

Inês Stafin*
Ludimilla Gracielly Ferreira Caponi*
Thais Paiva Torres*
Julliana Negreiros de Araujo*
Virgílio Ribeiro Guedes*

RESUMO

O câncer de mama apresenta uma grande variabilidade em seu prognóstico, sendo de grande importância o estudo dos fatores que podem contribuir para a sua determinação. O fator prognóstico consiste em um marcador associado à sobrevida global, o qual permite indicar como se desenvolverá o curso clínico da paciente. O presente artigo aborda os fatores prognósticos no câncer de mama por meio de uma revisão e análise de artigos publicados entre os anos de 2004 a 2012. Os fatores prognósticos são relacionados ao estadiamento histológico, ao estadiamento clínico, aos marcadores genéticos de prognóstico, à capacidade proliferativa, a receptores hormonais, aos marcadores de hipercoagulabilidade e a variáveis associadas à paciente.

Palavras-chave: Câncer de mama. Prognóstico. Estadiamento. Marcadores genéticos.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama consiste em uma patologia em que as alterações nos mecanismos celulares de proliferação e apoptose proporcionam modificações nos processos que regulam o ciclo celular, condicionando alterações cromossômicas. Dessa forma, há uma ativação de oncogenes, e a ação ineficiente dos genes supressores tumorais (BATSCHAUER, 2009).

Os pacientes apresentam certos polimorfismos genéticos com importância na determinação dos fatores de risco e/ou do prognóstico. Devido à grande capacidade de sofrer metástase e apresentar uma evolução pouco previsível, o câncer de mama possui um prognóstico bastante variado (BATSCHAUER, 2009).

O fator prognóstico constitui um marcador associado à sobrevida global, sendo um indicador de como será o curso clínico, envolvendo o risco de recidiva ou de morte. O estudo dos fatores prognósticos permite analisar, de forma mais específica, o comportamento do tumor de acordo com a sua evolução, permitindo um maior desenvolvimento da terapia adjuvante (AZAMBUJA, 2007; BATSCHAUER, 2009; DIANA et al., 2004; GUERRA, 2007).

A classificação dos fatores prognósticos é realizada com base no tumor e no paciente. Os fatores prognósticos relativos ao tumor são: tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho, presença

de receptores hormonais e invasão linfonodal. Em relação ao hospedeiro: idade ao diagnóstico, histórico familiar, índice de massa corporal (IMC) e outras características genéticas que não estão bem estabelecidas (AZAMBUJA, 2007; BATSCHAUER, 2009).

Os fatores que indicam alto risco de mau prognóstico envolvem idade inferior a 35 anos, tumores maiores que 2 cm, invasão de linfonodos axilares, invasão linfo do HER-2. O prognóstico do câncer de mama é favorável quando se tem, nos estágios iniciais, um tumor com caráter vascular, de alto grau histológico, com ausência de receptores hormonais e superexpressão (AZAMBUJA, 2007; GUERRA, 2007).

2 REVISÃO DE LITERATURA

Abordar-se-ão relevantes tópicos apresentados nas literaturas estudadas que fornecem uma maior compreensão acerca do prognóstico no câncer de mama.

2.1 Classificação histológica

De acordo com o tipo histológico, o prognóstico ruim envolve os tipos papilar invasivo, lobular clássico e medular, enquanto que o pior prognóstico está associado ao carcinoma ductal e ao lobular sólido. Já o medular atípico e o carcinoma lóbulo-alveolar possuem um bom prognóstico; e o cribiforme invasivo, tubular, túbulo-alveolar e mucinoso

* Universidade Federal do Tocantins, Curso de Medicina – Palmas, TO. E-mail: vrguedes@ig.com.br

apresentam excelente prognóstico. (BATSCHAUER, 2009; CARVALHO, 2010).

Um pior prognóstico foi percebido com mais frequência em pacientes com carcinoma ductal infiltrante. O prognóstico do carcinoma colóide é melhor do que o carcinoma ductal ou lobular infiltrante. Apesar disso, na maioria das vezes, o carcinoma colóide está mesclado com o carcinoma ductal infiltrante. Nesses casos, o prognóstico é realizado por meio do componente ductal (BATSCHAUER, 2009; BIAZÚS, 2007; GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

O carcinoma tubular puro apresenta um bom prognóstico, sendo virtualmente curado em todos os casos por mastectomia ou excisão ampla. Já o carcinoma medular, possui um aspecto histológico altamente maligno de acordo com a clínica e a mamografia, porém, tem um prognóstico melhor do que do carcinoma ductal ou lobular infiltrante. (BATSCHAUER, 2009; BIAZÚS, 2007; GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

O carcinoma *in situ* possui controvérsias relacionadas ao seu comportamento biológico. O surgimento de um câncer invasivo, após o diagnóstico de um carcinoma *in situ*, apresenta variações de acordo com o subtipo histológico da lesão (BATSCHAUER, 2009; BIAZÚS, 2007; GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

2.2 Estadiamento histológico

O estadiamento histológico envolve as características histológicas do tumor (grau histológico), do núcleo (grau nuclear) e da proliferação celular (grau mitótico) (BATSCHAUER, 2009; DIANA et al., 2004; GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

A reação histológica frente ao tumor pode ocorrer por meio da reação do estroma peritumoral (elastosis), e pela reação do estroma ganglionar (histocitosis). Tanto a elastosis positiva quanto a histocitosis também positiva, indicam bom prognóstico (DIANA et al., 2004).

Em relação ao núcleo, quanto mais uniformes na forma, tamanho, localização e coloração, melhor é o prognóstico (DIANA et al., 2004).

A atividade mitótica e o hiperromatismo constituem, também, fatores prognósticos, pois a presença de uma mitose ou imagem hiperromática por campo indica maior sobrevida em relação a duas ou mais mitoses (DIANA et al., 2004).

A sobrevida está relacionada com a graduação histológica: grau I (carcinoma bem diferenciado); grau II (moderadamente diferenciado); grau III (pouco diferenciado). Quanto mais indiferenciado o

tumor, pior será o prognóstico, sendo que a maior sobrevida é encontrada nos pacientes em estádios I e II (BATSCHAUER, 2009; DIANA et al., 2004; GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

2.3 Estadiamento clínico

As taxas de sobrevida estão relacionadas à restrição da neoplasia ao órgão de origem, ou à sua presença em outros órgãos. O estadiamento de um tumor indicará a taxa de crescimento e características do tumor, a extensão da doença e a sua relação com o portador. O sistema de estadiamento mais utilizado e preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) é o Sistema de Classificação dos Tumores Malignos – TNM (BATSCHAUER, 2009).

O tamanho do tumor e a condição dos linfonodos da região axilar constituem os mais relevantes indicadores prognósticos para o câncer de mama, sendo que a sobrevida é tanto menor quanto maiores forem o tamanho inicial do tumor e comprometimento de gânglios, sendo avaliados o número de gânglios, o tamanho e a invasão capsular. O número de gânglios afetados está inversamente proporcional à sobrevida da paciente (BIAZÚS, 2007; CARVALHO, 2010; DIANA et al., 2004; GUERRA, 2007; GUERRA et al., 2009; YOSHIDA, 2011).

Pacientes com linfonodos em região axilar histologicamente negativos possuem uma sobrevida mais elevada do que com acometimento histológico. As mulheres com um a três linfonodos em metástase têm melhores desfechos se comparadas às com quatro linfonodos positivos ou mais. O estado linfonodal axilar e o tamanho do tumor primário constituem fatores prognósticos independentes (BIAZÚS, 2007; CARVALHO, 2010; DIANA et al., 2004; GUERRA, 2007; GUERRA et al., 2009; YOSHIDA, 2011).

O comprometimento dos vasos linfáticos intramamários consiste em um fator de mau prognóstico, sendo que há uma diminuição da sobrevida em pacientes com comprometimento ganglionar negativo, porém com infiltração dos vasos linfáticos intramamários (DIANA et al., 2004).

2.4 Marcadores genéticos de prognóstico

O câncer de mama está relacionado com vários fatores genéticos, devido à presença de inúmeras mutações e polimorfismos em sua patogênese. Uma das formas de estabelecer não só o prognóstico, mas o próprio diagnóstico e a terapêutica, é a avaliação da superexpressão de proteínas plasmáticas, de marcadores de migração, de marcadores de angiogênese, receptores de estrógenos e da secreção de enzimas proteolíticas. Um exemplo é a proteína

tirosina quinase transmembranar, a qual está relacionada com a tradução de sinais de crescimento celular. Assim, certas alterações nos genes do receptor dessa proteína acabam induzindo o desenvolvimento de neoplasias (BATSCHAUER, 2009).

Em um estudo de sobrevida realizado, foi demonstrado que o polimorfismo Gly388Arg no gene que codifica o fator de crescimento de fibroblastos da família 4 (FGFR4) não é um marcador prognóstico importante em relação à ocorrência de câncer de mama, à metástase e à menor sobrevida. No entanto, por meio de outro estudo, foi demonstrada a relação da sobrevida e da quimioterapia adjuvante com o gene FGFR4, devido à associação entre a mutação Gly388Arg e a progressão do tumor, além da resistência à terapia. Por meio de um estudo realizado por Batschauer (2009), foi demonstrado que a presença do polimorfismo Gly388Arg no gene FGFR4 está relacionada com o marcador de proliferação celular Ki67/MIB-1 e com a maior capacidade de surgimento de metástases ou maiores chances de óbito quando comparado a outras alterações genéticas. A proteína Ki-67 representa um importante marcador para avaliar o crescimento de uma determinada população celular, sendo menor a sobrevida livre de doença observada em pacientes Ki-67 positivas (AZAMBUJA, 2007; BATSCHAUER, 2009).

Segundo Batschauer (2009), a mutação C677T no gene MTHFR, o qual codifica a enzima metilenotetraidrofolato redutase, está correlacionada com o surgimento de metástases ou com maiores chances de óbito, além de também estar associada ao comprometimento de linfonodos, superexpressão de HER2 e Ki67 (BATSCHAUER, 2009).

O oncogene HER2 representa um dos diversos oncogenes responsáveis pelo controle fisiológico de divisão e diferenciação celular. A sua superexpressão consiste em um marcador de mau prognóstico de câncer de mama. Essa informação foi constatada por meio de um estudo em 152 pacientes, em que a média de sobrevida livre de doença foi menor em pacientes com HER2 positivo (AZAMBUJA, 2007; BATSCHAUER, 2009; ZUCARRI et al., 2008).

As mutações no gene supressor de tumor TP53, que codifica a proteína p53, consistem nas alterações genéticas mais relacionadas às neoplasias, sendo associadas à taxa de proliferação tumoral alta. Por meio de inúmeros estudos, foi demonstrada a relação entre o aumento dos níveis da proteína p53 e a agressividade do tumor, bem como o mau prognóstico da doença, estando associado com recorrência precoce da patologia e pior sobrevida. No entanto, a imunodeteção de p53 no carcinoma de mama, ainda consiste em um método controverso, uma vez

que a ausência de padronização conduz a resultados heterogêneos (ABREU, 2008; BATSCHAUER, 2009; BIAZÚS, 2007; PSYRRI, 2012; ZUCARRI et al., 2008).

Quanto à proteína Bcl-2, uma superexpressão está relacionada com bom prognóstico. E ao se analisar Bcl-2 e p53, verificou-se que carcinomas p53(-) e Bcl-2(+) expressam uma melhor resposta à terapia hormonal quando comparados aos cânceres p53(-) e Bcl-2(-) (ABREU, 2008; BIAZÚS, 2007; PSYRRI, 2012).

A proteína E-caderina, além de ser importante na diferenciação epitelial, fornece aderência às células, sendo um supressor de invasão no câncer de mama. A diminuição de sua expressão indica um pior prognóstico, enquanto que a sua alta expressão demonstra um menor risco de metástase à distância (ZUCARRI et al., 2008).

A expressão da citoqueratina CK8 do tipo II mostrou-se bom fator prognóstico, e a expressão de mRNA UBE2C parece constituir um fator prognóstico mais forte que o Ki67 (ABREU, 2008; BIAZÚS, 2007; PSYRRI, 2012).

2.5 Capacidade proliferativa

A capacidade proliferativa consiste também em um valor prognóstico importante, sendo que o aumento da capacidade proliferativa está relacionado a pior prognóstico. Dentre os métodos utilizados para avaliar a capacidade proliferativa estão: índice mitótico, por meio da análise histológica; a estimativa da proporção de células na fase S do ciclo celular, através da citometria de fluxo; e coloração de imunoistoquímica para proteínas nucleares expressas em células em constante proliferação (BATSCHAUER, 2009).

2.6 Receptores hormonais

O desenvolvimento do câncer de mama apresenta uma grande dependência hormonal, sendo os receptores de estrogênio (ER) e de progesterona (PR) importantes na regulação da proliferação e diferenciação celular. Grande parte dos cânceres de mama possui a proteína nuclear receptora de estrogênio, enquanto que, uma parte menor também possui receptores de progesterona. Por meio da reação de imunoistoquímica, essas proteínas são identificadas, permitindo a sua participação como marcadores de prognóstico, bem como uma forma de verificar a resposta à terapia hormonal (BATSCHAUER, 2009; DIANA et al., 2004; YU, 2011).

É importante citar que as pacientes que estão no climatério, com ausência de comprometimento axilar, porém com receptor de estrogênio negativo, p53 e HER2 positivos, possuem um mau prognóstico do intervalo livre de doença (BATSCHAUER, 2009).

Os receptores de andrógeno (AR) possuem um grande papel no câncer de mama, pois o AR exerce um efeito inibitório no crescimento do tumor. Os pacientes com tumores que expressam AR apresentam um prognóstico um pouco mais favorável que aqueles sem esse tipo de receptor (YU, 2011).

2.7 Triplo negativo

Os pacientes diagnosticados com câncer de mama são classificados de acordo com o tipo de tumor em três grupos: em tumores receptores hormonais positivos; em tumores que apresentam superexpressão de HER2; e em tumores com receptor hormonal negativo e HER2 negativo (BATSCHAUER, 2009)

O câncer de mama do subgrupo triplo negativo consiste em um tumor com ausência de receptores hormonais como estrogênio e progesterona, além de não expressar fator de crescimento epidérmico tirosino quinase 2 (HER2). Esse subgrupo do câncer de mama não apresenta benefícios por meio de terapias específicas, o que proporciona um pior prognóstico e uma menor sobrevida global (BATSCHAUER, 2009; YU, 2011)

2.8 Carcinogênese e hipercoagulabilidade

Em pacientes com câncer, há uma elevação nos níveis plasmáticos de marcadores de hipercoagulabilidade, o que demonstra a ativação do mecanismo hemostático. Essa ativação permite uma maior progressão da doença e, conseqüentemente, maiores chances de metástase (BATSCHAUER, 2009).

Os fatores hemostáticos, como as proteínas da coagulação e da fibrinólise e as plaquetas, apresentam uma grande participação na progressão do tumor. O fator tissular promove uma elevação na expressão do fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF), além de diminuir a síntese de trombospondina, o que permite um aumento na angiogênese, uma adesão e uma migração das células tumorais e uma diminuição na capacidade apoptótica destas células. (BATSCHAUER, 2009).

Atualmente, existem considerações sobre a relação da presença do câncer com a diminuição do tempo de tromboplastina parcial ativado e o aumento dos níveis plasmáticos dos produtos de degradação fibrina e de fatores de coagulação: fibrinogênio, fatores V, VII, IX e XI (BATSCHAUER, 2009).

Foi demonstrado que os níveis plasmáticos de dímero-D são mais elevados nos carcinomas invasivos do que nas doenças benignas e nos carcinomas in situ, e seu aumento está associado com o comprometimento de nódulos axilares. Os níveis plasmáticos de dímero-D constituem um fator preditivo positivo para

determinar envolvimento linfonodal e uma invasão linfovascular. Seu aumento está relacionado com a progressão do tumor e a diminuição da sobrevida em relação ao tumor metastático (BATSCHAUER, 2009).

2.9 Variáveis relacionadas ao paciente

Segundo Guerra (2007), a idade da paciente, o status socioeconômico, o grupo étnico, aspectos geográficos, nutricionais e o tipo de tratamento são fatores que também estão relacionados com a sobrevida de doença. (GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER, 2008; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

O câncer de mama acomete, principalmente, mulheres após a menopausa, sendo mais raro em mulheres jovens, abaixo dos 35 anos. Todavia, as pacientes com idades entre 30 e 35 anos possuem uma pior sobrevida, enquanto que aquelas entre 40 e 50 anos ou mais apresentam um melhor prognóstico quando comparadas (CARVALHO, 2010; GUERRA, 2007).

Mulheres jovens na pré menopausa têm sido identificadas com maior frequência de câncer associado a mau prognóstico do que as mulheres mais velhas na pré-menopausa. Estudos evidenciaram que em mulheres jovens pré-menopausa, constituem fatores prognósticos independentes o estado linfonodal axilar, o status de RH e HER2, tamanho do tumor, grau histológico, procedimento cirúrgico, radioterapia, terapia sistêmica adjuvante, história familiar de câncer de ovário. (BIAZÚS, 2007; GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER, 2008; YOSHIDA, 2011).

O baixo nível socioeconômico está associado a um pior prognóstico devido ao acesso precário ao atendimento de saúde. Conseqüentemente, há um atraso no diagnóstico e menor qualidade no tratamento, promovendo uma menor sobrevida livre de doença. Foi verificado também que a melhor sobrevida é vista em países desenvolvidos e a menos favorável, em alguns países em desenvolvimento (GUERRA, 2007; SCHNEIDER, 2008; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

Verificou-se também que pacientes com um nível de escolaridade superior apresentam vantagem de sobrevida quando comparadas a mulheres com segundo grau, primeiro grau e analfabetas, sendo que o risco de óbito nas de nível superior é menor que nas outras. Isso se deve ao fato de as pacientes com maior nível escolar possuírem uma maior exposição ao exame clínico das mamas e uma maior frequência de mamografia (SCHNEIDER, 2008; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

Os fatores étnicos/raciais influenciam no prognóstico do câncer de mama, de forma que se tem visto uma melhor sobrevida em mulheres de cor branca. Em relação ao grupo étnico, as pacientes

afroamericanas possuem o pior prognóstico. Há divergências na determinação da causa dessa associação, pois pode resultar das desigualdades no acesso ao atendimento de saúde e nos cuidados à saúde, além das diferenças nas características tumorais relacionadas ao estágio do tumor (GUERRA, 2007; GUERRA, 2009; SCHNEIDER, 2008; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

Percebeu-se que o estado civil pode alterar a sobrevida. Em um estudo com pacientes com mais de 65 anos, as mulheres não casadas foram, de forma mais comum, diagnosticadas em estágios mais avançados do câncer; as casadas apresentaram menor risco (GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER, 2008; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

Quanto à nacionalidade, percebeu-se que as pacientes sul-asiáticas que residem nos Estados Unidos, possuem uma menor chance de serem diagnosticadas com o câncer em fases mais iniciais que as mulheres de cor brancas não hispânicas, chinesas e japonesas, segundo estudos do registro de câncer da Califórnia (GUERRA, 2007).

Outros fatores que têm sido associados à recorrência ou progressão do câncer de mama, após o diagnóstico, mas ainda sem muito entendimento, são os hábitos dietéticos e a atividade física (GUERRA, 2007).

Há uma pior sobrevida em pacientes com índice de massa corporal (IMC) a partir de 25, principalmente, em mulheres que estão na pré-menopausa e na perimenopausa. Os valores altos do IMC estão relacionados ao maior risco de óbito por câncer de mama (GUERRA, 2007).

O tipo de tratamento também pode influenciar na determinação do prognóstico. Pacientes que receberam associações com ausência de quimioterapia mostraram melhor prognóstico que as que tiveram um tratamento em associação com quimioterapia. Houve um grande aumento da sobrevida a partir da utilização da terapia sistêmica adjuvante. Alguns estudos demonstraram que a utilização de métodos menos agressivos, como a técnica de biópsia do linfonodo sentinela, são mais adequados e oferecem informações importantes. As pacientes que se submeteram à cirurgia conservadora e radioterapia apresentaram uma grande redução no risco de óbito. (GUERRA, 2007; GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

O atraso no início da radioterapia pode comprometer o tratamento do câncer de mama em mulheres que realizaram a cirurgia conservadora. É sugerido o tratamento quimioterápico adjuvante até cerca de três meses após a cirurgia definitiva (GUERRA, 2007).

TABELA 1

Fatores mais importantes na neoplasia mamária e sua relação com pior ou melhor prognóstico.

| Fatores | Prognóstico |
|--------------------------------------|-------------|
| Tamanho > 2 cm | Ruim |
| Capacidade Proliferativa aumentada | Ruim |
| Invasão linfonodal axilar + | Ruim |
| Características histológicas: | |
| Caráter vascular | Ruim |
| Graduação: grau III | Ruim |
| Tipo papilar invasivo | Ruim |
| Tipo lobular clássico | Ruim |
| Tipo lobular sólido | Ruim |
| Carcinoma ductal infiltrante | Ruim |
| Tipo medular atípico | Bom |
| Carcinoma lóbulo-alveolar | Bom |
| Tipo cribiforme invasivo | Bom |
| Tipo tubular | Bom |
| Tipo túbulo-alveolar | Bom |
| Tipo mucinoso | Bom |
| Reação Histológica: | |
| Elastosis + | Bom |
| Histicitosis + | Bom |
| Marcadores Genéticos: | |
| Polimorfismo Gly388Arg no gene FGFR4 | Ruim |
| Proteína Ki-67 | Ruim |
| Proteína p53 | Ruim |
| Oncogene HER-2 | Ruim |
| Proteína Bcl-2 | Bom |
| Receptores Hormonais: | |
| ER + | Bom |
| PR+ | Bom |
| AR+ | Bom |
| Triplo Negativo | Ruim |
| Variáveis Relacionadas ao Paciente: | |
| Idade < 35 anos | Ruim |
| Menor nível socioeconômico | Ruim |
| Maior nível escolar | Bom |
| IMC ≥ 25 | Ruim |
| Cor branca | Bom |
| Afroamericanas | Ruim |

Fonte – ABREU, 2008; AZAMBUJA, 2007; BATSCHAUER, 2009; BIAZÚS, 2007; CARVALHO, 2010; DIANA et al., 2004; GUERRA, 2007; GUERRA, 2009; PSYRRI, 2012; SCHNEIDER, 2008; SCHNEIDER, D'ORSI, 2009; YOSHIDA, 2011; YU, 2011; ZUCARRI et al., 2008.

3 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi realizada por meio do levantamento de dados encontrados nas bases de

dados Scielo, Periódicos Capes, Science Direct. Foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema Fatores Prognósticos no Câncer de Mama, utilizando os descritores: câncer de mama e fatores prognósticos.

O tempo para análise dos artigos foi de 3 meses e foram escolhidos os mais relevantes em relação aos fatores prognósticos dentro dessa patologia.

4 DISCUSSÃO

Com base na literatura utilizada, observou-se a importância dos fatores prognósticos no curso clínico e sobrevida dos pacientes. Eles são analisados em relação aos aspectos do tumor e às características do paciente.

Azambuja (2007) e Guerra (2007) consensuam que idade inferior a 35 anos, tumores maiores que 2 cm, invasão de linfonodos axilares, invasão linfonodal do HER-2 constituem fatores de mau prognóstico; e fatores como tumor com caráter vascular, de alto grau histológico, com ausência de receptores hormonais e superexpressão são de prognóstico bom.

Já em relação ao tipo histológico, Batschauer (2009), Biazús (2007), Guerra e outros (2009) e Schneider e D'Orsi (2009) concordaram que o carcinoma ductal infiltrante é o de pior prognóstico. No entanto, Carvalho (2010), além de ratificar esse fator prognóstico, acrescentou o carcinoma lobular sólido ao estágio de pior prognóstico. Todos esses autores acordaram que o carcinoma tubular é de bom prognóstico.

Diana e outros (2004) observaram que um número de mitoses ou de imagem hipercromática por campo maior que 1 indica menor sobrevida.

Foi constatado que quanto mais indiferenciado o tumor, pior será o prognóstico, sendo que a maior sobrevida é encontrada nos pacientes em estádios I e II (BATSCHAUER, 2009; DIANA et al., 2004; GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

Biazús (2007), Carvalho (2010), Diana e outros (2004), Guerra (2007), Guerra e outros (2009) e Yoshida (2011) concluíram que o tamanho do tumor e a condição dos linfonodos da região axilar consistem nos mais importantes indicadores prognósticos.

Em relação aos marcadores genéticos, foi percebida uma controvérsia no que diz respeito ao polimorfismo Gly388Arg no gene que codifica o fator de crescimento de fibroblastos da família 4 (FGFR4). Alguns autores relatam que esse não é um marcador prognóstico relevante; por outro lado, outros autores afirmam que há relação da sobrevida e da quimioterapia adjuvante com o gene FGFR4 (AZAMBUJA, 2007; BATSCHAUER, 2009).

A relação da proteína p53 com o prognóstico do câncer de mama ainda apresenta uma certa controvérsia de acordo com Abreu (2008), Batschauer (2009), Biazús (2007), Psyrrri (2012), Zucarrri e outros (2008).

Pacientes com receptores hormonais ER e PR positivos possuem uma sobrevida livre de doença e uma sobrevivência global maior em relação aqueles com ER e PR negativos (BATSCHAUER, 2009; DIANA et al., 2004; YU, 2011).

O AR está associado com a maior sobrevida em pacientes com tumor luminal A, luminal B e subgrupos normal-like. Portanto, foi determinado que o AR apresenta um valor prognóstico e preditivo importante nesses subgrupos (YU, 2011).

O câncer de mama triplo-negativo é considerado um subgrupo de alto risco e de comportamento clínico agressivo (BATSCHAUER, 2009; YU, 2010)

O aumento nos níveis de fator tissular representa um mau fator prognóstico, pois está relacionado com a metástase. (BATSCHAUER, 2009).

A idade ao diagnóstico, os fatores étnicos/raciais, história familiar da doença, estilos de vida e status socioeconômico ainda não são fatores amplamente compreendidos (GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER, 2008; SCHNEIDER; D'ORSI, 2009).

Apesar das controvérsias contidas em alguns estudos, a idade ao diagnóstico tem-se constituído um fator influente, uma vez que, normalmente, um melhor prognóstico é percebido em mulheres mais idosas. Outros estudos verificaram que a idade não constitui fator prognóstico independente (BIAZÚS, 2007; CARVALHO, 2010; GUERRA, 2007; GUERRA et al., 2009; SCHNEIDER, 2008; YOSHIDA, 2011).

5 CONCLUSÃO

O câncer de mama constitui patologia de evolução e prognóstico, significativamente, variados. A análise dos fatores que influenciam o desenrolar da doença é de extrema importância, visto que consiste em um auxílio no manejo e terapêutica.

Basicamente, observou-se que houve consenso entre parte significativa dos autores em relação a idade inferior a 35 anos, tumores maiores que 2 cm, invasão de linfonodos axilares, invasão linfonodal do HER-2 como fatores de mau prognóstico; e caráter vascular, de alto grau histológico, com ausência de receptores hormonais e superexpressão são de bom prognóstico.

Esclareceu-se, por meio desta revisão de literatura, que os fatores prognósticos devem ser avaliados tanto em relação ao tumor como ao paciente, sendo que dentre os fatores relacionados ao tumor, podem-se citar: tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho, presença de receptores hormonais e invasão linfonodal, entre outros. E nos associados ao paciente, enquadram-se: a idade ao diagnóstico, o histórico familiar, socioeconômico, o IMC e outras características genéticas que não estão bem estabelecidas.

Prognostic factors in breast cancer

ABSTRACT

Breast cancer has a great variability in their prognosis, is of great importance the study of the factors that may contribute to its determination. The prognostic factor is a marker associated with overall survival, which allows indicate how to develop the clinical course of patients. This article discusses the prognostic factors in breast cancer through a review and analysis of articles published between the years 2004 to 2012. The prognostic factors are related to histological staging, clinical staging, the genetic markers of prognosis, the proliferative capacity, the hormone receptors, the hypercoagulability markers and variables associated with patient.

Keywords: Breast cancer. Prognostic. Staging. Genetic markers.

REFERÊNCIAS

- ABREU, D. C. B. **Imunodeteção da proteína P53 em câncer de mama: um importante fator prognóstico?** 2008. Dissertação (Mestrado em Genética) – Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Genética da Universidade Católica de Goiás. Goiânia, 2008.
- ABREU, E. **Câncer de mama feminino em Goiânia: análise da sobrevida em 10 anos na coorte diagnosticada entre 1988-90.** 2002. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2002.
- ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 1, p. 113-131, 2002.
- ANDERSON, W. F.; JATOI, I.; DEVESA, S. S. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in the NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 90, no. 2, p. 127-137, 2005.
- AZAMBUJA, E. **Marcadores prognósticos e preditivos e sua importância na individualização do tratamento de pacientes com câncer de mama.** Tese (Doutorado em Ciências Médicas). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
- BATSCHAUER, A. P. B. **Avaliação hemostática e molecular em mulheres com câncer de mama receptor hormonal negativo.** 2009. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.
- BIAZÚS, J. V. **Valor prognóstico e preditivo dos marcadores imunoistoquímicos no carcinoma invasor de mama.** 2007. Tese (Doutorado em Ciências Médicas). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
- BOUCHARDY, C.; VERKOOIJEN, H. M.; FIORETTA, G. Social class is an important and independent prognostic factor of breast cancer mortality. **International Journal of Cancer**, New York, v. 119, no. 5, p. 1145-1151, 2006.
- BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. R. Técnicas de análise de sobrevida. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 579-594, 2002.
- CARVALHO, S. M. T. **Avaliação de fatores prognóstico em tumores de mama nos estádios IIA e IIIB e sua correlação com sobrevida.** 2010. Tese (Doutorado em Oncologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- CHLEBOWSKI, R. T. et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 97, no. 6, p. 439-448, 2005.
- CIANFROCCA, M.; GOLDSTEIN, L. J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. **The Oncologist**, New York, v. 9, no. 6, p.606-616, 2004.
- CRIPPA, C. G. et al. Câncer de mama em mulheres jovens: um estudo de probabilidade de sobrevida livre de doença. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 23-28, 2002.
- DIANA, C. A. F. et al. Factores pronósticos del cáncer de mama: modelo predictivo. **Revista de Oncologia**, Barcelona, v. 6, n. 8, p. 472-482, 2004.
- DIGNAM, J. J. et al. Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 97, no. 3, p. 245-254, 2006.
- EIFEL, P. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, november 1-3, 2000. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 93, no. 13, p. 979-989, 2001.
- EISENBERG, A. L. A. **Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: coorte hospitalar, 1992-1996.** 2004. Tese. (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.

- FIELD, T. S. et al. Disparities and survival among breast cancer patients. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**. Bethesda. no. 35, p. 88-95, 2005.
- GROSCLAUDE, P. et al. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 70, no. 2, p.137-143, 2001.
- GUERRA, M. R. **Sobrevida e fatores prognósticos para o câncer de mama em Juiz de Fora, Minas Gerais, na coorte diagnosticada entre 1998 e 2000**. 2007. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.
- GUERRA, M. R. et al. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 11, p. 2455-2466, 2009.
- HOONING, M. J. et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. **International journal of radiation oncology, biology and physic**, Elmsford, v. 64, p. 1081-1091, 2006.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Controle do câncer de mama: documento de consenso**. Rio de Janeiro, 2004.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2007.
- JEMAL, A. et al. Cancer statistics. **Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 57, no. 1, p. 43-66, 2007.
- KIM, K. J. et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. **Japanese journal of clinical oncology**, Tokyo, v.35, no. 3, p. 126-133, 2005.
- KLEINBAUM, D. G. **Survival analysis: a self-learning text**. 2nd ed. 2. New York: Springer; 1995.
- KÖHLER, H. F. et al. A multivariate analysis on prognostic factors for lobular carcinoma of the breast. **Medical Journal**, São Paulo, v. 128, n. 3, p. 125-129, 2010.
- LAGERLUND, M. et al. Socio-economic factors and breast cancer survival: a population-based cohort study (Sweden). **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 16, no. 4, p. 419-430, 2005.
- MENDONÇA, G. A. S.; SILVA, A. M.; CAULA, W. M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 5, p. 1232-1239, 2004.
- MENG, L.; MASKARINEC, G.; WILKENS, L. Ethnic differences and factors related to breast cancer survival in Hawaii. **International journal of epidemiology**, London, v. 26, no. 6, p.1151-1158, 1997.
- MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Superintendência de Epidemiologia. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. **Análise de situação de saúde de Minas Gerais**. Belo Horizonte, 2007.
- MOLINA, L.; DALBEN, I.; DE LUCA, L. A. Análise das oportunidades de diagnóstico precoce para as neoplasias malignas de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 185-190, 2003.
- MORAES, A. B. et al. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 2219-2228, 2006.
- OLIVOTTO, I. A. et al. Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 330, no. 12, p. 805-810, 1994.
- ORR, R. K. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 6, no. 1, p.109-116, 1999.
- PAAJANEN, H. Increasing use of mammography improves the outcome of breast cancer in Finland. **The Breast Journal**, Florida, v. 12, no. 1, p. 88-90, 2006.
- PARKIN, D. M. et al. Global cancer statistics, 2002. **Cancer Journal for Clinicians**, New York, v.55, no. 2, p. 74-108, 2005.
- PEREIRA, W. M. M. **Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no Estado do Pará**. 2001. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; Rio de Janeiro, 2001.
- PIERGA, J. Y. et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. **Breast**, Edinburgh, v. 13, no. 5, p. 369-375, 2004.
- PSYRRI, A. et al. Prognostic significance of Ube2c Mrna expression in high-risk early breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Study. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 23, no. 6, p. 1422-1427, 2012.
- ROBLES, S. C.; GALANIS, E. Breast cancer in Latin America and Caribbean. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, D. C. v. 11, n. 3, p. 178-185, 2002.
- ROCK, C. L.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. Can lifestyle modification increase survival in women diagnosed with breast cancer? **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 132, no. 11, p. 3504-3507, 2002.

- RUSSO, A. et al. Does family history influence survival in breast cancer cases? **International Journal of Câncer**, New York, v. 99, no. 3, p. 427-430, 2002.
- SANT, M. et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. **Cancer**, New York, v. 100, n.4, p. 715-722, 2004.
- SANT, M. et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. **International Journal of Câncer**, New York, v. 106, no. 3, p. 416-422, 2003.
- SANT, M. et al. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. **International Journal of Câncer**, New York, v. 119, no. 10, p. 2417-2422, 2006.
- SCHNEIDER, I. J. C.; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, p.1285-1296, 2009.
- SCHNEIDER, I. J. C. **Estudo de sobrevida em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina**. 2008. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
- SMIGAL, C. et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. **Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 56, no. 3, p. 168-183, 2006.
- STOCKTON, D. et al. Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in East Anglia: earlier diagnosis or better treatment. **British Medical Journal**, London, v. 314, n. 7079, p. 472-475, 1997.
- TRAEBERT, E. E. **Câncer de mama em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos: estudo de probabilidade de sobrevida livre de doença**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
- TRUONG, P. T. et al. Radiotherapy omission after breastconserving surgery is associated with reduced breast cancerspecific survival in elderly women with breast cancer. **American Journal of Surgery**, New York, v.191, no. 6, p. 749-755, 2006.
- YOSHIDA, M. et. al. Prognostic factors in young japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, Tokyo, v. 41, no. 2, p. 180-189, 2011.
- YU, Q. et al. Expression of androgen receptor in breast cancer and its significance as a prognostic factor. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 22, no. 6, p. 1288-1294, 2011.
- ZUCCARRI, D. A. P. C. et al. Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias – importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina – estudo comparativo. **Arquivos de Ciências da Saúde**, São José do Rio Preto, v. 15, n. 4, p. 189-198, 2008.

Enviado em 30/5/2012

Aprovado em 20/6/2012