

Perfil clínico, histológico e biológico de pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela por câncer de mama

Clinical, biological and histological profile of patients undergoing sentinel lymph node biopsy by breast cancer

Adriana Carolina Roman Smaniotto¹, Helio Rubens de Oliveira², Sheldon Rodrigo Botogoski³, Jeferson Zanovelli Nalevaiko⁴, Larissa da Costa⁴, Nathalie Damião⁴

Resumo

Objetivo: avaliar o perfil clínico, histológico e biológico dos pacientes com câncer de mama submetidos à biópsia do linfonodo sentinela e também avaliar se mulheres com câncer de mama na fase reprodutiva apresentam diferença no comportamento tumoral e axilar. **Material e métodos:** estudo retrospectivo no qual foram selecionados os prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama submetidos à cirurgia conservadora tipo quadrantectomia associada com biópsia de linfonodo sentinela através do método azul patente, atendidos no Hospital Santa Casa de Curitiba no período compreendido entre 2007 e 2011. **Resultados:** foram selecionados prontuários de 122 pacientes. Houve predomínio do sexo feminino (99,18%). A média de idade foi de 56,7 anos (24-80 anos). 71,31% da amostra apresentou linfonodo sentinela negativo. O principal diagnóstico histológico foi de carcinoma ductal invasor e houve predominância estatística do grau histológico 2, independente do grupo de idade avaliado. A segunda lesão de maior frequência foi o carcinoma lobular invasor. O tamanho do tumor variou de 0,5 cm a 2,5 cm (média de 1,5 cm). Os resultados das análises imuno-histoquímicas foram encontrados em 100

pacientes. Destes, 44% apresentaram receptor de estrogênio (RE) e receptor de progesterona (RP) positivos e C-erb-B2 negativo. **Conclusão:** o estudo mostrou um resultado condizente com a literatura quanto ao perfil clínico, biológico e histológico dos tumores, apresentando maior frequência para carcinoma ductal invasor em todas as idades, com grau histológico mais frequente, G2. Há diferença nas mulheres na fase reprodutiva no comportamento tumoral e axilar. Houve predominância de RE e RP positivos e C-erb-B2 negativo.

Descritores: Neoplasias da mama, Biópsia de linfonodo sentinela, Imuno-histoquímica

Abstract

Objective: to evaluate the clinical, histological and biological descriptions of patients with breast cancer undergone to sentinel lymph node biopsy and to assess whether women with breast cancer during the reproductive period shows differences in tumoral and axillary behavior. **Tools and methods:** a retrospective study in which we selected the records of patients diagnosed with breast cancer undergoing conservative surgery type quadrantectomy associated with sentinel lymph node biopsy using the patent blue method, treated at Hospital Santa Casa de Curitiba in the period between 2007 and 2011. **Results:** There were selected medical records of 122 patients. There were a predominance of females (99.18%). The mean age was 56.7 years (24-80 years). 71.31% of the sample had negative sentinel lymph node. The main histological diagnosis was invasive ductal carcinoma and statistical predominance of histological grade 2, regardless of the age group evaluated. The second most frequent lesion was invasive lobular carcinoma. Tumor size ranged from 0.5 cm to 2.5 cm (average 1.5 cm). The results of immunohistochemical analysis were found in 100 patients. Of these, 44% were positive to ER and PR, and C-erb-B2 negative. **Conclusion:** the study showed consistent results with the literature regarding the clinical, biological and histological profile examination of tumors, most frequently for invasive ductal carcinoma at all ages, with the most frequent histological grade, G2. Difference has in women

1. Médica residente do Serviço de Ginecologia da Santa Casa de Curitiba – Aliança Saúde – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

2. Professor assistente da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

3. Professor adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná e Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

4. Acadêmicos do Curso de Medicina da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

Trabalho realizado: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Escola de Medicina. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba. Serviço de Ginecologia

Endereço para correspondência:

Sheldon Rodrigo Botogoski. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – Sala de Ginecologia. Rua André de Barros, 694 – Centro – 80010-030 – Curitiba – PR – Brasil. E-mail: sheldon@centroeurop.eu.com.br

in the reproductive behavior of the tumor and axillary. Prevalence of ER and PR positive and C-erb-B2 negative.

Keywords: Breast neoplasm, Sentinel lymph node biopsy, Immunohistochemistry

Introdução

O câncer de mama é temido pelas mulheres devido a sua alta frequência e, sobretudo, pelos efeitos psicológicos que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal. É o câncer mais comum entre as mulheres, sendo o segundo mais frequente no mundo, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano. O número de novos casos de câncer de mama esperado para o Brasil no ano de 2012 foi de 52.680. As taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados. Na população mundial a sobrevida média após cinco anos é de 61%^(1,2).

Aproximadamente 80% dos casos de câncer de mama são do tipo esporádico, em que o processo da oncogênese é gerado por meio de mutações ocorridas durante a vida, auxiliadas por fatores adjuvantes, na maioria das vezes ignorados. Apenas 5 a 10% dos casos são hereditários, e ocorrem devido à herança de uma mutação germinativa ao nascimento, que confere a estas mulheres suscetibilidade ao câncer de mama⁽²⁾.

É uma entidade heterogênea quanto à apresentação clínico-imagiológica e ao comportamento biológico. Inúmeros fatores prognósticos e preditivos tem sido pesquisados, principalmente nos últimos cinquenta anos, com o objetivo de nortear a melhor estratégia de abordagem terapêutica^(2,3).

Em 1894 William Halsted desenvolveu a mastectomia radical clássica, um marco no tratamento do carcinoma de mama, que se manteve inquestionável até a década de 70. Desde então iniciou-se uma nova abordagem, baseada em evidências, em que o conhecimento empírico cedeu lugar à análise científica e crítica. Na década de 80, ensaios clínicos randomizados realizados pelo Instituto Europeu de Oncologia demonstraram que a cirurgia conservadora associada à radioterapia complementar apresentava taxas de controle local, intervalo livre de doença e sobrevida global semelhantes às obtidas pela cirurgia radical, porém sem as inadequações psíquico-físicas decorrentes da amputação da mama^(4,5).

Dentre todos os fatores já pesquisados, o estado da axila e o tamanho do tumor são as variáveis de maior impacto prognóstico. Outras variáveis anatomopatológicas contribuem para refinar a classificação dos casos. A avaliação é feita no exame anatomopatológico, já que a correlação entre o exame clínico e

o anatomopatológico tem discordância em 34% dos casos. Outras variáveis também podem ser analisadas como tipo e grau histológico; grau nuclear; contagem mitótica; comprometimento vascular e superexpressão do oncogene C-erb-B2^(6,7).

São vários os sistemas de graduação histológica aplicados aos carcinomas mamários. O sistema de Nottingham atribui índices de um a três a cada uma das características como arranjo tubular, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica⁽³⁾. É proposto na literatura médica que a graduação histológica seja aplicada a todos os carcinomas de mama e não somente ao carcinoma ductal invasor, para o qual o sistema foi desenvolvido. Existe forte associação entre os graus histológicos e o prognóstico. O Grau 1 tem sobrevida melhor que o Grau 2 e o Grau 3⁽⁸⁾.

A disseminação linfática de uma neoplasia tem sido alvo de estudos por séculos, pois sua implicação no tratamento e na sobrevida é conhecida há muito tempo. Nos casos sem contraindicação, a pesquisa, identificação e biópsia intra-operatória do linfonodo sentinela é considerada rotina padrão no tratamento do câncer de mama. Este procedimento apresenta índices de resultados falsos negativos que varia entre 3% e 7%. Ele permite melhor avaliação do "status axilar" devido a um estudo minucioso do linfonodo, realizado pelo médico patologista^(9,10).

A biópsia do linfonodo sentinela foi desenvolvida possibilitando qualidade de vida com menor morbidade às mulheres, sendo alternativa oncológicamente válida e mais bem tolerada pelas pacientes comparada à linfadenectomia axilar total. A biópsia do linfonodo sentinela prediz a presença ou ausência de metástases linfonodais no carcinoma infiltrativo inicial de mama^(9,11).

Em relação ao perfil imuno-histoquímico, entre outros fatores biológicos, merecem destaque os receptores hormonais, que de longa data foram associados a tumores mais diferenciados e a uma maior incidência após a menopausa. A expressão dos receptores de estrogênio (RE) e dos receptores de progesterona (RP) é considerada elemento preditivo da hormonioterapia, ao invés de fator prognóstico da doença. No entanto, o período livre de doença e a sobrevida parecem ser maiores em pacientes com tumores RE e RP positivos⁽¹²⁾.

Estudos publicados na literatura médica associam a presença do gene C-erb-B2 ao maior volume do tumor. Os resultados da associação entre a expressão do gene e a ausência do comprometimento metastático da axila são controversos; em algumas publicações há correlação e em outras observaram menor período de sobrevida em mulheres sem comprometimento axilar⁽¹³⁾.

Diante do exposto, o presente estudo tem como

objetivo principal a avaliação do perfil clínico, como a idade, do perfil histológico, o tamanho do tumor, tipo histológico e grau histológico, e do perfil biológico, os RE, RP e C-erb-B2 dos pacientes com câncer de mama submetidos à biópsia do linfonodo sentinela. Como objetivo secundário interessa saber se mulheres com câncer de mama na fase reprodutiva apresentam diferença no comportamento tumoral e axilar.

Material e métodos

Foram selecionados para o presente estudo os prontuários, por meio de acesso a registro eletrônico, de pacientes com diagnóstico de câncer de mama submetidos à cirurgia conservadora tipo quadrantectomia associada com biópsia de linfonodo sentinela através do método azul patente, atendidos no Hospital Santa Casa de Curitiba, no Paraná, e no serviço de oncologia e mastologia do mesmo hospital, no período compreendido entre 2007 e 2011. Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de lesões benignas no resultado do anatomopatológico.

Este trabalho, classificado como retrospectivo, avaliou 122 prontuários de pacientes, no qual foi verificado perfil clínico como a idade, histológico, como o tamanho do tumor, o tipo histológico e o grau histológico, e biológico, como o RE, RP e C-erb-B2 dos pacientes.

Após o levantamento, os achados foram distribuídos em planilha própria e em seguida foram realizados os cálculos estatísticos pelo Teste Exato de Fisher, no programa SPSS® versão 20.0, considerando relevância estatística para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram analisados 122 prontuários datando entre 2007 e 2011, com diagnóstico de câncer de mama, sendo 99,18% (n=121) pacientes do sexo feminino, e 0,82% (n=1) do sexo masculino. A média de idade foi de 56,7 anos, sendo a menor de 24 anos e a maior de 80 anos. Em 4,09% (n=5) dos prontuários não constava a idade do paciente. Quando se compara o perfil dos pacientes quanto à idade, observa-se na presente amostra 81 pacientes com mais de 50 anos (média de 63,14 anos) e 36 pacientes com 50 anos ou menos (média de 42,22 anos).

Na avaliação geral, 28,69% (n=35) apresentaram linfonodo sentinela positivo e 71,31% (n=87) linfonodo sentinela negativo.

O principal diagnóstico histológico foi de carcinoma ductal invasor (CDI), identificado em 70,49% dos pacientes (n=86). A segunda lesão de maior frequência foi o carcinoma lobular invasor (CLI), em 9,84% dos casos (n=12). Foram ainda identificados 7,38% de casos

de carcinoma ductal *in situ* (n=9). A incidência para outros tipos como carcinoma mamário infiltrante, adenocarcinoma bem diferenciado, carcinoma mucinoso invasor, carcinoma metaplásico pouco diferenciado e ausência de carcinoma pós-quimioterapia neoadjuvante foi de 12,29% (n=15).

O tamanho do tumor variou de 0,5 cm a 2,5 cm (com uma média de 1,5 cm). Quanto à graduação histológica, disponível em apenas 99 prontuários, houve predominância estatística de G2, em 69,70% (n=69), enquanto que 18,18% (n=18) apresentou G1 e 12,12% (n=12) G3.

Os resultados das análises imuno-histoquímicas foram encontrados em 100 pacientes. Destes, 44% (n=44) apresentavam RE e RP positivos e C-erb-B2 negativo; 14% (n=14) apresentavam RE, RP e C-erb-B2 com fenótipo triplo-positivo; 5% (n=5) apresentavam RE, RP e C-erb-B2 triplo-negativo. Em 27 pacientes não houve solicitação de C-erb-B2, apenas correlação entre RE e RP. Houve expressão de ambos os receptores em 20% (n=20) dos tumores. Em menor proporção apareceram outros perfis imuno-histoquímicos.

Já na análise comparativa entre os dois tipos mais frequentes de carcinomas mamários, o CDI e o CLI corresponderam a 98 dos 122 casos. A média de idade foi de 57,22 anos (a menor de 28 e a maior de 80 anos) para o CDI, sendo que 5 prontuários não continham a idade do paciente. Para o CLI a média foi de 52,25 anos, sendo a maior de 76 e a menor de 24 anos.

Na avaliação dos linfonodos sentinela, houve positividade em 31,40% (n=27) dos pacientes com CDI, e em 25% (n=3) dos pacientes com CLI. Nos casos de CDI o grau histológico foi em 69,77% (n=60) do tipo G2; 13,95% (n=12) foram graduados em G1 e 12,79% (n=11) graduados em G3. Não foram encontrados grau histológico em 3 laudos anatomopatológicos (3,49%). Nos casos de CLI, 41,67% (n=5) foi do grau histológico G2 e 25% (n=3) G1; em 33,33% (n=4) não havia descrição do grau histológico. Não foi encontrado CLI G3 na presente amostra.

A tabela 1 resume o perfil imuno-histoquímico em relação ao CDI e ao CLI.

Independentemente da idade do paciente, houve predomínio do CDI. A prevalência foi de 70,30% (n=57) nos pacientes com mais de 50 anos, e 66,67% (n=24) nos pacientes com 50 anos ou menos. Em 5 prontuários de pacientes com CDI não constava a informação idade. A tabela 2 demonstra os achados da biópsia do linfonodo sentinela no CDI, em relação à idade.

A avaliação do grau histológico desses pacientes (CDI) mostrou comportamento semelhante nos dois grupos de idade: predominância de G2. Os resultados das análises imuno-histoquímicas disponíveis dos pacientes com diagnóstico de CDI estão sumarizados na tabela 3.

Tabela 1

Comparação tumoral em relação ao perfil imuno-histoquímico

	Carcinoma Ductal Invasor (n=86)		Carcinoma Lobular Invasor (n=12)			
	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem		
RE +	63	73,26%	11	91,67%]	p: 0,59
RE -	9	10,47%	0	0,00%		
Não avaliados	14	16,28%	1	8,33%		
RP +	60	69,77%	11	91,67%]	p: 0,20
RP -	13	15,12%	0	0,00%		
Não avaliados	13	15,12%	1	8,33%		
C-erb-B2 +	14	16,28%	1	8,33%]	p: 0,66
C-erb-B2 -	40	46,51%	7	58,33%		
Não avaliados	32	37,21%	4	33,33%		

Tabela 2

Linfonodo sentinela por idade no carcinoma ductal invasor

Idade	LS+	LS-
≤ 50 anos	13 (54,2%)	11 (45,8)
> 50 anos	14 (24,6%)	43 (75,4%)

p: 0,01

Discussão

O presente estudo realizou um levantamento sobre os pacientes submetidos à cirurgia conservadora com biópsia de linfonodo sentinela. Foram analisados comparativamente os dois tipos mais frequentes de câncer de mama. Correlacionou-se também os pacientes em relação à idade *versus* CDI.

Segundo a literatura, a maioria dos carcinomas mamários é do tipo ductal, seguido de longe pelo carcinoma lobular. Esses dois tipos constituem juntos mais de 70% dos carcinomas^(3,10). Dos 122 prontuários analisados, o CDI também foi o tipo histológico mais frequente neste estudo, num total de 86 casos (70,49%). A segunda lesão de maior frequência foi o CLI, em 9,84% dos casos. Resultado semelhante independentemente da idade.

Quanto ao grau histológico a predominância foi o G2, tanto para pacientes jovens quanto para idosos. Comparando-se os tipos histológicos CDI e CLI, em ambos predominou também o G2, sendo 69,76% no CDI e 41,66% no CLI. Os resultados de Moraes *et al.* são concordantes com o presente estudo, sendo o G2 correspondente à 51,6% dos casos⁽¹⁴⁾. Outro estudo demonstrou que o grau histológico mais prevalente foi o G3, em pacientes que desenvolveram metástases em 5 anos e nas que não desenvolveram, 66,7% e 46,2% respectivamente⁽¹⁵⁾.

Na avaliação dos linfonodos sentinela a maioria dos pacientes apresentou LS negativo (71,31%). Quando avaliados os casos de CDI, em relação à idade, 54,20% foram positivos para pacientes com 50 anos ou menos, com diferença estatística significativa em relação ao comprometimento axilar comparando-se com o grupo de pacientes com mais de 50 anos (valor de $p < 0,05$). Esse dado condiz com a literatura: quanto mais jovens as pacientes, mais agressividade apresenta o tumor. A maior incidência de fatores prognósticos desfavoráveis sugere que o câncer em mulheres jovens tem comportamento biológico distinto. Antes da menopausa os tumores de mama tem maior potencial de crescimento e de invasão^(5,16).

De um modo geral houve uma ocorrência de 44% para RE e RP positivos e C-erb-B2 negativo. Já

Tabela 3

Perfil imuno-histoquímico por idade no carcinoma ductal invasor

Marcadores	Jovens (≤ 50 anos)				Idosas (> 50 anos)				
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
RE	16	80%	4	20%	42	87,5%	6	12,5%	p: 0,46
RP	15	75%	5	25%	39	82,98%	8	17,02%	p: 0,50
C-erb-B2	5	31,25%	11	68,85%	7	19,44%	29	80,56%	p: 0,47

14% apresentaram RE, RP e C-erb-B2 com fenótipo triplo-positivo. Para 5% dos tumores, RE, RP e C-erb-B2 triplo-negativo. Na literatura, a frequência dos tumores triplo-negativos em mulheres de todas as idades é de 16,3%⁽¹⁷⁾.

Por outro lado, feita a análise comparativa dos pacientes por idade e isoladamente do grupo com CDI, observou-se que houve uma ocorrência maior para positividade de RE tanto em pacientes jovens (80%), quanto em idosas (87,5%), sem diferença estatística relevante comparando-se os grupos de idade ($p > 0,05$). Esses dados contrariam Dutra *et al.* (2009)⁽¹⁸⁾, que verificou que os tumores de pacientes jovens mostraram baixa positividade para RE.

O oncogene C-erb-B2 é a amplificação mais frequentemente associada ao comportamento agressivo do tumor. É encontrada em aproximadamente 20-30% dos cânceres de mama invasivos, mais comumente em CDI de alto grau^(8,19). No atual estudo, a expressão do C-erb-B2 positivo foi observado em 31,25% para o grupo jovem, e 19,44% para o grupo idoso, mas também com predomínio de tumores C-erb-B2 negativo para ambos os grupos (55% e 80,55%), e sem diferença estatística ($p > 0,05$).

Sabe-se que este oncogene tem um importante papel como fator preditivo, porém há controvérsias de se este marcador é associado ao pior prognóstico. Estudos apontam que a expressão do oncogene C-erb-B2 se associa, com maior frequência, a tumores de maior grau histológico: aos carcinomas ductais invasivos com extenso componente intraductal e às lesões proliferativas intraductais de alto risco. Em geral, a presença dos RE se relaciona com a ausência da expressão do C-erb-B2, dado encontrado também neste estudo^(13,20).

Conclusão

O estudo mostrou um resultado condizente com a literatura quanto ao perfil clínico, biológico e histológico dos tumores, apresentando maior frequência para carcinoma ductal invasor em todas as idades, com grau histológico mais frequente, G2. Houve predominância, RE e RP positivos e C-erb-B2 negativo de um modo geral.

Para o grupo com 50 anos ou menos, que se encontram na fase reprodutiva, houve um maior número de linfonodos sentinela positivo, o que comprova maior agressividade do tumor em pacientes mais jovens, concordante com a literatura. Em relação ao perfil imuno-histoquímico a diferença entre os grupos não foi significativa, talvez pelo menor número de prontuários com disponibilidade dessa informação, comparado à amostra total.

A biópsia do linfonodo sentinela é um procedi-

mento capaz de predizer o estado axilar com uma qualidade superior à dissecação axilar, com menor tempo de hospitalização, resultado estético satisfatório, recuperação pós-operatória mais rápida e considerável redução de seqüela no membro superior. Muito se sabe a respeito do linfonodo sentinela e estudos científicos podem ainda revelar novas descobertas para oferecer um tratamento cada vez melhor aos pacientes.

O principal objetivo do tratamento integral do câncer de mama é obter-se a cura, com preservação da qualidade de vida. Nesse contexto, a biópsia do linfonodo sentinela representa inquestionável avanço.

Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
2. Inumaru LE, Silveira EA, Naves MMV. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. Cad Saúde Pública. 2011; 27: 1259-70.
3. Barros ACS, Buzaid AC. Câncer de mama: tratamento multidisciplinar. São Paulo: Dendrix Edição e Design; 2007. 412p.
4. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em ginecologia. Porto Alegre: Artmed; 2011. 725p.
5. Oliveira CF, Silva TS. Carcinoma invasivo da mama: do diagnóstico ao tratamento cirúrgico. In: Oliveira CF. Manual de ginecologia. Lisboa: Permanyer Portugal; 2011. v.2, p. 247-88.
6. Magaldi CM, Barros ACS, Magaldi FM, Mantese JC, Pinotti JA. Avaliação da morbidade e funcionalidade do membro superior em mulheres submetidas à linfadenectomia axilar total e biópsia de linfonodo sentinela por câncer de mama. Rev Bras Mastologia. 2005; 15: 9-14.
7. Pereira AJ, Caldeira JRE, Joioso A, Veloso AACR, Paloschi JRA. Correlação clínica e anatomopatológica do status axilar no câncer de mama. Rev Latinoam Mastol. [periódico online]. 2012; [citado 22 set 2013]; 6(2). Disponível em: <http://www.flamastologia.org/rlamastologia/index.php/journal/article/view/56>
8. Farias RE, Souza AR, Aarestrup FM. Avaliação da apoptose no carcinoma ductal infiltrante da mama: associação com graus histológicos e fatores prognósticos. Rev Bras Cancerol. 2005; 51:209-18.
9. Boff MI, Stein A, Boff RA, Cancian F. Biópsia de linfonodo-sentinela em câncer de mama: experiência pessoal. Rev AMRIGS. 2006; 50: 211-6.
10. Chagas CR. Linfonodo sentinela em câncer de mama. In: 9ª. Reunião Nacional de Consenso em Mastologia. Rio de Janeiro: Comissão Científica da Sociedade Brasileira de Mastologia; 2007. p.1-6.
11. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection. A follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg. 2004; 240:462-8.
12. Salles MDA, Cúrcio VS, Perez AA, Gomes DS, Gobbi H. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. J Bras Patol Med Lab. 2009; 45:213-22.
13. Cambuzzi E, Zettler CG, Pêgas KL, Duarte MR, Candiota JS, Teixeira SL. Associação entre metástases em linfonodos axilares e fatores prognósticos e preditivos no carcinoma ductal infiltrante de mama. Rev AMRIGS. 2010; 54: 294-9.

14. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22:2219-28.
15. Lopes LAF, Linhares JJ, Ferraro O, Lopes RGC, Baracat FF. Valor prognóstico do grau histológico (GH), grau nuclear (GN) e índice mitótico (IM) para pacientes com carcinoma da mama estádios II e III com linfonodos axilares comprometidos. *Rev Bras Cancerol*. 2006; 52:245-51.
16. Peppercorn J, Partridge AH. Breast cancer in young women: a new color or a different shade of pink? *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3303-5.
17. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007; 109:25-32.
18. Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, Paula EC, et al. Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31:54-60.
19. Lee EY, Muller WJ. Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010; 2:1-18.
20. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Symmans WF, et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics*. 2004; 3:379-98.

Trabalho recebido: 05/11/2013

Trabalho aprovado: 17/12/2013