doença, devendo receber terapia agressiva. Os outros 70% a 80% das pacientes parecem ter tido cura cirúrgica e não necessitam de terapia complementar⁴³.

Com o advento da triagem do câncer de mama pela mamografia, muito mais tumores, em estágio clínico inicial, têm sido detectados e, portanto, é maior o número de pacientes com linfonodos axilares negativos. Estima-se que 25% dessas pacientes terão tumores menores que 1 cm, com recidiva abaixo de 10%. Assim, a decisão terapêutica (se sistêmica ou não) deve incluir a estimativa do risco de micrometástases sistêmicas baseada em fatores prognósticos e na avaliação de benefícios conhecidos, riscos, complicações e qualidade de vida, que estão relacionados ao tratamento recomendado. A administração indiscriminada de terapia adjuvante após o tratamento cirúrgico primário para todas as pacientes com câncer de mama invasivo e axila negativa não se justifica²⁹.

Vários estudos têm demonstrado que a presença de "micrometástases" ($\leq 0,2$ cm) para linfonodos axilares não afeta negativamente a sobrevida, quando esta é comparada à de pacientes com linfonodos negativos^{7,15,16,36}. Entretanto, Hartveit & Lilleng (1996), estudando 1.069 carcinomas de mama, encontraram 15% de ocorrência de micrometástases para os linfonodos axilares; os autores dividiram essas micrometástases em dois padrões histológicos diferentes e encontraram diferença no prognóstico em apenas um deles²³.

Na prática rotineira, é quase que impossível se examinar cortes seriados de todos os linfonodos negativos em busca de micrometástases; portanto, apenas amostras representativas desses linfonodos são necessárias. A imuno-histoquímica deve ser reservada para um pequeno

número de casos nos quais a aparência morfológica é suspeita e não deve ser usada para se fazer o diagnóstico de micrometástases¹⁶.

O significado da presença de carcinoma metastático no tecido adiposo que circunda os linfonodos axilares, a chamada infiltração perinodal ou comprometimento extranodal, é incerto e os dados, na literatura, são conflitantes¹⁶. Como sugerido por Mambo & Gallager (1977), em uma análise retrospectiva, o envolvimento perinodal em pacientes com três ou menos linfonodos axilares comprometidos seria um sinal de prognóstico ruim; porém, esse mesmo achado não teria valor prognóstico se existissem mais que quatro linfonodos comprometidos²⁸.

A condição dos linfonodos axilares, quando da cirurgia do câncer de mama, também é o fator mais usado como guia para o tratamento adjuvante, até porque o seu comprometimento é o fator que altera o prognóstico da paciente e relaciona-se com as micrometástases à distância^{7,36}.

O prognóstico do câncer de mama depende não somente da presença de metástases para os linfonodos axilares, mas também da agressividade do tumor, que, por sua vez, depende de um número de características biológicas intrínsecas, algumas das quais podem ser facilmente avaliadas, tais como os aspectos morfológicos, a taxa de crescimento e a resposta a hormônios. Algumas outras características biológicas ainda necessitam ser mais estudadas, como o poder de invasão e de destruição tecidual. Essas características biológicas intrínsecas ao tumor são consideradas, também, fatores prognósticos do câncer de mama¹⁶.

OUTROS FATORES PROGNÓSTICOS PARA O CâNCER DE MAMA

1. Variáveis relacionadas à paciente

1.1. Idade

O câncer de mama é uma doença comum na mulher, principalmente no período pós-menopausa. Acomete mulheres jovens, com uma curva ascendente a partir dos 25 anos, com a maioria dos casos se concentrando entre os 45 e 50 anos. Em uma análise realizada por Swanson e Lin (1994) do Surveillance, Epidemiology and End Results (Seer), com dados envolvendo 77.368 mulheres com câncer de mama diagnosticados entre 1983 e 1989, 5.624 mulheres, isto é, 7,3%, tinham menos que 40 anos⁴⁴. Segundo dados estimados pela American Cancer Society para 1997, entre 180.200 novos cânceres

de mama, 4,8% tinham menos que 40 anos¹. No Brasil, os dados dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) revelam uma incidência relativa de câncer de mama abaixo dos 35 anos de 3,9% em Porto Alegre (1993), de 4,3% em Campinas (1993), de 6,3% em Belém (1989-1991) e de 7,3% em Goiânia (1995) (Relatórios dos RCBP de Porto Alegre, Campinas, Belém e Goiânia – dados não publicados).

Mutações genéticas devem ser suspeitadas em pacientes com câncer de mama abaixo dos 30 anos. Nesses casos, sempre deve ser considerado o uso de quimioterapia adjuvante, mesmo na vigência de axila negativa⁴⁴. As mulheres afetadas com até 40 anos têm uma sobrevida de 5 anos de 5% a 13% menor que a das mais idosas, refletindo, talvez, uma diferença na biologia do tumor, que tende a ser mais agressivo nessa faixa etária. As pacientes com mais de 80 anos de idade apresentam também uma sobrevida pequena sem, no entanto, alcançar os índices da faixa de menos de 40 anos⁹. Cerca de 20% dos diagnósticos de câncer de mama assim como mais que 30% das mortes por câncer de mama são de mulheres com mais de 75 anos. Essa última faixa etária apresenta menores chances de auto-diagnóstico, dependendo mais da atenção médica, tendo, também, menor chance de ser diagnosticada através de mamografia⁵.

A idade da paciente pode afetar o risco de envolvimento de linfonodos axilares, mas esse efeito é pequeno. A idade e a condição menopausal parecem não ter nenhum impacto no risco de envolvimento de linfonodos axilares para tumores com 1 cm ou menos³⁸.

1.2. Variáveis reprodutivas

A antecipação da idade da menarca é considerada como um fator de risco para o câncer de mama, principalmente quando acompanhada de ciclos menstruais ovulatórios. O início mais precoce dos ciclos menstruais verificado nesse século só é observado nas faixas de maior renda^{8,22}. Quanto maior o número de ciclos menstruais, maior é o risco de câncer de mama (menarca precoce e menopausa tardia)^{8,17,20}.

A gravidez precoce é considerada como um fator que diminui o risco de desenvolver o câncer de mama^{8,17}, mas somente seria benéfica quando alcançasse o termo⁸. Os abortamentos, por outro lado, contribuiriam para um aumento do risco⁸.

A presença de associação entre abortamento e risco para câncer de mama ainda é objeto de muita discussão. Enquanto que Newcomb et al., em 1996³³, encontraram uma associação positiva e fraca entre essas duas variáveis, Calle et al., em 1997⁶, não encontraram nenhuma.

Para o câncer de mama, a multiparidade diminui o risco de seu aparecimento^{17,20} enquanto que a nuliparidade

aumenta^{17,22}. Uma gravidez tardia aumenta o risco do câncer de mama²².

Em um estudo brasileiro de casos e controles, realizado por Mirra et al. (1971), a estimativa de risco da idade, à primeira gestação para câncer de mama, revelou um excesso de aproximadamente 30% em mulheres com mais de 25 anos, comparativamente àquelas com idade inferior à primeira gestação³².

O estudo de Mendonça (1997) revelou que a nuliparidade conferiu efeitos diversos para o risco de câncer de mama, entre as pacientes pré e pós-menopausa: entre a pré-menopausa a *razão de chances* foi de 0,51 (intervalo de confiança – IC = 0,08 a 3,27) e entre a pós-menopausa foi de 3,87 (IC = 0,97 a 15,41)³¹.

Na extensa revisão da literatura realizada por Recht & Houlihan (1995), foram encontrados dois estudos que evidenciaram que o aumento da paridade poderia estar associado com um aumento do risco de envolvimento de linfonodos axilares, porém, esse efeito foi modesto³⁸.

1.3. História familiar de câncer de mama

A história familiar de câncer de mama é um fator de risco bem estabelecido para essa doença e é usada para identificar mulheres de alto risco, embora o impacto dos fatores de risco para o câncer de mama entre essas mulheres com história familiar não esteja bem definido¹².

Segundo Marcus et al. (1996), cerca de um terço das mulheres com câncer de mama têm uma história familiar positiva com um ou mais parentes de primeiro grau (mãe ou irmã) com a doença³⁰.

Nos casos em que existe uma história familiar, o câncer de mama aparece mais precocemente e é, mais frequentemente, multicêntrico e bilateral¹³.

Colditz et al. (1996) encontraram os fatores de risco relacionados à reprodução apresentando associações diferentes nas mulheres com ou sem história familiar de câncer de mama. Para as pacientes com história familiar de câncer de mama, eles observaram que: a) a menarca em idade mais tardia oferecia pouca proteção ou nenhuma para o câncer de mama; b) os nascimentos múltiplos (comparados com a nuliparidade) e a idade jovem (comparada à tardia) ao ter o primeiro filho não ofereciam proteção (e sim risco) para a doença; c) um efeito adverso da primeira gravidez sobre o risco de desenvolver o câncer, que era 50% maior que naquelas mulheres sem história familiar de câncer de mama. Para as pacientes sem história familiar de câncer de mama, a primeira gravidez, principalmente vinda a termo e em idade precoce, e a multiparidade diminuíam o risco de câncer de mama¹².

Malone et al. (1996) em seu estudo tipo caso-controle (de base populacional), no qual foram estudadas mulheres jovens entre 21 e 45 anos com câncer de mama invasivo, encontraram pacientes com história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau que tiveram uma redução de 50% no risco de morte pela doença, comparadas àquelas sem essa história (mesmo após o controle pela idade no diagnóstico, ano do diagnóstico, estágio da doença, tamanho do tumor, bilateralidade, história de mamografias prévias e tratamento inicial). Por ser este um estudo de base populacional (no qual são selecionados todos os casos incidentes de câncer de mama dentro de uma área geográfica definida durante um período definido de tempo), os autores minimizaram o viés de seleção devido aos casos referidos com vários graus de história familiar de câncer de mama. Os autores relacionaram esse risco diminuído à biologia menos agressiva desses tumores associados à história familiar de câncer de mama. Ainda nesse mesmo estudo, não foi encontrada qualquer associação entre a história familiar de câncer de mama e o estágio clínico da doença²⁷.

A história familiar em parentes de primeiro grau, associada ao risco de câncer de mama, em um estudo caso-controle conduzido no Hospital do Câncer (HC)/ Instituto Nacional de Câncer (Inca), Rio de Janeiro, Brasil, obteve uma *razão de chances* ajustada por idade de 3,15 (IC 95% = 1,46 a 6,77) e por outros fatores (idade, nível de escolaridade, paridade, lactação, índice de massa corporal, tamanho da mama, hábitos de fumar e ingestão alcoólica) de 2,65 (IC 95% = 1,16 a 6,03)³¹.

2. Variáveis relacionadas ao tumor

2.1. Tamanho do tumor

Considera-se como tamanho do tumor aquele de seu maior diâmetro e a medida a ser utilizada é a que foi obtida pelo patologista, pois aquela feita clinicamente não é precisa^{16,34}.

Como o tamanho do tumor é um fator dependente do tempo, tem sido mostrado, consistentemente, em muitos estudos, que ele influencia o prognóstico e, quanto maior for a duração da doença antes do seu primeiro tratamento, maior será o tamanho do tumor quando ele for primeiramente diagnosticado^{16,29,43}.

O valor prognóstico do tamanho do tumor se baseia na constatação de que as pacientes com tumores menores apresentam maior sobrevida^{16,29,43}. Mansour et al. (1994) mostraram que, nos tumores de até 0,5 cm, a recidiva foi

menor que 2%, contrapondo-se a 20% a 25% de recidiva nos tumores maiores ou iguais a 5 cm²⁹.

Segundo Elston & Ellis (1996), a frequência de metástases para linfonodos axilares é de 15% a 20% nos tumores medindo até 1 cm, e maior que 40% nos de 1,5 cm ou mais¹⁶. Weidner (1994) observou a existência de associações significativas entre o prognóstico do câncer de mama e as variáveis tamanho do tumor e estado dos linfonodos axilares, sendo ambos independentes na análise multivariada⁴³.

Para pacientes com axila negativa, a recidiva em 5 anos para o câncer de mama é de 11% para os tumores menores que 2 cm, de 22% para aqueles entre 2 cm e 3 cm e de 24% para os que medem mais que 5 cm²⁹.

Para o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), independente do seu tamanho, já está bem estabelecido que não há necessidade de se esvaziar a axila, pois somente em raríssimos casos ocorrem metástases para linfonodos axilares⁴⁰.

Durante essas últimas décadas, os cirurgiões têm se tornado cada vez mais conservadores na abordagem das pacientes com câncer de mama, visto que essa doença é sistêmica e geralmente a recidiva é a distância, mais que um fenômeno local. Silverstein et al. (1994), em seu trabalho com 1.128 pacientes com câncer de mama submetidas a esvaziamento axilar, encontraram somente 3% de comprometimento axilar naquelas pacientes cujos tumores eram menores que 0,5 cm (T1a). Utilizando o teste de Wilcoxon, os autores compararam diferentes dimensões tumorais e não encontraram significação estatística entre TIS (para CDIS) e T1a; todos os outros grupos foram estatisticamente significativos (Tabela 1). Eles concluíram que não seria possível justificar 100 linfadenectomias axilares para só se encontrar linfonodos positivos em 3 deles e, já que não existiria justificativa no esvaziamento axilar como fator prognóstico, muito menos

existiria como valor terapêutico, devido ao pequeno número de pacientes que poderiam vir a se beneficiar desse procedimento. Os autores concluíram, ainda, que a invasão do estroma mamário, por si só, não é sinônimo de presença de metástases. Como sua série de tumores T1a era pequena, eles sugeriram a não realização de linfadenectomia axilar naqueles tumores T1a que apresentassem baixo grau nuclear, nenhuma invasão vascular, fossem receptores de estrogênio e progesterona positivos e *c-erbB-2* negativos (todos indicadores de bom prognóstico)⁴⁰.

Barth et al. (1996) estudando 918 pacientes com câncer de mama T1 (tumores ≤ 2,0 cm) encontraram 23% de pacientes com axila positiva².

Tabar et al., em 1996, encontraram uma sobrevida de 10 anos maior que 90% para tumores T1a e T1b⁴¹. Leitner et al. (1995) encontraram uma sobrevida livre de doença, em 7 anos, de 93%, para tumores com menos que 1 cm e sem metástases para linfonodos axilares²⁶.

Chadha et al., em 1994, na análise de 263 pacientes com T1 de mama, encontraram que 27% das pacientes apresentaram metástases para linfonodos axilares. Na análise univariada, algumas variáveis estavam associadas significativamente com metástases para linfonodos axilares: tumores maiores que 1 cm, graus II ou III, presença de invasão vascular, pacientes com menos de 60 anos. Utilizando a regressão logística multivariada (Tabela 2), eles encontraram somente duas variáveis que apresentaram razão de chances estatisticamente significativa após o controle das demais: tamanho do tumor e invasão vascular. Entre as 79 pacientes que tinham tumores menores que 1 cm e nenhuma invasão vascular, apenas 7 (9%) tinham metástases para linfonodos axilares; em contraste, dentre as 25 pacientes que tinham tumores maiores

Tabela 1: Positividade nodal para várias categorias T

Categoria	Nº pacientes	Nº de disseções positivas (%)	P-valor
TIS (CDIS)	189	0 (0)	
T1a (< 0,5 cm)	96	3 (3)	0,015
T1b (0,5 cm-1,0 cm)	156	27 (17)	0,0007
T1c (1,1 cm-2,0 cm)	357	115 (32)	0,0006
T2 (2 cm-5 cm)	330	145 (44)	0,0015
T3 (> 5,1 cm)	92	55 (60)	0,0014

CDIS: carcinoma ductal *in situ*

Fonte: Silverstein et al., 1994⁴⁰

Tabela 2: Associações estatísticas entre positividade nodal e variáveis relacionadas ao tumor

	Porcentagem de linfonodos positivos	P-valor (análise univariada)	P-valor (análise multivariada) (OR)
Tamanho do tumor			
≤ 1 cm	15		
> 1 cm	35	0,001	0,0018 (OR = 3,16)
Grau nuclear			
I	14		
II e III	32	0,005	NS
Invasão vascular			
Ausente	20		
Presente	64	< 0,0001	0,0001 (OR = 7,24)
Idade (anos)			
≤ 60	35		
> 60	21	0,01	NS*

* NS: Não significativo

Fonte: Chadha et al., 1994⁷

que 1 cm e invasão vascular presente, 17 (68%) tinham metástases para linfonodos axilares. Posteriormente, os autores fizeram uma análise comparativa entre pacientes com menos de 60 anos (116 pacientes) e pacientes com mais de 60 anos (147 pacientes) e encontraram, no grupo de pacientes mais idosas, maiores proporções de linfonodos axilares negativos, de tumores receptores positivos e de tumores sem

invasão vascular (sempre estatisticamente significativos). Eles concluíram que o grupo de pacientes com mais de 60 anos (desde que tenham tumores menores que 1 cm, sem invasão vascular, receptores positivos) é de baixo risco para metástases axilares e pode prescindir do esvaziamento axilar ou radioterapia de rotina (Tabela 3). Nessa conclusão, os autores levaram em conta a morbidade do procedimento

Tabela 3: Análises bivariadas entre o grupo etário e variáveis relacionadas ao tumor (n = 263)

	Idade ≤ 60 anos n = 116 (%)	Idade > 60 anos n = 147 (%)	P-valor
Linfonodos			
Positivos	41 (35)	31 (21)	
Negativos	75 (65)	116 (79)	0,01
Grau nuclear			
Leve	25 (22)	44 (31)	
Moderado	38 (33)	62 (43)	
Intenso	51 (45)	38 (26)	0,009
Invasão vascular			
Ausente	83 (77)	121 (92)	
Presente	25 (23)	11 (8)	0,001
Receptor			
Positivo	59 (61)	106 (84)	
Negativo	37 (39)	20 (16)	< 0,001

Fonte: Chadha et al., 1994⁷

cirúrgico (esvaziamento axilar), que não é isento de riscos. Levando-se em conta o custo/benefício, esse grupo de pacientes não deveria ser submetido a esvaziamento axilar⁷.

Recht & Houlihan (1995), em seu extenso trabalho de revisão da literatura sobre linfonodos axilares e câncer de mama, encontraram uma frequência muito baixa de envolvimento de linfonodos axilares em pacientes com tumores de 1 cm ou menos; esta variava entre 3% a 22%³⁸.

2.2. Diagnóstico histológico (tipo do tumor)

Uma ampla variedade de padrões morfológicos pode ser reconhecida nos carcinomas invasivos de mama e esse tipo histológico fornece uma informação importante em relação ao prognóstico da paciente¹⁶.

O prognóstico favorável de certos tipos histológicos de carcinomas invasivos da mama está bem estabelecido. Pode-se, então, estratificar os tumores em grupos prognósticos amplos^{16,36}: a) prognóstico excelente (sobrevida em 10 anos: > 80%): tipos especiais de carcinomas como tubular puro, cribriforme invasivo e mucinoso; carcinoma tubulolobular; b) prognóstico bom (sobrevida em 10 anos: 60% a 80%): lobular alveolar, tubular misto e ductal misto com tipo especial; c) prognóstico moderado (sobrevida em 10 anos: 50% a 60%): papilífero invasivo, lobular clássico, medular e medular atípico; d) prognóstico ruim

(sobrevida em 10 anos: < 50%): lobular misto, lobular sólido, ductal-lobular misto e o ductal infiltrante.

O carcinoma ductal infiltrante (CDI) é o tipo mais freqüente de adenocarcinoma de mama nas diversas séries da literatura, variando de 47% a 90%^{16,24}. É também o de pior prognóstico¹⁶.

No HC/Inca, nos anos de 1990 a 1994, a frequência relativa dos CDI em relação a todas as neoplasias malignas de mama, variou de 83% a 91%. (Registro Hospitalar de Câncer (RHC), HC/Inca, 1997, dados não publicados).

2.3. Graduação histológica

Um dos aspectos mais fundamentais da patologia oncológica foi o reconhecimento por Greenhough (1925)²¹ de que a estrutura morfológica dos tumores poderia estar associada ao seu grau de malignidade, o que vem sendo feito desde a década de 20 e permanece vigente até os dias de hoje¹⁶. Em 1928, Patey & Scarf³⁵, reexaminando o método de Greenhough, concluíram que apenas três fatores teriam importância na graduação histológica do câncer de mama: a) formação de túbulos, b) pleomorfismo nuclear; e c) número de mitoses. Em 1957, Bloom and Richardson⁴ adicionaram um escore numérico ao método descrito em 1928, mas os pontos de demarcação só foram definidos de forma clara por Elston & Ellis, em 1991, aumentando a reprodutibilidade da escala¹⁵. A tabela 4

Tabela 4: Sumário do método semiquantitativo para obter-se o grau histológico do carcinoma de mama, segundo Elston e Ellis, 1991

Característica	Pontuação
Formação de túbulos	
Maior parte do tumor (> 75%)	1
Grau moderado (10% a 74%)	2
Pouca ou nenhuma (< 10%)	3
Pleomorfismo nuclear	
Células uniformes, regulares e pequenas (leve)	1
Aumento moderado em tamanho e variabilidade (moderado)	2
Variação acentuada (intenso)	3
Número de mitoses*	
Até 10 mitoses/10 campos de grande aumento	1
11 a 20 mitoses/10 campos de grande aumento	2
+ de 20 mitoses/10 campos de grande aumento	3

* Varia de acordo com a objetiva do microscópio

Fonte: Elston & Ellis, 1991¹⁵

mostra as características morfológicas com sua respectiva pontuação. A partir dessa pontuação, os adenocarcinomas invasivos de mama são então graduados em: grau I (ou bem diferenciados): 3, 4 ou 5 pontos; grau II (ou moderadamente diferenciados): 6 ou 7 pontos; grau III (ou pouco diferenciados): 8 ou 9 pontos¹⁵.

Bloom e Richardson (1957), usando o sistema de graduação, por eles proposto, graduaram 1.406 casos de câncer de mama, dos quais 359 foram seguidos por 15 anos. Esses autores concluíram que o “grau histológico reflete o potencial de malignidade do tumor e indica quais deles são mais prováveis de apresentar metástases ocultas à distância no momento do tratamento. Entretanto, como as metástases parecem ser comuns em todos os três graus histológicos dos tumores, quando a paciente é primeiramente vista, o valor real do grau histológico está em fornecer um guia da velocidade com a qual tais metástases tornam-se ativas, produzem sintomas e causam a morte”⁴. Na tabela 5 podem ser observados os resultados do estudo de sobrevida realizado por Bloom & Richardson, em 1957⁴.

Elston & Ellis (1991), usando uma modificação do sistema de graduação proposto por Bloom e Richardson, graduaram 1.830 casos que foram seguidos por 16 anos. Dezenove por cento dos tumores eram grau I, 34% grau II e 47% grau III. Eles encontraram uma sobrevida maior para tumores de grau I, quando comparados àqueles de grau II e grau III ($p < 0,0001$)¹⁵.

Muitos trabalhos na literatura confirmam os achados de Elston & Ellis (1991) e enfatizam uma associação significativamente forte entre o grau histológico, como medida de diferenciação e o prognóstico^{16,36,43}.

Em um estudo com 1.529 pacientes, Pereira et al., em 1995, concluíram que a avaliação do grau histológico foi um preditor de prognóstico de alto valor. Utilizando a análise multivariada de Cox e usando as variáveis: grau histológico, condição dos linfonodos axilares e tamanho do tumor, esses autores observaram que os três fatores eram independentes ($p < 0,05$) e que o grau histológico foi o fator prognóstico mais importante dos três testados. Quando o grau histológico foi substituído pelo tipo do tumor, na análise multivariada, esse também se mostrou independente. Quando os quatro fatores foram introduzidos na análise (grau histológico, tipo do tumor, tamanho do tumor e condição dos linfonodos), todos se mostraram independentes e a condição dos linfonodos foi o fator mais forte em prever, isoladamente, o prognóstico, enquanto que o tipo do tumor foi o mais débil preditor (Tabela 6)³⁶.

Desde 1973 foi estabelecido, em Nottingham, Inglaterra, um grupo de estudo criado especialmente para investigar a ampla variedade de fatores prognósticos potenciais em câncer de mama, The Nottingham Tenovus Primary Breast Cancer Study (NTPBCS). São incluídas, nesse grupo, todas as pacientes com tumor primário de mama operável (tamanho clínico < 5 cm) e essas pacientes são tratadas de forma homogênea. Desde o início desse grupo de estudo, os dados prognósticos

Tabela 5: Sobrevida de acordo com o esquema de graduação de Bloom & Richardson, 1957 (1.406 pacientes)

Grau histológico	Linfonodos negativos	Linfonodos positivos
Sobrevida de 5 anos		
1	86%	66%
2	68%	33%
3	64%	19%
Sobrevida de 10 anos		
1	61%	51%
2	47%	14%
3	42%	9%
Sobrevida de 15 anos		
1	49%	15%
2	29%	11%
3	25%	7%

Fonte: Bloom & Richardson, 1957⁴

têm sido acumulados prospectiva e retrospectivamente. Com a análise dos dados, vários fatores foram relacionados à sobrevida na análise univariada, mas somente três deles permaneceram significativos e com grande peso na análise multivariada: tamanho do tumor, grau histológico e o estado dos linfonodos axilares. A combinação desses três fatores constituem o Índice Prognóstico de Nottingham (NPI), com pesos apropriados da análise multivariada, para prever o comportamento da neoplasia e para selecionar o tratamento para cada mulher individualmente com carcinoma de mama operável^{15,16}. O NPI tem sido muito útil dentro do NTPBCS em prever o prognóstico e para a seleção das pacientes para terapia adjuvante. Esse índice tem alcançado reprodutibilidade interna ao longo dos anos e, também, em estudos de outros centros^{16,36,43}.

A abordagem morfológica do grau de diferenciação, apesar de resultar em uma informação prognóstica útil no câncer de mama, até recentemente, não era aceita como um procedimento de rotina, principalmente devido a problemas com a falta de reprodutibilidade entre os patologistas (concordância inter-observador de cerca de 60%). Embora a subjetividade não possa ser completamente eliminada do sistema de graduação, a padronização e o uso de critérios rígidos podem ajudar a melhorar sua reprodutibilidade. Quando critérios rígidos e cuidadosamente definidos são usados, o mesmo grau histológico pode ser reproduzido entre observadores bem treinados em grande porcentagem dos casos^{15,16,39,43}.

Apesar de ser necessário o uso de critérios rígidos e de patologistas experientes para uma graduação histológica confiável, a sua natureza subjetiva é refletida, nas diferentes proporções de cada grau nas diferentes séries publicadas (Tabela 7)¹⁵.

Para se alcançar consistência interna nos serviços de patologia, os tumores devem ser graduados por dois patologistas bem treinados e experientes e os casos não concordantes devem ser diagnosticados por consenso. Caso isto não seja possível, o mesmo patologista deve ver os tumores em duas ocasiões diferentes¹⁵. Em seu estudo, Elston & Ellis (1991) conseguiram 90% de concordância¹⁵. Outros estudos também obtiveram grau semelhante de concordância^{16,39}.

A reprodutibilidade entre centros diferentes é mais difícil de ser alcançada, porém, se o protocolo é seguido à risca, resultados mais consistentes podem ser obtidos¹⁵.

Um outro método também utilizado para a graduação dos carcinomas de mama é aquele em que apenas o grau nuclear (pleomorfismo) é avaliado^{2,7,26,29,34,40}. Alguns outros autores utilizam apenas a contagem de mitoses para a graduação dos carcinomas de mama, por considerarem esse parâmetro como o melhor indicador do prognóstico^{10,29}.

2.4. Invasão vascular

Dentre as características morfológicas do tumor primário que podem ser avaliadas durante um exame microscópico de rotina, em espécimes provenientes de

Tabela 6: Análises multivariadas quanto à sobrevida

Fator	B	Z
Grau histológico	0,94	14,59
Condição dos linfonodos	0,61	15,44
Tamanho do tumor	0,19	6,10
Condição dos linfonodos	0,84	17,15
Tipo do tumor	0,50	9,75
Tamanho do tumor	0,26	9,36
Condição dos linfonodos	0,85	17,47
Grau histológico	0,70	9,56
Tamanho do tumor	0,24	8,39
Tipo do tumor	0,21	3,57

Z > 1,96: significativo no nível de 5% no teste bicaudal

B: reflete a importância em prever o desfecho

Fonte: Pereira et al., 1995³⁶

cirurgias por câncer de mama, estão as invasões de vasos sangüíneos e de vasos linfáticos por êmbolos tumorais²⁵.

Segundo Elston & Ellis (1996), embora vasos sangüíneos (com paredes musculares) estejam ocasionalmente envolvidos, os êmbolos tumorais são geralmente identificados dentro de capilares, vênulas ou linfáticos. É impossível determinar que tipo de espaços são esses (linfáticos, capilares ou vênulas), e, por essa razão, eles acreditam que a permeação por êmbolos tumorais não deve ser especificada e um termo mais amplo de "invasão vascular" deve ser usado¹⁶. Clemente et al. (1992) também acreditam que seja pouco relevante fazer a diferenciação entre invasão vascular sangüínea ou invasão vascular linfática¹¹.

Deve-se adotar precaução para se evitar o diagnóstico excessivo de invasão vascular, causado por interpretações errôneas de artefatos técnicos, provocados pela má fixação do tecido, no qual os ductos mostram-se contraídos, tanto nos CDIS quanto nos CDI^{11,16,37}. A invasão vascular só deve ser avaliada no tecido mamário em torno do tumor e nunca dentro dele. Os êmbolos tumorais devem estar presentes dentro de espaços que são completamente revestidos por células endoteliais^{11,16}.

A despeito da riqueza de evidências que suportam o potencial prognóstico da invasão vascular, seu valor prognóstico permanece controverso^{3,10,11,18,19}. Os dados disponíveis são difíceis de ser interpretados devido a: a) diferentes prevalências de invasão vascular nas diferentes séries de pacientes, refletindo diferentes métodos de avaliação e a baixa reprodutibilidade; b) algumas séries retrospectivas envolvendo amostras de pequeno tamanho; c) muitos estudos que não incluem a análise multivariada para a confirmação do papel prognóstico isolado da variável em questão; d) alguns estudos nos quais não foi realizada análise de sobrevida; e) alguns

estudos nos quais é usada, apenas, uma única variável combinada com invasão vascular, de diferentes maneiras, confundindo, assim, o papel das variáveis isoladamente²⁵.

A invasão vascular se associa ao envolvimento de linfonodos axilares^{2,16,37,38}. Existe uma associação, também, entre a invasão vascular e um maior risco de recidiva tumoral em pacientes com linfonodos negativos, talvez porque esses tumores apresentem micrometástases difíceis de serem detectadas no exame histopatológico de rotina¹⁶.

Berger et al. (1988), estudando 285 tumores de mama sem evidências clínicas de metástases à distância, encontraram uma associação positiva entre metástases para medula óssea (micrometástases) e invasão vascular³.

Lauria et al. (1995) concluíram que a invasão vascular constitui um fator prognóstico útil a ser utilizado no câncer de mama operável, podendo ajudar a identificar: a) as pacientes sem linfonodos comprometidos que sejam de alto risco e que poderiam se beneficiar de uma terapia adjuvante e b) as pacientes com linfonodos positivos que sejam de risco muito alto e que poderiam receber uma quimioterapia adjuvante de altas doses²⁵. Clemente et al. (1992), concordando com os autores acima mencionados, concluíram seu estudo afirmando que a invasão vascular poderia identificar um grupo de pacientes com câncer de mama, que apresentam um risco aumentado de recidiva da doença e que poderia se beneficiar de um tratamento diferenciado¹¹.

Pinder et al. (1994), analisando 1.704 casos de câncer de mama, encontraram invasão vascular em 22,8% dos casos e houve alta concordância entre os patologistas. Na análise univariada, a invasão vascular estava

Tabela 7: Comparação da porcentagem de casos em cada grau histológico em diferentes séries

	Grau histológico (% de casos)		
	I	II	III
Bloom & Richardson, 1957	26	45	29
Wolff, 1968	33	33	34
Tough et al., 1972	11	51	38
Champion et al., 1980	23	52	25
Fisher et al., 1984	11	23	66
Elston, 1987	18	37	45
Contesso et al., 1987	21	50	29

Fonte: Elston & Ellis, 1991¹⁵

fortemente associada com a condição dos linfonodos axilares, com o tamanho do tumor, o grau histológico e o tipo do tumor ($p = 0,0001$). Na análise multivariada essa variável mostrou-se independente das outras e foi considerada a que melhor predizia o prognóstico³⁷.

No estudo de Barth et al. (1996), com 918 carcinomas de mama (T1), a invasão vascular foi o fator independente mais forte para predizer a ocorrência de metástases para linfonodos axilares, na análise multivariada².

Quanto maior o tamanho do tumor, maior é a probabilidade de haver invasão vascular. Ela é infreqüente em tumores menores que 1 cm⁴³.

CONCLUSÕES

Os fatores prognósticos do câncer de mama são utilizados tanto para predizer o prognóstico da doença como para selecionar as pacientes para terapia adjuvante. A condição dos linfonodos axilares no momento do primeiro tratamento cirúrgico, confirmada histologicamente, é considerado o fator prognóstico do câncer de mama mais seguro, mais preciso e o mais universalmente aceito. Outros fatores, já consagrados na literatura, são também considerados como fatores prognósticos independentes do câncer de mama: a idade ao diagnóstico, o tamanho do tumor, o grau histológico e a presença de invasão vascular.

KEYWORDS

Breast cancer;
Prognostic factors.

ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS OF BREAST CANCER

Prognostic factors to breast cancer are either used to forecast disease evolution pattern or to select patients who probably would benefit from receiving adjuvant therapy. We carried out a literature review on the prognostic factors to breast cancer, being axillary node metastasis the most acknowledged predictor associated to a poor breast cancer evolution. Besides the number of axillary lymph nodes involved, other mentioned prognostic factors are age (the younger showing worst prognostic), tumor size, histologic grade, and vascular involvement, all of them displaying independent associated risks.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN CANCER SOCIETY, Surveillance Research. Breast cancer facts and figures, 1997: Estimated cases and deaths. Capturado em 1 ago 1999. *On line*. Disponível na Internet: <http://www.cancer.org/statistics/97bcff/who.html>.
2. BARTH A, CRAIG PH, SILVERSTEIN MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Cancer* 1997; 79: 1918-22.
3. BERGER U, BETTELHEIM R, MANSI JL, EASTON D, COOMBES RC, NEVILLE AM. The relationship between micrometastases in the bone marrow, histopathologic features of the primary tumor in breast cancer and prognosis. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 1-6.
4. BLOOM HJ, RICHARDSON WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1.049 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
5. BUSCHE, KEMENY M, FREMGEN A, OSTEN RT, WINCHESTER DP, CLIVE RE. 1996. Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer* 1991; 78: 101-11.

6. CALLE EE, MERVIS CA, WINGO PA, THUN MJ, RODRIGUEZ C, HEATH CW Jr. Spontaneous abortion and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of United States women. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 460-8.
7. CHADHA M, CHABON AB, FRIEDMANN P, VIKRAM B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1994; 73: 350-3.
8. CHAGAS CR. Aspectos populacionais do câncer de mama. *Rev Bras Mastol* 1994; 4: 11-6.
9. CHUNG M, CHANG HR, BLAND KI, WANEBO HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996; 77: 97-103.
10. CLAYTON F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is the best single predictor. *Cancer* 1991; 68: 1309-17.
11. CLEMENTE CG, BORACCHI P, ANDREOLA S, DEL VECCHIO M, VERONESI P, RILKE FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1396-403.
12. COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 365-71.
13. DOTTO JE. Câncer bilateral de mama / Bilateral cancer of the breast. *Rev Argent Mastol* 1985; 4: 13-8.
14. DOWLATSHAHI K, FAN M, SNIDER HG, HABIB FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. *Cancer* 1997; 80: 1188-97.
15. ELSTON CW, ELLIS IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
16. ELSTON CW, ELLIS IO. Prognostic factors in breast cancer. In: United States and Canadian Academy of Pathology. Handout, Annual Meeting. 1996; 1-73.
17. FELLER IP, BALLESTEROS GR. Cancer de mama y embarazo / Cancer of the breast and pregnancy (abstract). *Bol Hospital San Juan Dios* 1989; 36: 376-86.
18. FISHER ER, ANDERSON S, REDMOND C, FISHER B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. (Protocol B-06). 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71: 2507-14.
19. FISHER ER, COSTANTINO J, FISHER B, REDMOND C, COLLABORATING NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT INVESTIGATORS. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for 15-year survival. *Cancer* 1993; 71: 2141-50.
20. FUENTES JPP, MROCHKOVSKI AM, BROCHADO MM. Incidencia de factores de riesgo en el cáncer mamario de la mujer uruguaya/incidence of risk factors for breast cancer in uruguayan women. *Cirurg Uruguay* 1991; 61: 7-14.
21. GREENHOUGH RB. Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *J Cancer Res* 1925; 9: 452-63.
22. HARDY EE, PINOTTI JA, OSIS MJD, FAÚNDES A. Variáveis reprodutivas e risco para câncer de mama: estudo caso-controle desenvolvido no Brasil/reproductive variables and the risk of breast cancer: case-control study conducted in Brasil. *Bol Oficina Sanit Panam* 1993; 115: 93-102.
23. HARTVEIT F, LILLEG PK. Breast cancer: two micrometastatic variants in the axilla that differ in prognosis. *Histopathology* 1996; 28: 241-6.
24. HORST JL, BOZKO LP, MAHFUS MA et al. Câncer de mama: análise clínico-epidemiológica de 892 casos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Breast cancer: clinical-epidemiological analysis of 892 cases in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev Bras Ginecol Obst* 1994; 16: 220-5.
25. LAURIA R, PERRONE F, CARLOMAGNO C et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1772-8.
26. LEITNER SP, SWERN AS, WEINBERGER D, DUNCAN LJ, HUTTER RVP. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a, b N0 M0). *Cancer* 1995; 76: 2266-74.
27. MALONE KE, DALING JR, WEISS NS, MCKNIGHT B, WHITE E, VOIGT LF. Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1417-25.
28. MAMBO NC, GALLAGER HS. Carcinoma of the breast: prognostic significance of extranodal extension of axillary nodes. *Cancer* 1977; 39: 2280-85.

29. MANSOUR EG, RAVDIN PM, DRESSLER L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 381-400.
30. MARCUS JN, WATSON P, PAGE DL et al. Hereditary breast cancer. Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
31. MENDONÇA GAS, ELUF-NETO J, ANDRADA-SERPA MJ et al. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer* 1999 (impress).
32. MIRRA AP, COLE P, MACMAHON B. Breast cancer in an area of high parity: São Paulo, Brazil. *Cancer Res* 1971; 31: 77-83.
33. NEWCOMB PA, STORER BE, LONGNECKER MP, MITTENDORF R, GREENBERG ER, WILLETT WC. Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 283-7.
34. OSBORNE CK. Prognostic factors in breast cancer. *Principles & Practice of Oncology* 1990; 4: 1-11.
35. PATEY DH, SCARF RW. The position of histology in the prognosis of carcinoma of the breast. *Lancet* 1928; i: 801-4.
36. PEREIRA H, PINDER SE, SIBBERING DM et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995; 27: 219-26.
37. PINDER SE, ELLIS IO, GALEA M, O'ROUKE S, BLAMEY RW, ELSTON CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24: 41-7.
38. RECHT A, HOULIHAN MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995; 76: 1491-512.
39. ROBBINS P, PINDER S, KLERK N et al. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 1995; 26: 873-9.
40. SILVERSTEIN MJ, GIERSON ED, WAISMAN JR, SENOFKY GM, COLBURN WJ, GAMAGAMIP. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994; 73: 664-7.
41. TABAR L, FAGERBERG G, CHEN HH, DUFFY SW, GAD A. Tumor development, histology and grade of breast cancers: prognosis and progression. *Int J Cancer* 1996; 66: 413-9.
42. TELLES OS. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Bol Soc Bras Mastol* 1994; 6: 13-7.
43. WEIDNER N. Selected problems in breast pathology. Prognostic factors in breast carcinoma: which factors are important? *Seminars in Pathology. Handout. California Society of Pathologists. San Diego, Califórnia, EUA, 1994; 1-57.*
44. WINCHESTER DP. Breast cancer in young women. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 279-87.

Endereço para correspondência:

Ana Lucia Amaral Eisenberg
 Rua das Acácias, 101/704 – Gávea
 22451-060 – Rio de Janeiro, RJ
 E-mail: eisenberg@writeme.com