

Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo

Metastatic pattern of triple negative breast cancer

Luhan Chaveiro Martins¹, Renata Martins Dayrel Rezende¹, Jacqueline Andréia Bernardes Leão Cordeiro², Hellen da Silva Cintra de Paula³, Daniel Rodrigues de Bastos⁴, Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova-Costa^{4,5}, Vera Aparecida Saddi^{1,4,5}, Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva^{1,5}

Descritores

Neoplasias da mama
Neoplasias de mama triplo negativas
Metástase neoplásica.

Keywords

Breast neoplasm
Triple negative breast neoplasms
Neoplasm metastasis

RESUMO

Introdução: Os carcinomas de mama triplo negativos (TN) são neoplasias malignas clinicamente heterogêneas que não apresentam receptores para estrógeno, progesterona e superexpressão do HER2 (ERBB2 ou NEU). Os TN estão entre os subtipos mais agressivos e mortais de câncer de mama. **Objetivo:** O presente estudo objetivou elucidar o comportamento metastático dos carcinomas de mama TN e correlacioná-los a idade, histologia, grau de diferenciação, tamanho do tumor, entre outras variáveis clínico-patológicas. **Métodos:** Foram selecionados 140 prontuários de pacientes com câncer de mama no Hospital Araújo Jorge em Goiânia (GO) durante o período de 1998 a 2010, dos quais 75 casos (53,6%) possuíam diagnóstico de câncer de mama TN. **Resultados:** As variáveis que apresentaram significância foram o tamanho do tumor ($p=0,0497$) e o número de linfonodos acometidos ($p=0,002$). Durante os cinco anos de observação, a doença metastática ocorreu em pouco mais da metade de todas as pacientes (52,0%). Os locais mais comuns de recorrência foram pulmão, osso e cérebro. **Conclusão:** Os resultados indicam que as pacientes com carcinomas mamários TN apresentam um perfil tumoral mais agressivo, necessitando de maior vigilância nos anos iniciais do seguimento.

ABSTRACT

Introduction: Triple negative breast cancers (TNBC) are clinically heterogeneous malignancies that do not present receptors of the estrogen, progesterone and HER2 (ERBB2 or NEU). TNBC are among the most aggressive and deadly breast cancer subtypes. **Objective:** The present study aimed to elucidate the metastatic pattern of TNBC and attempt to correlate it to age, histology, tumor grade, tumor size, and other clinicopathological variables. **Methods:** 140 clinical files of patients with breast cancer in Araújo Jorge Hospital in Goiânia (GO), during the period 1998-2010, were selected; among these, 75 cases (53.6%) with TNBC diagnosis were found. **Results:** The significant variables were tumor size ($p=0.0497$) and number of metastatic lymph nodes ($p=0.002$). During the period of five years of observation, metastatic disease occurred in over half of all patients (52.0%). The most common sites of recurrence were lung, bone, and brain. **Conclusion:** Our finds concluded that patients with TNBC feature a more aggressive type of tumor, requiring increased vigilance in the early years of follow-up.

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Departamento de Medicina da PUC-Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

²Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

³Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁴Laboratório de Oncogenética e Radiobiologia (DON), Laboratório de Transplante de Medula Óssea (TMO), Hospital Araújo Jorge (HAJ), Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG) – Goiânia (GO), Brasil.

⁵Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais e Saúde (MCAS) da PUC-Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva – Rua 227A, 72, apto. 301 – Setor Universitário – CEP: 74610-155 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: marciocmed@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 08/03/2016. **Aceito em:** 17/08/2016

Introdução

O carcinoma invasivo de mama é definido como um grupo de tumores epiteliais malignos caracterizados por invadir o tecido adjacente e ter marcada tendência à metástase a distância. A grande maioria desses tumores é derivada das células da unidade ducto-lobular terminal da mama, que são as células cuboidais luminiais secretoras e as células mioepiteliais e/ou basais. Caracterizam-se como neoplasias heterogêneas, com vários subtipos patológicos e diferentes aspectos histológicos, além de apresentações clínicas diversas com variações de respostas ao tratamento¹.

O câncer é uma das causas de maior mortalidade e morbidade no mundo, com mais de 10 milhões de casos novos e mais de 6 milhões de mortes por ano. De todos os tipos de neoplasias, excetuando o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente nas mulheres em todo o mundo, com cerca de 1 milhão de casos novos estimados por ano². De acordo com a estimativa de incidência de câncer no Brasil para o biênio 2014/2015, publicada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa do câncer de mama foi de 57 mil casos por ano com um risco estimado de 56 casos a cada 100 mil mulheres. É o segundo tipo mais frequente de câncer no mundo, sendo o mais comum em mulheres (principalmente entre 40 e 69 anos), e responde por 21% dos casos novos a cada ano. A taxa de mortalidade relacionada ao câncer corresponde a 15%, e seus índices se apresentam crescentes e elevados — provavelmente porque a doença é frequentemente diagnosticada em estágios avançados. No Brasil, sem se considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres: na Região Sudeste, a incidência é de 71/100 mil mulheres; na Região Sul, 65/100 mil; na Região Centro-Oeste, 51/100 mil; na Região Nordeste, 36/100 mil; e na Região Norte, a incidência do câncer de mama é de 21/100 mil mulheres^{3,4}. Nesse contexto, vem sendo verificado no Brasil aumento nos coeficientes de mortalidade padronizados nos últimos 20 anos³.

A neoplasia mamária, em casos esporádicos, pode ser detectada pelo autoexame, sendo sempre necessária a avaliação clínica e a realização de mamografia e/ou ultrassonografia. Os casos irregulares devem ser confirmados por meio da biópsia tecidual⁵. Apesar de exames de ultrassonografia e técnicas mamográficas serem capazes de revelar os contornos suaves dos carcinomas de mama TN, eles nem sempre reproduzem imagens de características intramurais, como necrose e fibrose, típicas desse fenótipo. Portanto, para identificação desses tumores é de extrema importância a utilização de técnicas aplicadas de imuno-histoquímica nos materiais biopsiados⁶. A biópsia deve conter todos os elementos necessários para o adequado manejo clínico da paciente sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico². A importância do diagnóstico precoce do câncer consiste em evitar o processo de metástases e, conseqüentemente, contribuir para melhor prognóstico. Neste sentido, os exames frequentemente propostos visam a analisar os locais mais acometidos

por metástase a distância no câncer primário da mama, sendo em 51% dos casos o osso, seguido de 17% para o pulmão, 16% para o cérebro e 6% para o fígado⁷.

O câncer de mama é uma doença heterogênea, que pode ser dividida em subtipos distintos com base nos padrões de expressão de genes ou marcadores tumorais⁸. Para essa caracterização, realiza-se na avaliação por imuno-histoquímica a pesquisa de receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor de fator de crescimento epidermal humano (HER2)^{2,8}. A ausência de RE, RP e HER2 caracteriza um subtipo de tumor de importância para a saúde clínica denominado câncer de mama triplo negativo (TN), responsável por 10 a 15% dos cânceres de mama invasivos.

Até 75% dos carcinomas da mama expressam RE, e cerca de 50% coexpressam RP. A expressão aumentada de HER2 aparece em cerca de 30% desses tumores, e, aproximadamente, 15% não expressam nenhum desses receptores e perfazem o grupo dos cânceres de mama TN.

Os carcinomas de mama TN se caracterizam pela maior frequência em pacientes com idade inferior a 50 anos, apresentação de perfil tumoral agressivo e diminuição da sobrevida se comparado aos outros subtipos, ainda pela associação a mutações nos genes BRCA1 e por sua prevalência entre afrodescendentes e hispânicos^{9,10}. Outras características relevantes dos carcinomas de mama TN estão relacionadas com: baixo nível socioeconômico; alta paridade (diferentemente dos RE+); primeiro parto com idade jovem; falta de amamentação; uso de anticoncepcionais orais (ACO) antes dos 40 anos; peso corporal aumentado; e síndrome metabólica¹¹.

Em relação à sua etiopatogenia, pode-se observar que geralmente são tumores de alto grau, do tipo carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE); frequentemente evoluem rapidamente; possuem baixa associação entre o tamanho do tumor e o envolvimento de linfonodos axilares, alto risco de recorrência precoce (1 a 3 anos após o diagnóstico), metástases raramente precedidas de recorrência loco-regional e maior prevalência de metástases viscerais (pulmão e cérebro) do que em ossos; e apresentam altas taxas de morte prematura (de 3 a 5 anos da doença) e progressão rápida do início das metástases para a morte — ao diagnóstico, aquelas que não estão inseridas no *screening* preconizado apresentarão tumores palpáveis. Ainda se pode citar alta sensibilidade à quimioterapia observada em alguns subtipos (fator de risco em tumores com nódulos axilares negativos) e alvos moleculares específicos, determinados recentemente^{10,12}.

Estudos anteriores indicam que pacientes em estágio inicial de carcinoma de mama TN tiveram sobrevida e tempo livre de doença reduzido quando comparados a outros subtipos de câncer de mama. Um estudo retrospectivo de Lin et al.¹³ evidenciou que o subtipo em questão foi um fator preditivo independente de recidiva a distância, menor sobrevivência em pacientes com câncer de mama inicial e redução da sobrevivência após o diagnóstico¹³. No referido trabalho, as mulheres com o fenótipo TN

tiveram sobrevida geral reduzida quando comparadas às outras pacientes envolvidas.

Um fator relevante a ser abordado é referente à molécula EpCAM — do inglês *Epithelial Cell Adhesion Molecule*, também conhecida como ESA, do inglês *Epithelial Specific Antigen* —, que corresponde a uma glicoproteína transmembrana de 40 kDa, expressa na grande maioria dos tecidos epiteliais e envolvida na adesão celular. Na glândula mamária humana, a EpCAM é normalmente expressa no epitélio luminal na maioria dos carcinomas. Sendo assim, no passado era utilizada para diferenciar células tumorais epiteliais de não epiteliais¹⁴. Apesar de sua função como molécula de adesão ter sido descoberta anteriormente, apenas recentemente foi constatado seu papel como potente sinalizador de ação na carcinogênese. Adicionalmente, a EpCAM tem sido detectada em inúmeros tecidos tumorais, aparentando ainda ter diversos caminhos regulatórios em diferentes tumores. A exemplo, essa molécula pode ser encontrada na maioria dos cânceres de cólon, bem como no carcinoma de células escamosas do esôfago, podendo ainda estar presente nos carcinomas de mama. Nestes, a EpCAM se mostrou significativamente menos frequente no carcinoma lobular quando comparado a outros tipos, como nos carcinomas ductais. A expressão de EpCAM demonstrou relação positiva com o aumento do grau do tumor, e não houve relação quanto ao grau de metástases linfonodais. Por ser detectada nas células carcinomatosas, a EpCAM é considerada um possível alvo terapêutico¹⁵.

Quanto ao padrão metastático, os carcinomas TN são relacionados com menor frequência de disseminação para linfonodos axilares e ossos, havendo maior incidência na via hematogênica. Esses carcinomas apresentam uma peculiar propensão a desenvolver depósitos metastáticos em cérebro e pulmões. Os pacientes com esse perfil tumoral tendem a desenvolver eventos adversos e possuem sobrevida estimada em 5 a 8 anos após o diagnóstico¹⁶. Diante do atípico padrão de comportamento do carcinoma de mama TN e da necessidade de avaliá-lo na população do Centro-Oeste, a presente pesquisa objetivou não apenas elucidar seu comportamento metastático, mas também relacioná-lo a idade, histologia, grau de diferenciação, tamanho do tumor, entre outras variáveis clínico-patológicas.

Métodos

O presente estudo consistiu de uma revisão analítica e retrospectiva de 140 pacientes com câncer de mama, selecionados nos registros de imuno-histoquímica do Setor de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge (HAJ) da Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG). As análises imuno-histoquímicas foram realizadas no período de 1998 a 2010, e os dados clínico-patológicos foram coletados a partir dos prontuários médicos. Dentre os 140 pacientes, foram selecionados

75 casos diagnosticados com câncer de mama TN. Foram incluídos casos de mulheres com câncer de mama histologicamente comprovado, blocos de tumor incluídos em parafina disponíveis nos arquivos do Setor de Anatomia Patológica do HAJ e com seguimento clínico por um período mínimo de cinco anos. Foram excluídos da análise os prontuários com ausência de informações ou dados incompletos que não permitissem a identificação do perfil tumoral e perdas de seguimento.

A análise praticada no Serviço de Anatomia Patológica do HAJ para compor o painel imuno-histoquímico utilizado nesta pesquisa contou com anticorpos contra RE (Clone 6F11, Novocastra Reagents, Leika Biosystems, Nussloch, Alemanha), RP (Clone 16, Novocastra Reagents, Leika Biosystems, Nussloch, Alemanha) e HER2 (HercepTest Policlonal™, Dako Corporation, Carpinteria, CA, EUA). Os casos foram classificados como carcinomas de mama TN caso a marcação de RE e de RP se apresentassem em menos de 10% das células tumorais e a marcação imuno-histoquímica de HER2 fosse (+) ou (++) . Ainda, se HER2 se mostrasse (++) por imuno-histoquímica, a hibridação fluorescente *in situ* (FISH; HER2 DNA Probe Kit, Vysis®, Abbot Molecular, Abbott Park, IL, EUA) era realizada; se o resultado se revelasse negativo, os pacientes eram incluídos em nossa análise.

O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás) e da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG).

As características clínico-patológicas foram determinadas por meio de estatística descritiva. As relações entre triplo negatividade e ausência e presença de metástase e outros parâmetros clínico-patológicos, como idade, histologia, grau de diferenciação histológica, tamanho do tumor, número de linfonodos acometidos e expressão de EpCAM, foram avaliadas usando o teste do χ^2 com nível de significância de 95%, portanto com valor p considerado significativo abaixo de 0,05.

Resultados

Os dados clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos de 75 pacientes com carcinomas de mama TN foram analisados no presente estudo. Dentre as 75 pacientes incluídas, 48% não apresentaram metástase e 52% eram casos metastáticos, quando considerado um seguimento de cinco anos. A média de idade das pacientes foi de $53,7 \pm 13,5$ anos, sendo que nas pacientes com metástase foi de $53,1 \pm 12,7$ anos e de $54,3 \pm 12,7$ anos naquelas que não apresentaram metástase (Tabela 1).

O tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal invasivo: em 94,9% das pacientes com metástase e em 86,1% das pacientes sem metástase. Os tipos medulares e mucinosos não foram encontrados nas pacientes com metástase e corresponderam, entre as pacientes sem metástase, a 8,3 e 2,8%, respectivamente.

Na avaliação do grau de diferenciação, nas pacientes com tumor metastático, o grau 1 foi detectado em 5,1% dos casos; o grau 2, em 7,7%; o grau 3, em 53,9%; e 33,3% foram considerados não avaliados. A avaliação das pacientes sem metástase revelou que 2,8% dos casos apresentaram grau 1; 11,1%, grau 2; 50%, grau 3; e os outros 36,1% dos casos não puderam ser avaliados.

Considerando o tamanho do tumor, dentre as pacientes com metástase, 20,5% apresentaram tumor de dimensões menores que 2 cm, 43,6% tinham tumores variando entre 2 e 5 cm e

Tabela 1. Análise univariada comparando os aspectos clínicos de pacientes com carcinoma de mama triplo-negativo metastático e não metastático.

Variáveis	Metastático (n=39)		Não metastático (n=36)		Valor p
Idade (anos)					
Média	53,1±12,7		54,3±12,7		0,854
(Variação)	(26–80)		(33–84)		
Variáveis	n	f(%)	n	f(%)	Valor p
Histologia					
CDI	37	94,9	31	86,1	0,191
Medular	0	0,0	3	8,3	
Mucinoso	0	0,0	1	2,8	
Outro	2	5,1	1	2,8	
Diferenciação histológica					
Grau 1	2	5,1	1	2,8	0,769
Grau 2	3	7,7	4	11,1	
Grau 3	21	53,8	18	50,0	
NA	13	33,3	13	36,1	
EpCAM					
Insatisfatório	3	7,7	2	5,6	0,101
Sem expressão	5	12,8	12	33,3	
Baixa expressão	8	20,5	7	19,4	
Alta expressão	23	59,0	15	41,7	
Tamanho do tumor					
T<2 cm	8	20,5	7	19,4	0,0497*
2 cm<T<5 cm	17	43,6	23	63,9	
T>5 cm	14	35,9	5	13,9	
NR	0	0,0	1	2,8	
Número de linfonodos					
1	13	33,3	26	72,2	0,002*
2	9	23,1	3	8,3	
3	9	23,1	1	2,8	
4	8	20,5	4	11,1	
5	0	0,0	2	5,6	

CDI: carcinoma ductal invasivo; NA: Não avaliados.

*Valor p significativo.

35,9% apresentaram tumores maiores do que 5 cm. Em contrapartida, nas pacientes sem metástase, 19,4% apresentaram tumores menores que 2 cm, 63,9%, entre 2 e 5 cm e 13,9% tinham tumores maiores que 5 cm. Essa variável se mostrou significativa para o desenvolvimento de metástase em pacientes com carcinoma TN ($p=0,0497$).

Em relação à expressão de EpCAM, dentre as pacientes com metástase, 7,7% tiveram expressão insatisfatória, 12,8%, sem expressão, 20,5%, baixa expressão e 59% apresentaram alta expressão. Dentre as pacientes sem metástase, 5,6% tiveram expressão insatisfatória, 33,3% não apresentaram expressão, 19,4%, baixa expressão e 41,7%, alta expressão. A expressão de EpCAM foi considerada estatisticamente não significativa ($p=0,101$), não estando, portanto, relacionada ao desenvolvimento de metástase nas pacientes com carcinoma de mama TN.

Quanto ao número de linfonodos acometidos, nas pacientes com metástase foi observado acometimento de um linfonodo em 33,3% dos casos, de dois e três linfonodos em 23,1% dos casos e de quatro linfonodos em 20,5% dos casos. Nas pacientes sem metástase, um linfonodo foi percebido em 72,2% dos casos, dois linfonodos, em 8,3% dos casos, três linfonodos, em 2,8% dos casos, quatro linfonodos, em 11,1% dos casos e cinco linfonodos, em 5,6% dos casos. A presença de linfonodos se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,002$), portanto é possível que exista correlação entre o número de linfonodos acometidos com o aparecimento de metástase em pacientes com carcinoma de mama TN.

Durante os cinco anos de acompanhamento, a doença metastática ocorreu em pouco mais da metade de todas as pacientes (52,0%). A distribuição do padrão de metástase obedeceu à proporção de 30,8% nos pulmões, 12,8% nos ossos, 12,8% no cérebro, 10,3% nas mamas, 7,7% no fígado, 2,6% nos ovários, 2,6% no útero, 41,0% nos linfonodos e 20,5% em outros sítios, os quais foram agrupados (Figura 1).

Discussão

Os resultados demonstraram alta prevalência de carcinoma de mama com fenótipo TN na população estudada neste artigo, perfazendo 31,25% do total de casos analisados. Essa frequência encontra-se acima dos dados relatados na literatura, que variam de 10 a 15% dos casos^{17,18}.

Os carcinomas de mama TN têm um padrão característico de recorrência e metástase tumoral. Em estudo realizado com 228 pacientes diagnosticadas com câncer de mama TN, um terço apresentou doença metastática¹⁹, valor menor do que o encontrado em nosso estudo (52%). O risco de recidiva foi fortemente associado ao câncer de mama TN, colaborando para prever seu pior prognóstico²⁰.

Comumente as metástases em paciente com carcinomas mamários ocorrem no cérebro (15%), nos pulmões (14%), nos

ossos (11%), no fígado (8%), e cerca de 14% das pacientes apresentam recidiva loco-regional¹⁹. Em nosso trabalho ocorreu um fenômeno semelhante, exceto para o padrão loco-regional, em que se obteve uma prevalência cerca de duas vezes maior. Nos demais sítios, os valores encontrados foram próximos, com maior prevalência no pulmão, seguido de osso e cérebro, mama, fígado, ovário e útero. Em estudo com 12.858 pacientes, 2.143 apresentaram carcinoma de mama TN, sendo o cérebro e pulmão os sítios de maior recorrência e menor risco de recorrência óssea²¹.

Outro estudo analisou os sítios de metástase em 116 pacientes com carcinoma de mama TN e relatou que a maioria das metástases estava relacionada aos pulmões e ao fígado, sendo que o cérebro ocupou o terceiro local de recorrência¹³. Contudo, em artigo recém-publicado, os carcinomas de mama TN foram associados ao maior risco de metástases cerebrais e pulmonares¹⁹, colaborando com os dados encontrados.

O carcinoma de mama TN afeta mulheres mais jovens. No entanto, deve ser elucidado se a idade precoce está associada ao maior risco de recorrência e ao mau prognóstico¹⁹. Os resultados são imprecisos. Uma análise demonstrou que o risco de recorrência foi de 1,79 vez maior em idosos do que em pacientes mais jovens¹⁹. Em outro trabalho, foi relatado que as pacientes com câncer de mama TN e idade inferior a 50 anos apresentaram piores resultados²². No presente estudo a idade não foi significativa para determinar o aparecimento de metástases.

A maioria das pacientes com carcinoma de mama TN avaliadas neste trabalho apresentaram tipo histológico compatível com carcinoma ductal invasivo SOE (94,9% nas metastáticas e 86,1% nas não metastáticas). Em relação ao grau de diferenciação celular, a maioria das pacientes foram classificadas como grau 3 (53,8% das metastáticas e 50% das não metastáticas). Esses achados são compatíveis com os obtidos por Ovcaricek e seus colaboradores e não se mostraram significativos para a recorrência da doença^{21,23}. O tipo histológico apresentado impactará diretamente no prognóstico da paciente, no entanto, neste estudo não foi possível realizar esta correlação provavelmente pela pequena quantidade de casos não carcinoma ductal invasivo encontrados.

No presente trabalho a expressão de EpCAM não foi estatisticamente relevante (p=0,101), apesar de estudos relatarem que sua expressão aumentada, em cânceres de mama primários, pode estar associada a curto período livre de doença e baixa sobrevida. Em estudo realizado com pacientes do Hospital Universitário de Saint Vicent (Irlanda), foram comparados tecidos mamários de pacientes com câncer de mama primário e com câncer de mama metastático, além de tecido mamário sem doença, e os resultados apontaram uma expressão de EpCAM mais significativa em câncer de mama primário e em linfonodos contendo doença metastática do que em tecido mamário sadio^{24,25}.

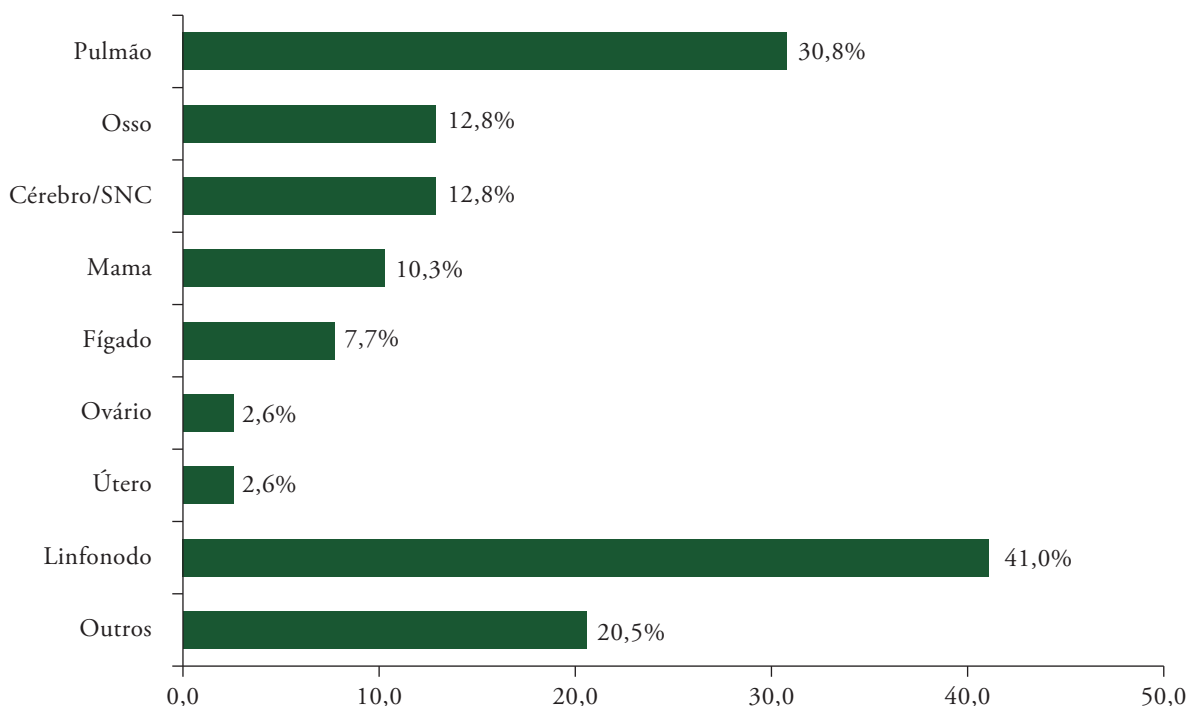


Figura 1. Distribuição dos principais sítios de metástases a distância para pacientes com carcinomas mamários triplo-negativos.

Em uma pesquisa realizada por Pogoda et al., constatou-se que o tamanho do tumor foi o fator mais relevante associado à sobrevivência: tumores maiores que 2 cm apresentaram uma taxa de risco 16 vezes maior de metástase quando comparados aos tumores menores que 2 cm. Esse também foi o fator prognóstico mais importante em pacientes com câncer de mama TN¹⁹. De acordo com estudo realizado com 72 pacientes com carcinoma mamário TN, um aumento de 1 mm no tamanho do tumor aumenta o risco de metástase em 7%^{20,21}. Em nosso trabalho, o tamanho do tumor inicial se mostrou como um fator relevante e responsável pela recorrência do câncer ($p=0,0497$). A taxa de risco de recorrência em pacientes com tumores maiores que 5 cm foi maior do que em pacientes com tumores menores que 2 cm.

Em estudo realizado com 269 pacientes com carcinoma de mama TN tratadas no Instituto de Oncologia de Ljubljana, o *status* de acometimento linfonodal foi estabelecido como o fator prognóstico mais forte nesse tipo de câncer de mama, pois as pacientes com linfonodos positivos apresentaram risco de recaída 2,71 vezes maior ($p=0,002$), em comparação às pacientes linfonodos negativos²¹. Em nosso estudo, o número de linfonodos foi estatisticamente relevante para estabelecer a recorrência do tumor ($p=0,002$).

Conclusão

As pacientes com câncer de mama TN apresentam um perfil tumoral mais agressivo em comparação aos demais subtipos de carcinomas mamários e predizem mau prognóstico. Os locais mais comuns de recorrência, encontrados neste estudo, foram os pulmões, os ossos e o cérebro.

As características desse fenótipo tumoral estão significativamente relacionadas à diminuição da sobrevida da população estudada e em conformidade com a literatura. Nesse sentido, existe maior necessidade de vigilância nos anos iniciais do seguimento. O tamanho do tumor e o número de linfonodos foram fatores significativos e independentes para o prognóstico e essas características devem ser consideradas, principalmente, no manejo dessas pacientes. Os resultados atuais ilustram a necessidade de se desenvolverem estudos e alternativas para ampliar o conhecimento do comportamento desse tipo de tumor, de modo que terapêuticas mais eficazes sejam propostas.

Referências

1. Pinho VFS, Coutinho ESV. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidade básica de saúde. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(5):1061-9.
2. Trufelli DC, Miranda VC, Santos MBB, Fraile NMP, Pecoroni PG, Gonzaga SFR. Análise do atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em um Hospital Público. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(1):72-6.

3. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2014. 124 p.
4. Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional do Câncer. Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2012.
5. Batiston AP, Tamaki EM, Souza LA, Santos MLM. Conhecimento e prática sobre os fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2011;11(2):163-71.
6. Penault-Lorca F, Viale G. Pathological and molecular diagnosis of triple-negative breast cancer: a clinical perspective. *Annals of Oncology*. 2012;23(6):vi19-vi22.
7. Ferreira AC, Mauad-Filho F, Carrara H, Elias Júnior J, Barbosa Júnior AB. Contribuição da ultra-sonografia abdominal no seguimento de pacientes pós tratamento de câncer mamário. *Radiol Bras*. 2002;35(6):345-9.
8. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2011;103(6):470-7.
9. Corrêa PB, Toralles MBP, Abe-Sandes K, Machado TMB, Bonfim TF, Meyer L. Câncer de mama triplo negativo e sua associação com ancestralidade africana. *R Ci méd biol*. 2010;9(Supl.1):3-7.
10. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology*. 2012;23(Suppl.6):vi7-vi12.
11. Chacón RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(2):S3.
12. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012;4:511-20.
13. Lin UN, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant relapse and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;15;113(10):2638-45.
14. Valejo FAM. Transição epitélio-mesenquimal e presença de células CD44+/CD24- como fatores de predição de metástase axilar no câncer de mama inicial [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina; 2010.
15. Went P, Dirnhofer S, Schopf D, Moch H, Spizzo G. Expression and prognostic significance of EpCAM. *J Cancer Molecules*. 2008;3(6):169-74.
16. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V. Basal-like and triple negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. 2011;24(2):157-67.
17. Tan X, Peng J, Fu Y, An S, Rezaei K, Tabbara S, et al. miR-638 mediated regulation of BRCA1 affects DNA repair and sensitivity to UV and cisplatin in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):435.
18. Eichler C, Stückrath I, Müller V, Milde-Langosch K, Wikman H, Pantel K, et al. Increased serum levels of circulating exosomal microRNA-373 in receptor-negative breast cancer patients. *Oncotarget*. 2014;5(20):9650-63.
19. Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pienkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol*. 2013;30(1):388.

20. Joensuu K, Leidenius M, Kero M, Andersson LC, Horwitz KB, Heikkilä P. ER, PR, HR2, Ki-67 and K5 in early and late relapsing breast cancer-reduced K5 expression in metastases. *Breast Cancer (Auckl)*. 2013;7:23-34.
21. Ovcaricek T, Frkovic SG, Matos E, Mozina B, Borstnar S. Triple negative breast cancer-prognostic factors and survival. *Radiol Oncol*. 2011;45(1):46-52.
22. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(1):29-33.
23. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. *Annals of Oncology*. 2009;20:1913-27.
24. Criscitiello C, Azim HA, Schouten PC, Linn SC, Sotiriou C. Understanding the biology of triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2012;23(6):vi13-vi18.
25. Osta WA, Chen Y, Mikhitarian K, Mitas M, Salem M, Hannun YA, et al. EpCAM is overexpressed in breast cancer and is a potential target for breast cancer gene therapy. *Cancer Res*. 2004;64(16):5818-24.