



ARTIGO ORIGINAL

ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DO CÂNCER DE MAMA E O ESTADO DO LINFONODO SENTINELA**ASSOCIATION BETWEEN THE IMMUNOPHENOTYPIC PROFILE OF BREAST CANCER AND THE STATUS OF THE LYMPH NODE SENTINEL**

Brunella Flores Pupo¹
Jéssica Giachini Goffi³
Patrick Luiz Amboni Canela²
Kristian Madeira⁴
Diogo Vinicius de Melo Destro⁵

RESUMO

O câncer de mama é o tipo mais frequente de câncer que acomete as mulheres, com incidência crescente e altas taxas de mortalidade. O presente estudo possui como objetivo investigar a existência de associação entre o perfil imunofenotípico no câncer de mama e o *status* do linfonodo sentinela. Para tanto foi realizado um estudo descritivo, observacional transversal, retrospectivo com coleta de dados censitária totalizando 229 pacientes. Foi encontrada maioria de tumores com tipo histológico ductal invasivo SOE 73,6%, média de idade 55,8±12,1 anos, classificação imunohistoquímica Luminal A 41,4%, grau histológico II 37%; com o maior índice de metástase negativa para linfonodo sentinela em tumores classificados como Luminal A. Observou-se relação positiva e estatisticamente significativa na análise entre o perfil imunofenotípico e os graus histológicos ($p < 0,001$), assim como esse perfil e o tamanho do tumor ($p = 0,001$). Embora os resultados possam sugerir associação entre o perfil imunofenotípico e a metástase para linfonodo sentinela, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,933$). O subtipo biológico do câncer de mama possui implicação prognóstica controversa, nossa pesquisa, assim como as fontes literárias citadas, demonstrou esse fato. São necessários estudos com maiores amostras para a possível individualização do prognóstico e tratamento dessa doença.

Descritores: Linfonodo sentinela. Câncer de mama. Perfil imunofenotípico. Imuno-histoquímica. Prognóstico.

¹ Graduanda em Medicina - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

² Especialista em Patologia, professor do curso de graduação em Medicina da UNESC.

³ Graduanda em Medicina - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). E-mail: jeh_goffi@hotmail.com.

⁴ Professor de Bioestatística do departamento de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Pesquisador do Laboratório de Epidemiologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

⁵ Faculdade de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.



ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer affecting women, with increasing incidence and high mortality rates. This study has the objective of investigating the existence of a possible association between the immunophenotypic profile of breast cancer and the sentinel node status. For this was a descriptive, observational, cross-sectional, retrospective study of census data collection totaling 229 patients was performed. In which it was found most tumors with invasive ductal histology SOE 73.6%, mean age 55.8 ± 12.1 years, immunophenotypic profile Luminal A 41.4%, histological grade II 37%; and the highest rate of negative metastasis to the sentinel lymph node occurred in tumors classified as Luminal A. There was a positive and statistically significant relationship between the analysis in immunophenotypic profile and histological grades ($p < 0.001$), as well as the immunophenotypic profile and tumor size ($p = 0.001$). Although the results may suggest an association between biological classification and metastasis to the sentinel lymph node, there was no statistically significant difference ($p = 0.933$). The immunophenotypic profile of breast cancer has a controversial prognostic implication, our research, as well as the literary sources cited, demonstrated this fact. More studies are needed with larger samples to the possible individualization of the prognosis and treatment of this disease.

Keywords: Sentinel lymph node. Breast cancer. Immunophenotypic profile. Immunohistochemical. Prognosis.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, com uma estimativa de 57.120 novos casos em 2014 no Brasil e risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), houve um aumento de no mínimo dez vezes nas taxas de incidência das décadas de 60 e 70¹.

Possui alta incidência na região sul com 71 casos para cada 100 mil mulheres, sendo que em Santa Catarina se estima 57,43 casos/100 mil no ano de 2014¹.

Esta doença possui múltiplos fatores prognósticos que devem ser avaliados, como: grau de diferenciação tumoral, condição do linfonodo sentinela, tamanho tumoral, idade, tipo histológico, status hormonal, status do receptor do fator de crescimento epidermoide humano tipo 2 (Her2), e a invasão angiovascularperitumoral².



O envolvimento linfonodal ainda é o melhor fator prognóstico para doença metastática e determinação da sobrevida do paciente acometido. Atualmente ele é avaliado com menor morbidade a partir da técnica de biópsia do linfonodo sentinela (LS), que consiste no primeiro linfonodo onde é drenada a linfa. Este é identificado no tempo operatório através da injeção de corante (isosulfan ou azul-patente), substância radioativa (tecnécio), ou de ambos^{3,4}. Segundo o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* micrometástases contém grupos de células neoplásicas com tamanho entre 0,2 mm a 2mm e macrometástases aquelas maiores de 2mm⁵.

O câncer de mama possui diferentes subtipos biológicos que implicam em prognóstico e tratamentos específicos^{2,6}. Estes se subdividem em Luminal A (RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67<14%); Luminal B (RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67>14%); Luminal Híbrido (RE+ e/ou RP+ e HER2+); Grupo HER2 (RE-, RP- e HER2+); Basal like (RE-, RP-, HER2-, CK5/6+ e/ou EGFR+) e Triplo Negativo Não Basal (RE-, RP-, HER2-, CK 5/6- e EGRF-)^{7,8}.

O objetivo deste estudo foi investigar a existência de associação entre a classificação imunofenotípica no câncer de mama e o *status* do linfonodo sentinela.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, observacional, transversal, retrospectivo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense sob o protocolo número 473.658/2013.

A população do estudo consistiu em laudos de exames anatomopatológicos de pacientes diagnosticadas com câncer de mama, do sexo feminino, que foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela e análise imuno-histoquímica, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2013, realizados em um Laboratório de Anatomia Patológica da cidade de Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

Foram incluídos todos os laudos de exames anatomopatológicos e imuno-histoquímicos de todas as pacientes caracterizadas na população alvo, caracterizando uma coleta censitária. Foram excluídos laudos de exames anatomopatológicos de pacientes que não preenchiam os dados presentes no instrumento de coleta.

Foi elaborado um instrumento de coleta o qual continha os seguintes dados: idade, tipo histológico; estado do RE, RP, HER 2, Ki-67, citoqueratina 5/6, EGRF e classificação imunofenotípica.

O diagnóstico do câncer de mama foi realizado a partir da análise de peças anatômicas por exame trans-operatório ou por exame de parafina convencional e imuno-histoquímico. O



patologista forneceu o diagnóstico do carcinoma mamário com dados como a medida do tumor, seus limites, invasão angiolinfática, margens cirúrgicas, tipo histológico do tumor, grau histológico e nuclear, e características do estroma do tecido.

O laudo do exame imuno-histoquímico foi determinado pelo patologista classificando o tumor em diferentes subtipos imunofenotípicos, sendo esses: Luminal A (RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67<14%); Luminal B (RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67>14%); Luminal Híbrido (RE+e/ou RP+ e HER2+); Grupo HER2 (RE-, RP- e HER2+) e Basal like (RE-, RP-, HER2-, CK5/6+e/ou EGFR+) e Triplo Negativo Não Basal (RE-, RP, HER2-, CK 5/6- e EGRF-).

A metástase para linfonodo sentinela foi analisada através da técnica de BLS de Giuliano et al ³, na qual o LS foi identificado no tempo operatório através da injeção de corante (isosulfan ou azul-patente), substância radioativa (tecnécio), ou de ambos. E submetido a análise intra-operatória através de imprints e cortes de congelação. Sendo possível classificar de duas formas as metástases para linfonodo: ausência de metástase ou macro metástase.

Os dados coletados foram organizados em planilhas do software IBM StatisticalPackage for the Social Sciencies (SPSS) versão 20.0, onde foram calculadas frequências e porcentagens para as variáveis qualitativas (metástase para linfonodo sentinela, grau histológico do tumor, tipo histológico do tumor, perfil imuno-histoquímico), média e desvio padrão para a idade (anos) e mediana e amplitude interquartil para o tamanho do tumor(cm).

Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e um intervalo de confiança de 95%.

A distribuição das variáveis quantitativas quanto à normalidade foi investigada com a aplicação do teste de Shapiro Wilk e a homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene.

Para verificar a existência de associação entre estado nodal, grau histológico e classificação imunofenotípica foi utilizado teste Qui-Quadrado de Pearson, sendo o mesmo utilizado para as variáveis: tipo histológico e estado nodal.

A diferença da média de idade entre as categorias da classificação imunofenotípica foi investigada por meio da aplicação da análise de variâncias ANOVA de uma via, seguida do *post hoc* teste de Tukey.

A existência de associação entre classificação imunofenotípica e tipo histológico foi verificada utilizando o teste Qui-Quadrado de Pearson, seguido de análise de resíduos.

A diferença da mediana do tamanho do tumor entre as categorias da classificação imunofenotípica foi investigada por meio da aplicação do teste H de Kruskal-Wallis, seguido do *post hoc* teste Dunn.

RESULTADOS

Foram analisadas 229 peças anatômicas diagnosticadas com câncer de mama, que apresentaram idade média de $55,8 \pm 12,1$ anos.

Os tipos histológicos registrados encontram-se descritos na Tabela 1, sendo mais frequente o carcinoma ductal invasivo SOE 173(75,5%), seguido do carcinoma lobular invasor 26(11,3%), dentre esses, a maioria dos tumores foi classificada com o perfil imunofenotípico Luminal A 95(41,4%).

Quanto à graduação tumoral, houve predomínio do grau II, totalizando 87(37,9%) dos casos, seguidos do grau I 86(37,5%) e grau III 62(27,0%). O número de linfonodos acometidos por macrometástases foi de 61(26,6%).

Foi analisada a associação entre a classificação imunofenotípica e o status do linfonodo sentinela, o grau, idade e tamanho dos tumores, estando os mesmos relacionados na Tabela 2.

Todos os subtipos imunofenotípicos apresentaram maior número de linfonodo sentinela negativo, Luminal A 73 casos (76,8%), Luminal Híbrido 13(65%), Luminal B 55(72,4%), Her2 7(77,8%) e Triplo negativo não basal 9(69,2%). Embora os resultados possam sugerir associação entre a classificação imunofenotípica e a metástase para linfonodo sentinela, não houve diferença estatisticamente significativa nesse resultado ($p=0,906$).

Ao associar a classificação imunofenotípica e grau histológico observou-se que a maioria dos Luminais A eram de grau I 54(56,8%); os luminais Híbridos representaram 8 casos como grau II ou 40% do total com essa classificação imunofenotípica e 8 de grau III; os Luminais B possuíam maioria grau II 31(40,8%), do mesmo modo os Her2, maioria grau III 4(44,4%); Basal-like grau III 14(87,5%); Triplo-negativo não basal grau III 7(53,8%); e indeterminado grau II 4(66,7%). Esses dados mostraram que a associação entre classificação imunofenotípica e grau histológico é considerada estatisticamente significativa ($p<0,001$).

Analisando o tamanho do tumor e a classificação, com uma relação estatisticamente significativa ($p=0,001$), a média em centímetros encontrada para o subtipo luminal A foi de 1,7 cm(1,0-2,0); luminal híbrido: 1,5cm(1,0-1,8); luminal B: 2,0cm(1,4-2,5); Her2:2,1cm(1,3-3,1); Basal-like:2,4cm(1,7-2,8) e Triplo-negativo não-basal:1,7cm(1,3-2,2).

A associação entre a classificação imunofenotípica e o tipo histológico encontra-se na Tabela 3, a qual demonstra que a frequência de indivíduos com classificação imunofenotípica luminal A associada ao tipo histológico carcinoma lobular invasivo é significativamente maior, do que o esperado ao acaso, e analogamente entre o luminal híbrido e o carcinoma ductal invasivo(SOE) ;



luminal B e o carcinoma misto; basal-like com o carcinoma com características medulares, metaplásico e carcinoma de células claras rico em glicogênio e triplo negativo não basal com o carcinoma microinvasor e medular.

Em pacientes com classificação imunofenotípica Her2, a porcentagem de pessoas com os tipos histológicos encontrados não difere significativamente daquela observada para o total da amostra.

DISCUSSÃO

O câncer de mama é uma doença com padrões heterogêneos, variando de acordo com características próprias do tumor e das pacientes e possui incidência crescente a partir dos 40 anos de idade⁹. Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer, 2014, a idade média das pacientes afetadas por essa neoplasia é de 40 a 69 anos, sendo esse dado compatível com a média de $55,8 \pm 12,1$ anos encontrada em nosso estudo¹.

O tipo histológico mais frequente encontrado em nossa pesquisa foi carcinoma ductal invasivo SOE 75,5%, seguido do carcinoma lobular invasor 11,3%, dados estes que se assemelham às estatísticas mundiais de frequência nos diferentes tipos histológicos, como no estudo de coorte realizado entre os anos de 1998 a 2000, onde foram coletados dados de 745 pacientes do sexo feminino, da cidade de Juiz de Fora/MG, no qual a maioria dos tumores encontrados foi de subtipo histológico ductal invasivo 83,5%, seguido dos lobulares 6,3%, e tipos especiais 10,2%¹⁰.

A diferenciação do grau histológico é uma medida muito útil clinicamente, e prediz tanto o potencial de malignidade do tumor, quanto a sua capacidade de metastatizar¹¹. Em nossa amostra, os tumores diagnosticados como grau II totalizam 37,9% dos casos, seguidos do grau I 37,5% e grau III 27,0%, o que se assemelha com a literatura, segundo estudo prospectivo e retrospectivo, no qual foram analisados 252 casos de peças anatômicas obtidas nos anos de 2005 à 2010, em Kolhapur, Índia, que apresentou 33,0% dos tumores grau I, 58,4% Grau II e 9,0% grau III¹². O predomínio de neoplasia com grau de diferenciação II possivelmente relaciona-se com o menor número de metástases encontradas em nosso estudo. Estes tumores classificados como de médio e baixo grau possuem menor chance de metastatizar e assim, melhor prognóstico.

Nesta casuística, a maioria dos tumores foi classificada com o perfil imunofenotípico Luminal A: 41,4%, seguido do subtipo Luminal B com 33,1%. Dados estes semelhantes aos encontrados em coorte, 2004, que acompanhou 4.033 pacientes com o diagnóstico de câncer de mama invasivo na cidade de Vancouver/Canadá, no qual 44,0% dos casos correspondiam ao subtipo Luminal A e 24,0% ao Luminal B¹³.



A positividade de hormônios sexuais e seu valor preditivo de metástase para linfonodo sentinela é assunto controverso. Diversos estudos demonstram que não há correlação significativa entre a presença de RE ou RP positivos e metástase¹⁶⁻²¹, como relatado em normograma, com análise de 3786 biópsias do Memorial Sloan Kettering Câncer Center, onde notou-se que a taxa de metástase para linfonodo sentinela foi maior em tumores que possuíam receptores de estrogênio positivos, com predomínio de 2,0% para RE positivos e 4,6% para RP positivos, quando comparados com receptores hormonais negativos²². Do mesmo modo em coorte, ao comparar os tumores de 4351 pacientes, dos anos de 1996 a 2003, no Instituto Europeu de Oncologia, observou-se que o RP negativo foi associado a 27,0% de redução no risco de metástase para linfonodo sentinela.²³ Esses dados corroboram com o que foi encontrado em nosso estudo, onde tumores de classificação imunofenotípica Luminal A, RE e RP positivos, apresentaram maior número absoluto de metástase para linfonodo sentinela com 22 casos, ao contrário do subtipo triplo negativo não basal que obteve apenas 4 casos com positividade de linfonodo. Possivelmente estes dados se justificam pela pequena amostragem estudada. Para que esta correlação fosse melhor definida seria necessária ampliação da população de estudo para que pudéssemos abordar maiores números absolutos de subtipos imunofenotípicos especiais, como triplo negativo não basal e basal-like.

Em estudo de coorte, com 1.601 pacientes diagnosticadas com câncer de mama triplo-negativo entre os anos de 1987 a 1997, no Hospital da mulher na cidade de Toronto, evidenciou 54,0% de metástases positivas para linfonodo sentinela. Esse dado encontra-se em desacordo com o encontrado em nosso estudo, onde o subtipo triplo-negativo apresentou apenas 30,8% de metástase para LS, provavelmente pelo número insuficiente de casos para demonstrar essa correlação²⁴.

Uma revisão sistemática avaliou a positividade dos RE, o qual incluiu estudos realizados do ano de 1990 a 2010, juntamente com o comitê Americano de Oncologia Clínica, e apresentou que tumores de baixo grau (I) são em maioria positivos para receptores hormonais e tumores de alto grau (III) podem ser Her2 positivos ou Her2 e RE positivos. Tal dado se assemelha com o que foi encontrado em nosso estudo, sendo que a maioria dos tumores luminal A eram grau I: 56,8%; e os tumores Her2, Basal-like e Triplo negativo não basal eram de grau III: 44,4%²⁵. Em análise de 56 peças anatômicas vindas do departamento de Patologia e Medicina Laboratorial da Universidade da Carolina do Norte do ano de 2006, foram encontrados 100% dos carcinomas com fenótipo basal sendo de alto grau histológico, dados que vão de encontro com o que foi visto nesta pesquisa: triplo negativo não basal 53,8%²⁶.

Observou-se que, quando correlacionamos os subtipos imunofenotípicos com a média de idade, todos os subtipos foram mais frequentes em pacientes com média de mais de 50 anos, mesmo



os subtipos triplo-negativos de pior prognóstico. Em estudo de caso controle realizado com 496 casos de câncer de mama invasivo em mulheres africanas e americanas, entre o ano de 1993 e 1996, foi demonstrado que os subtipos triplo-negativos e Her2+/RE- eram mais frequentes em mulheres com menos de 50 anos²⁷, diferente do resultado encontrado. Novamente nos deparamos com uma limitação de nossa amostra, onde possivelmente o nosso número de casos foi insuficiente para confirmar estas correlações.

Quanto à relação entre o tamanho do tumor e a classificação imunofenotípica, a média em centímetros encontrada para o subtipo luminal A foi de 1,7 cm; luminal híbrido: 1,5cm; Triplo negativo não basal: 1,7cm, dados que se aproximam aos de um estudo que incluiu 205 casos, do Hospital da Universidade de Pittsburgh, no ano de 2005, encontrando Luminal A: 1,5cm, Híbrido: 1,3cm, triplo-negativo: 1,5cm⁸. Já os subtipos Her2 e Basal-like apresentaram média de tamanho maior que 2 cm, classificando-os como tumores de estágio T2 ao diagnóstico, o que reafirma seu caráter de pior prognóstico.

Correlacionando a classificação imunofenotípica com os subtipos histopatológicos encontramos maior frequência de tumores do tipo lobular invasivo relacionados a classificação luminal A, assim como o carcinoma ductal invasivo SOE relaciona-se com o subtipo luminal híbrido; o carcinoma misto com o luminal B; carcinoma com características medulares, metaplásico e carcinoma de células claras rico em glicogênio com o basal-like e carcinoma microinvasor e medular com o triplo negativo não basal. Houve concordância com os resultados encontrados por estudo de 2011, no qual os tipos histológicos medulares e metaplásicos foram quase todos “basais-like” (76,2% e 90,0% respectivamente). Apesar de esses dados demonstrarem correlação estatisticamente significativa, nos demais subtipos não houve correlação com o encontrado com a literatura, provavelmente por nossa limitação de amostra²⁸.

Foi encontrada maioria de tumores com tipo histológico ductal invasivo SOE 75,5%, média de idade 55,8±12,1 anos, classificação imunofenotípica Luminal A 41,4%, grau histológico II 37,9%; e o maior índice de linfonodo negativo encontrado em todos os subtipos imunofenotípicos.

CONCLUSÃO

A associação entre o perfil imunofenotípico do câncer de mama e o estado do linfonodo sentinela nesse estudo apresentou que os Luminais A, RE e RP positivos, apresentaram maior número absoluto de metástase para linfonodo sentinela e o subtipo triplo-negativo menor número, corroborando o fato de que a positividade de hormônios sexuais e seu valor preditivo de metástase



para linfonodo sentinela é assunto ainda controverso, sugerindo que são necessários maiores estudos sobre marcadores biológicos e suas repercussões clínicas.

Quanto ao tamanho tumoral e grau de diferenciação, foi possível observar que os tumores de classificação imunofenotípica Her2 e Basal-like apresentaram grau de diferenciação III e tamanho tumoral maior que 2 cm (classificação tumoral T2) com relação estatisticamente significativa, o que confirma seu pior prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Inca.gov [homepage na internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2014 [acesso em 8 jul 2014]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
2. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Aug 4;85(15):1206-19. Review. Erratum in: *JNatl Cancer Inst* 1993 Oct 6;85(19):1605.
3. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U; Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer.* 2002 May 15;94(10):2542-51.
4. Borghetti KM, Barbosa MFS. Linfonodo sentinela: uma alternativa para o esvaziamento axilar? *Rev. bras. mastologia;* 2000 set 15;10(3):148-55.
5. Cancerstaging.org [homepage na internet]. New York: American Joint Committee on Cancer; 2010 [acesso em 20 ago 2014]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>.
6. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(5):R68.
7. Dabbs, DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications.* 3o edição; Philadelphia; Elsevier 2010.
8. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J ClinExpPathol.* 2009; 2(5):444-55.
9. Adami H, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of Cancer Epidemiology.* 2th ed. Oxford University Press; 2008.
10. Mendonça GA, Silva AM, Caula WM. [Tumor characteristics and five-year survival in breast cancer patients at the National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil]. *CadSaudePublica.* 2004 Sep-Oct; 20(5):1232-9.
11. Scarff R, Torloni F. Histological typing of breast tumors. International histological classification of tumors. World Health Organization. 1968;2:20.
12. Vishal GM, Kawade SB, Mashal SN. Histopathological Study of Neoplastic Lesions of Breast. *Ind Med Gaz.* 2012 sept; (9): 353-64.
13. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1684-91.
14. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos do câncer da mama feminina. *Revbrascancerol.* 2001; 48(1): 113-31.



15. Evrensel T, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Falk JS, Keenan D, et al. The predicted probability of having positive non-sentinel lymph nodes in patients who received neoadjuvant chemotherapy for large operable breast cancer. *IntJ Clin Pract*. 2008 Sep;62(9):1379-82.
16. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg*. 1999 Nov;230(5):692-6.
17. Mitsuyama S, Anan K, Toyoshima S, Nishihara K, Abe Y, Iwashita T, et al. Histopathological Predictors of Axillary Lymph Node Metastases in Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer*. 1999 Jul 25;6(3):237-241.
18. Velanovich V, Szymanski W. Lymph node metastasis in breast cancer: common prognostic markers lack predictive value. *Ann Surg Oncol*. 1998 Oct-Nov;5(7):613-9.
19. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol*. 1984 Oct;2(10):1102-9.
20. Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, Winchester DJ, Winchester DP. Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses. *Cancer*. 1999 Oct 15;86(8):1511-9.
21. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Dec 7;86(23):1771-5.
22. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3670-9.
23. Viale G, Zurrada S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*. 2005 Feb 1;103(3):492-500.
24. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429-34.
25. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2784-95.
26. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006 Feb;19(2):264-71.
27. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
28. Alvarenga CA, Paravidino IP, Alvarenga M, Gomes MR, Morais SS, Zeferino LC, et al. Tipos especiais histológicos de carcinomas da mama: perfil imunoistoquímico com ênfase na classificação molecular [Tese de Doutorado]. Campinas (SP): medicina, Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de ciências médicas; 2011.
29. Einsenberg AJA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol*. 2001;47:377-88.

**Tabela 1 – Tipos histológicos do câncer de mama.**

TipoHistológico	n (%)
Carcinoma microinvasor	1(0,4)
Carcinoma ductal invasivo SOE*	173(73,6)
Carcinoma lobular invasivo	26(11,1)
Carcinoma tubular	5(2,1)
Carcinoma cribiforme	12(5,1)
Carcinoma com característicasmedulares	2(0,9)
Carcinoma mucinoso e carcinoma com células em anel de sinete	2(0,9)
Carcinoma misto	9(3,8)
Carcinoma metaplásico	1(0,4)
Carcinoma de células claras rico em glicogênio	1(0,4)
Carcinoma micropapilar/papilar	3(1,3)

*SOE: sem outra especificação.



Tabela 2 – Associação entre a classificação imunofenotípica e o status do linfonodo sentinela, grau, idade, tamanho do tumor.

Variável	Luminal A n=95(%)	Luminal Híbrido n=20(%)	Luminal B n=76(%)	Her2 n=9(%)	Basal-like n=16(%)	Triplo negativo não basal n=13(%)	Valor-p
Metastáse LS							
Positivo	22(23,2)	7 (35,0)	21(27,6)	2(22,2)	4 (25,0)	4 (30,8)	0,906
Negativo	73(76,8)	13(65,0)	55(72,4)	7(77,8)	12(75,0)	9 (69,2)	
Grauhistológico							
Grau I	54(56,8)	4 (20)	24(31,6)	2(22,2)	0 (0,0)	1 (7,7)	<0,001
Grau II	34(35,8)	8 (40)	31(40,8)	3(33,3)	2(12,5)	5 (38,5)	
Grau III	7 (7,4)	8 (40)	21(27,6)	4(44,4)	14 (87,5)	7 (53,8)	
Idade (anos)	56,6 ± 11,8	52,7 ± 8,2	56,4 ± 12,4	52,4 ± 15,4	53,9 ± 11,6	52,4 ± 16,4	0,538
Tumor (cm)	1,7 (1,0-2,0)*	1,5 (1,0-1,8)	2,0 (1,4-2,5)*	2,1 (1,3-3,1)	2,4 (1,7-2,8)	1,7 (1,3-2,2)	0,002

*Diferença estatisticamente significativa pelo teste de Dunn (p = 0,031).

**Tabela 3 – Associação entre a classificação imunofenotípica e tipo histológico.**

Variável	Classificação imunofenotípica - n(%)						Valor-p
	Luminal A n=95	Luminal Híbrido n =20	Luminal B n=76	Her2 n=9	Basal-like n=16	Triplo negativo não basal n=13	
Tipohistológico							
Carcinoma microinvasor	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(7,7)	0,001
Carcinoma ductal invasivo SOE*	65(68,4)	19(95,0)	56(73,7)	7(77,8)	13(81,2)	10(76,9)	
Carcinoma lobular invasivo	16(16,8)	0(0,0)	7(9,2)	2(22,2)	0(0,0)	0(0,0)	
Carcinoma tubular	4(4,2)	0(0,0)	1(1,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Carcinoma cribiforme	5(5,3)	1(5,0)	4(5,3)	0(0,0)	0(0,0)	1(7,7)	
Carcinoma com características medulares	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(6,2)	1(7,7)	
Carcinoma mucinoso e carcinoma com células em anel de sinete	2(2,1)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Carcinoma misto	3(3,2)	0(0,0)	6(7,9)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Carcinoma metaplásico	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(6,2)	0(0,0)	
Carcinoma de células claras rico em glicogênio	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(6,2)	0(0,0)	
Carcinoma micropapilar/papilar	0(0,0)	0(0,0)	2(2,6)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	

*SOE: sem outra especificação.